

ANA CECÍLIA BEZERRA CARVALHO

PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS: REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA E
PROPOSTA DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA ESPÉCIES VEGETAIS
OFICIALIZADAS NO BRASIL

BRASÍLIA, 2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA CECÍLIA BEZERRA CARVALHO

PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS: REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA E
PROPOSTA DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA ESPÉCIES VEGETAIS
OFICIALIZADAS NO BRASIL

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Dâmaris Silveira

BRASÍLIA

2011

CARVALHO, Ana Cecília Bezerra

Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil / Ana Cecília Bezerra Carvalho, Brasília, 2011, 318p.

Orientador: Dâmaris Silveira

1. Plantas medicinais; 2. Fitoterápicos; 3. Regulamentação

ANA CECÍLIA BEZERRA CARVALHO

PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS: REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA E
PROPOSTA DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA ESPÉCIES VEGETAIS
OFICIALIZADAS NO BRASIL

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde,
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 31 de março de 2011.

BANCA EXAMINADORA

_____ (presidente)

Profa. Dra. Dâmaris Silveira (UnB)

Profa. Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz (UFPB)

Prof. Dr. Leandro Machado Rocha (UFF)

Dr. Ângelo Giovani Rodrigues (MS)

Profa. Dra. Paula Martins Melo (UnB)

Dedico este trabalho a todos que trabalham incansavelmente pelo uso da fitoterapia.

*Dedico também a minha família, em especial a João Rocha, Maria Veronica e
Leonarda Bezerra, que sempre viveram com minha ausência mas me apoiaram de
modo que consegui alcançar meus objetivos.*

AGRADECIMENTOS

À Deus que ilumina cada um dos meus passos, protege, abençoa e encaminha minha vida.

A minha querida orientadora, Dâmaris Silveira, que aceitou esse desafio de navegar no mar regulatório, por sua amizade, carinho, dedicação e competência.

À família, que apoiou, esperou e acalentou em todos os momentos.

A Walter de Britto que foi um grande companheiro, pelo carinho, compreensão e auxílio constante.

A Anvisa que me abriu as portas para os mistérios da regulação sanitária, que me presenteou com diversos e amados amigos e que me pôs em contato com pessoas maravilhosas nas diversas comissões que participo: CATEF, Farmacopeia, comitês da Política de Fitoterápicos e Práticas Integrativas, Mercosul e PANDRH.

A UnB por ter me aceito como aluna e fornecido as ferramentas necessárias ao meu doutoramento.

A Edmundo Netto e Diana Nunes, amigos admiráveis, que, além de contribuírem diariamente nas discussões dessa tese, por serem profundos conhecedores da legislação sanitária, ainda corrigiram a parte de legislação.

À Evelin Balbino, João Paulo e Artur Maciel, amigos impagáveis, que dividiram o trabalho de levantamento dos fitoterápicos registrados, discutiram comigo vários pontos desse trabalho e ainda contribuíram na fase final na obtenção de dados na Anvisa.

Aos meus queridos colegas de trabalho que contribuíram diariamente na construção desse trabalho: Robelma Marques, Fabrício Oliveira, Leandro Viana, Lívia Ramalho, Valdemar dos Santos, Diana Conceição e Jackeline Góis.

À Gláucia Lima, grande amiga, que me apresentou a minha orientadora, profa. Dâmaris, me abrindo as portas da UnB.

À Kátia Torres e Rosane Alves, especialistas do Ministério da Saúde e grande amigas, que compartilharam as lutas pela fitoterapia e as discussões dessa tese.

A Miguel Nascimento, Carmem de Simone, Ângelo Giovani e Marize Girão, também especialistas do Ministério da Saúde, por cada momento compartilhado e por todas as discussões sobre fitoterapia para o desenvolvimento dessa tese.

Às queridas amigas Liliane Alves, pelo auxílio na regulamentação de alimentos, e Camilla Horta, pela revisão da parte de cooperação internacional.

À Nur Shuqair pela amizade, apoio constante, orientação e por ter liberado o ajuste do meu horário de trabalho para as aulas no início dessa tese.

A Dirceu Raposo, Tatiana Lowande e Mônica Soares, por me auxiliarem na concessão da licença para capacitação na fase final da tese.

Aos agrônomos Fernando Viana e Elmo Melo, pelas sugestões na parte agrônômica do modelo de monografia.

Ao engenheiro agrônomo Harry Lorenzi pela cessão de uso das fotos de *M. officinalis*.

Ao querido professor José Maria Barbosa Filho, pela revisão de artigos da *M. officinalis* no Napralert e empréstimo de referências para esse trabalho.

Aos admiráveis professores Elizaldo Carlini, Ana Maria Soares e Rui Macedo, pelo envio dos artigos sobre *M. officinalis*.

Aos queridos e admiráveis professores da CATEF e do CTT-APF: José Carlos Tavares, Ana Cláudia Amaral, Roberto Boorhem, Elaine Elisabetsky, João Ernesto, Marçal Queiroz, Juceni David, Nilton Luz Netto, Cristina Marcucci, Odorico Moraes, Eduardo Oliveira, Leandro Rocha, Mara Zélia Almeida, Berta Heinzmann, Elfriede Bachhi, Emídio Cunha, Rosane Alves, Wagner Barbosa, Luiz Antonio da Costa, Margareth Diniz, Nilce da Fonte, Maria Bernadete Maia e Ana Maria Soares pela revisão que fizeram no modelo de monografia para espécies vegetais, por todo o trabalho desenvolvido na atualização da legislação sanitária para fitoterápicos e pela convivência maravilhosa que me brinda com um aprendizado constante.

A Dra. Martha Gattuso, pelas informações sobre a Farmacopeia Argentina.

A Thyago Caon, Silvana Langasner e Phelipe Norato por terem contribuído na utilização e avaliação do modelo de monografia, elaborando monografias de espécies vegetais medicinais para o SUS.

A José Raimundo, Kattaryna Figueiredo e Marcelo Ângelo pelo auxílio na parte técnica computacional desta tese.

A todas as pessoas e instituições que contribuíram nas consultas públicas para adequação das normas de fitoterápicos.

A Carolina, Adriano, Rai, Josiane, Elvis e Artur pelo carinho, amizade e apoio.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“O senhor mesmo marchará diante de ti e estará contigo e não te deixará e nem te abandonará. Nada temas e não te amedrontes.”

(Dt. 31,8)

RESUMO

Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil / Ana Cecília Bezerra Carvalho, Brasília, 2011, 318p.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é uma autarquia subordinada ao Ministério da Saúde, encarregada da regulação e regulamentação de fitoterápicos, dentre outros produtos. Em 2006, duas importantes políticas foram publicadas para a área de plantas medicinais e fitoterápicos, a Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), fazendo com que a Anvisa tivesse que atualizar seus regulamentos. O objetivo desse trabalho é analisar as modificações nas normas da Anvisa para fitoterápicos decorrentes das políticas citadas e propor um modelo de monografia para espécies vegetais medicinais. Para tanto, na parte exploratória desse trabalho, foi selecionada a abordagem qualitativa com técnica de análise documental para verificar os medicamentos fitoterápicos registrados na Anvisa, de modo a conhecer o mercado que precisava ser trabalhado e saber quais espécies vegetais nativas já possuíam registros como medicamentos fitoterápicos. Em seguida, ainda na parte exploratória, foi realizado um estudo das espécies vegetais constantes da Relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS (RENISUS), de sua distribuição geográfica e se possuíam registro e presença em listas oficiais. Posteriormente, foram avaliadas as modificações nas normas da Anvisa relacionadas a plantas medicinais e fitoterápicos, focando principalmente nas normas de registro de medicamentos fitoterápicos e de notificação de drogas vegetais. Na parte construtiva do trabalho, foi elaborada uma proposta de monografia baseada nos requisitos presentes na legislação sanitária e nas monografias internacionais oficializadas no País. Esse modelo foi testado, na fase de validação, com a monografia da espécie *Maytenus officinalis* Maab.. Pode ser verificado que para essa espécie há embasamento científico para comprovar sua utilização tradicional prevista nas normas da Anvisa. Os dados obtidos no trabalho apontaram que as normas da Anvisa para liberação de uso de fitoterápicos estão mais adequadas ao preconizado na PNPMF e PNPIC e ao presente nas normativas internacionais. Foi observado também que poucas espécies vegetais medicinais nativas possuem registro como medicamentos fitoterápicos, sendo necessárias ações para modificar essa situação. Com essas ações, pretendeu-se auxiliar a Anvisa no seu papel regulatório de fornecer fitoterápicos seguros, eficazes e de qualidade para a população.

Palavras-chave: Plantas medicinais; fitoterápicos; regulamentação, Anvisa, política.

ABSTRACT

Medicinal plants and herbal medicines: health regulation and model of monograph to medicinal plants oficialized in Brazil / Ana Cecília Bezerra Carvalho, Brasília, 2011, 318p.

The Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa) is an independent agency subordinated to the Ministry of Health, responsible for regulation of herbal medicines, among other products. In 2006, two important policies were issued for medicinal plants and herbal medicines, leading Anvisa to the updating of its regulations. The aim of this study at analyzing the changes in Anvisa's rules for herbal medicines arising from these policies, as well as proposing a model monograph for medicinal herbs. For the exploratory part of this work, was selected a qualitative approach with technical analysis of documents to verify herbal medicines registered at Anvisa, in order to get acquainted with the market that needed to be dealt with and know which native plant species were already registered as herbal medicines. Then, still in the exploratory phase, it was conducted a study with plant species listed on the national medicinal plants of interest to the SUS (RENISUS), their geographic record and their presence in official lists. Subsequently, the changes in the Anvisa norms related with medicinal plants and herbal products were assessed, mainly focusing on the rules for registration of herbal medicines and notification of herbal drugs. At the constructive part of the present work, it was drawn up a draft monograph to medicinal herbs listed in RENISUS, based on the requirements of sanitary legislation and on the international monographs recognized officially in Brazil. This model was tested in the validation phase, with a monograph of the species *Maytenus officinalis* Maab.. It can be verified that for this specie there is scientific basis to prove its traditional use as foreseen by norms of Anvisa. The data obtained in the study indicated that Anvisa's rules are now more appropriate to the recommendations of PNPMF and PNPIC, as well as to international standards. It was also observed that few native medicinal plant species are registered as herbal medicines. Thus, some actions are necessary to reverse this situation. With these actions, it will be possible to assist Anvisa in its regulatory role of providing safe, effective and quality herbal medicines for the population.

Key words: Medicinal plants; herbal medicines; regulation; Anvisa; policy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura organizacional da Anvisa, conforme Portal da Agência	45
Figura 2 Medicamentos fitoterápicos registrados na Anvisa até março de 2008.....	69
Figura 3 Formas farmacêuticas registradas na Anvisa até março de 2008.....	70
Figura 4 Empresas detentoras de registro de medicamentos fitoterápicos por região do Brasil até março de 2008	74
Figura 5 Registros de medicamentos fitoterápicos por região do Brasil até março de 2008	74
Figura 6 Frutos e ramos de <i>Maytenus officinalis</i>	113
Figura 7 Aspectos macroscópicos em <i>M. officinalis</i>	115
Figura 8 Aspecto de ramo apical de <i>M. officinalis</i>	116
Figura 9 Aspectos microscópicos em <i>M. officinalis</i>	118
Figura 10 Participantes na CP 36/2009 por Estado da Federação.....	283
Figura 11 Contribuição na CP 36/2009 por segmento da sociedade...	284
Figura 12 Posicionamento dos participantes quanto a CP 36/2009.....	284
Figura 13 Estudos analisados para elaboração da monografia da espécie <i>M. officinalis</i> por área de concentração.....	300

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Espécies vegetais com maior número de derivados registrados como fitoterápicos simples até março de 2008.....	70
Tabela 2 - Espécies vegetais nativas com maior número de registros como fitoterápicos simples e respectiva indicação terapêutica	71
Tabela 3 - Comparação entre os limites de contaminação microbiana estabelecidos para materiais vegetais entre as normas vigentes.....	247
Tabela 4 - Limites microbiológicos estabelecidos pela legislação brasileira para drogas vegetais.....	267

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Categoria terapêutica dos medicamentos registrados na Anvisa como fitoterápicos simples até março de 2008.....	72
Quadro 2 - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Rennisus	76
Quadro 3 - Lista de espécies vegetais da Rennisus; indicação terapêutica para as que possuem registro na Anvisa; presença na lista de fitoterápicos de registro simplificado (RS); presença na notificação de drogas vegetais com alegação terapêutica; e presença na Farmacopeia Brasileira.....	83
Quadro 4 - Principais legislações brasileiras sobre plantas medicinais e fitoterápicos modificadas após a publicação da PNPIC e PNPMF em 2006.....	89
Quadro 5 - Principais modificações ocorridas nas legislações brasileiras de registro de medicamentos fitoterápicos.....	90
Quadro 6 - Itens modificados na legislação brasileira para registro de medicamentos fitoterápicos e a presença dos mesmos na legislação internacional avaliada.....	91
Quadro 7 - Principais guias orientativos da OMS sobre plantas medicinais e fitoterápicos.....	94
Quadro 8 Principais legislações canadenses para produtos naturais para saúde.....	94
Quadro 9 - Principais legislações argentinas para medicamentos fitoterápicos.....	95
Quadro 10 - Principais legislações paraguaias para medicamentos fitoterápicos.....	95
Quadro 11 - Principais legislações da Comunidade Europeia para medicamentos fitoterápicos	96

Quadro 12 - Principais legislações mexicanas para medicamentos e remédios fitoterápicos	97
Quadro 13 – Comparação entre a regulação pertinente para comércio de chás, plantas medicinais e a notificação de drogas vegetais.....	99
Quadro 14 - Principais legislações brasileiras aplicadas a produção e notificação de chás	100
Quadro 15 - Legislação brasileira que regulamenta o comércio de plantas medicinais	100
Quadro 16 - Principais legislações brasileiras aplicadas à produção e notificação de drogas vegetais.....	100
Quadro 17 - Comparação entre os itens presentes no modelo de monografia proposto e as diferentes monografias presentes na IN 05/2008.....	111
Quadro 18 – Características de <i>Maytenus officinalis</i> no Anexo da RDC 10/2010.....	144
Quadro 19 Estudos de toxicidade aguda relatados na literatura de extratos de <i>M. officinalis</i>	150
Quadro 20 - Estudos de toxicidade subcrônica e/ou crônica de extratos de <i>M. officinalis</i>	151
Quadro 21 - Estudos de mutagenicidade e genotoxicidade de extratos de <i>M. officinalis</i>	153
Quadro 22 - Estudos do efeito sobre a reprodução de extratos de <i>M. officinalis</i>	155
Quadro 23 - Estudos de atividade farmacológica pré-clínica de extratos de <i>M. officinalis</i>	160
Quadro 24 - Ensaio clínico fase I utilizando extratos de <i>M. officinalis</i>	168
Quadro 25 - Ensaio clínico Fase II utilizando extratos de <i>M. officinalis</i>	170

Quadro 26 - <i>M. officinalis</i> na lista de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos.....	172
Quadro 27 - Medicamentos fitoterápicos registrados tendo como ativo <i>M. officinalis</i>	176
Quadro 28 - Patentes solicitadas para a <i>M. officinalis</i> no INPI.....	178
Quadro 29 - Lista de referências utilizadas na monografia de <i>M. officinalis</i>	179
Quadro 30 - Limites microbiológicos descritos na legislação brasileira para chás.....	264
Quadro 31 - Prazo de validade de drogas vegetais, segundo a legislação Alemã.....	265
Quadro 32 - Informações a serem disponibilizadas nas embalagens de drogas vegetais notificadas de acordo com a forma de extração indicada.....	276

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC -	American Botanical Council
ABTS -	2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid)
AFE -	Autorização de Funcionamento
AHP -	American Herbal Pharmacopea
AIB -	Ácido Indolbutírico
AIEA -	Agência Internacional de Energia Atômica
ANA -	Ácido Naftalenoacético
ANMAT -	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC -	Association of Official Analytical Chemists International
APHA -	American Public Health Association
BHMA -	British Herbal Medicine Association
BLACPMA -	Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas
BPA -	Boas Práticas Agrícolas
BMC -	Bone-Marrow Cell
BPFC -	Boas Práticas de Fabricação e Controle
BPM -	Boas Práticas de Manipulação
CAMED -	Câmara de Medicamentos
CATEF -	Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos

CCD -	Cromatografia em Camada Delgada
CCDAE -	Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência
CDB -	Convenção sobre Diversidade Biológica
CE -	Comunidade Europeia
CEME -	Central de Medicamentos
CENARGEM -	Centro Nacional de Pesquisa de Recursos Genéticos e Biotecnologia
CFB -	Comissão da Farmacopeia Brasileira
CG - EM	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas
CI -	Concentração inibitória
CIT -	Comissão Intergestores Tripartite
CLAE-DAD -	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada com Detector de Varredura de Diodos
CNPJ -	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica
CNS -	Conselho Nacional de Saúde
COFEPRIS -	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CP -	Consulta Pública
CRF -	Conselho Regional de Farmácia
CTT -	Comitê Técnico Temático
CTT- APF -	Comitê Técnico Temático de Apoio a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
DAF -	Departamento de Assistência Farmacêutica
DCB -	Denominação Comum Brasileira

DDE -	Eiclorodifenildicloroetileno
DDT -	Diclorodifeniltricloroetano
DICOL -	Diretoria Colegiada
DOU -	Diário Oficial da União
DNA -	Ácido Desoxirribonucleico
DPPH -	2,2 difenil-1-picrilhidrazila
EB -	Extrato Bruto
ECG -	Eletrocardiograma
EDQM -	European Directorate for the Quality of Medicines
EMBRAPA -	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
EM -	Estado Membro
EMA -	European Medicines Agency
ESCAP -	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
FAO -	Food and Agriculture Organization
FB -	Farmacopeia Brasileira
FDA -	Food and Drug Administration
FEBRAFARMA -	Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica
FEUM -	Farmacopeia dos Estados Unidos Mexicanos
FFB -	Formulário Fitoterápico Brasileiro
FHEUM -	Farmacopeia Herbolária Mexicana
FIOCRUZ -	Fundação Oswaldo Cruz
FV -	Farmácia Viva

GACP -	Good Agricultural Glinical Practices
GGALI -	Gerência Geral de Alimentos
GGIMP -	Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos
GGMED -	Gerência Geral de Medicamentos
GGPRO	Gerência Geral de Propaganda de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária
GGTOX -	Gerência Geral de Toxicologia
GM/MS -	Gabinete do Ministro/ Ministério da Saúde
GTI -	Grupo de Trabalho Interministerial
HPTLC -	Ultra Cromatografia Líquida de Alta Performance
IBAMA -	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente
ICH -	International Conference Harmonization
ICMSF -	International Commission on Microbiological Specifications for Foods
IN -	Instrução Normativa
INAME -	Instituto Nacional de Drogas
INMETRO -	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
IPNI -	International Plant Name Index
IP -	Intraperitoneal
ISO -	International Organization for Standardization
LGS -	Ley General de Salud
MAPA -	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MCT -	Ministério da Ciência e Tecnologia
MDA -	Ministério do Desenvolvimento Agrário
MDIC -	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
MDS -	Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome
MERCOSUL -	Mercado Comum do Sul
MF -	Medicamento Fitoterápico
MFBE -	Medicamento Fitoterápico Bem Estabelecido
MFT -	Medicamento Fitoterápico Tradicional
MFB -	Memento Fitoterápico Brasileiro
MI -	Ministério da Integração Nacional
MinC -	Ministério da Cultura
MMA -	Ministério do Meio Ambiente
MOBOT -	Missouri Botanical Garden
MS -	Ministério da Saúde
MSPBES -	Ministério de Saúde Pública e Bem Estar Social
NHPD -	Natural Health Products Directorate
NIS -	Newly Independent States
NOM -	Normas Operacionais Mexicanas
OMS -	Organização Mundial da Saúde
PAP -	Programa de Análise de Produtos
PANDRH -	Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization
PgP -	Phosphoglycolato Phosphatase

PIC -	Práticas Integrativas e Complementares
PNAF -	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM -	Política Nacional de Medicamentos
PNPIC -	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
PNPMF -	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PNS -	Produto Natural para Saúde
POP -	Poluentes Orgânicos Persistentes
ppm -	Partes por milhão
PPPM -	Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais
RAPD -	Polimorfismo de DNA Amplificado ao Acaso
RDC -	Resolução de Diretoria Colegiada
RE -	Resolução Específica
RENAPLAN -	Relação Nacional de Plantas Medicinais
RENAFITO -	Relação Nacional de Fitoterápicos
RENISUS -	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
RF -	Remédio Fitoterápico
RIS -	Reglamento de Insumos de Salud
RMN -	Ressonância Magnética Nuclear
ROS -	Espécies Reativas de Oxigênio
RTC -	Root-Tip Cells
SAC -	Serviço de Atendimento ao Consumidor

SBPC -	Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência
SE -	Segurança e Eficácia
SLE -	Extração Sólido-Líquido
SNC -	Sistema Nervoso Central
SNVS -	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SPECT -	Tomografia Computadorizada de Emissão de Póstron Único
SQR -	Substância Química de Referência
SUS -	Sistema Único de Saúde
SVS -	Secretaria de Vigilância Sanitária
TFA -	Ácido Trifluoroacético
UFC -	Universidade Federal do Ceará
UFPA -	Universidade Federal do Pará
UFPeL -	Universidade Federal de Pelotas
UFPR -	Universidade Federal do Paraná
UNAERP -	Universidade de Ribeirão Preto
UnB -	Universidade de Brasília
UNIFESP -	Universidade Federal de São Paulo
UR -	Umidade relativa
VO -	Via Oral
VISA -	Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	29
2 JUSTIFICATIVA	32
3 OBJETIVOS	34
3.1 GERAL.....	34
3.2 ESPECÍFICOS.....	34
4 REVISÃO DE LITERATURA	35
4.1 DEFINIÇÕES.....	35
4.2 POLÍTICAS PÚBLICAS EM PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS.....	37
4.3 A ANVISA	44
4.4 A ABRANGÊNCIA DO USO DE FITOTERÁPICOS E POTENCIALIDADES DE DESENVOLVIMENTO.....	47
4.5 HISTÓRICO DAS LEGISLAÇÕES SOBRE PLANTAS MEDICINAIS E MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.....	50
4.5.1 Histórico das legislações sobre plantas medicinais	51
4.5.2 Histórico das legislações sobre medicamentos fitoterápicos	52
4.5.2.1 Medicamentos fitoterápicos manipulados.....	53
4.5.2.2 Medicamentos fitoterápicos industrializados.....	53
4.6 A FARMACOPEIA BRASILEIRA E AS MONOGRAFIAS DE PLANTAS MEDICINAIS.....	57
4.6.1 Monografias de espécies vegetais medicinais	60

5 MÉTODOS	63
5.1 LEVANTAMENTO DOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS.....	66
5.2 AVALIAÇÃO DAS ESPÉCIES VEGETAIS DE INTERESSE AO SUS.....	64
5.3 AVALIAÇÃO DAS MODIFICAÇÕES IMPLEMENTADAS NA LEGISLAÇÃO DE FITOTERÁPICOS.....	64
5.4 ELABORAÇÃO DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA SISTEMATIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS ESPÉCIES VEGETAIS	66
5.5 ELABORAÇÃO DE MONOGRAFIA DA ESPÉCIE <i>Maytenus officinalis</i> Mabb.	67
6 RESULTADOS	69
6.1 LEVANTAMENTO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS NA ANVISA.....	69
6.2 ANÁLISE DAS ESPÉCIES VEGETAIS DE INTERESSE AO SUS	74
6.3. ANÁLISE DAS MODIFICAÇÕES IMPLEMENTADAS NA LEGISLAÇÃO DE FITOTERÁPICOS.....	88
6.3.1 Registro de medicamentos fitoterápicos	88
6.3.2 Notificação de drogas vegetais	98
6.4 MODELO DE MONOGRAFIA PARA SISTEMATIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS ESPÉCIES VEGETAIS CONSTANTES DA RENISUS	101
6.5 MONOGRAFIA PARA ESPÉCIE VEGETAL <i>Maytenus officinalis</i> Mabb.	113
7 DISCUSSÃO	196
7.1 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS.....	196
7.2 ANÁLISE DAS ESPÉCIES VEGETAIS DA RENISUS.....	199

7.3. MODIFICAÇÕES NA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA BRASILEIRA PARA FITOTERÁPICOS	201
7.3.1 Registro de medicamentos fitoterápicos	205
7.3.1.1 Sobre a seleção das legislações e documentos orientativos internacionais	210
7.3.1.2 Sobre o tempo de modificação da legislação sanitária	213
7.3.1.3 Sobre a classificação dos produtos obtidos de plantas medicinais nas diferentes legislações selecionadas	213
7.3.1.4 Sobre a possibilidade de registro de droga vegetal como ativo no medicamento fitoterápico	216
7.3.1.5 Sobre a utilização dos requisitos da RDC 14/2010 para registro de medicamentos obtidos de fungos e algas enquanto não se publica regulamento específico	217
7.3.1.6 Sobre a adoção de uma lista de livros e artigos para comprovação de segurança e eficácia	218
7.3.1.7 Sobre a existência de uma lista de produtos de registro simplificado	220
7.3.1.8 Sobre a possibilidade de comprovação de segurança e eficácia por uso tradicional	222
7.3.1.9 Sobre a avaliação de características físico-químicas do extrato	226
7.3.1.10 Sobre a realização de testes de identificação e quantificação e requisitos específicos para medicamentos fitoterápicos associados.	227
7.3.1.11 Sobre a possibilidade de substituição do controle químico quantitativo pelo controle biológico da atividade terapêutica.....	232
7.3.1.12 Sobre os controles realizados nos excipientes e lista de ingredientes não medicinais	233
7.3.1.13 Sobre a atualização de monografias oficiais no país.....	235
7.3.1.14 Sobre a avaliação de contaminantes.....	236
7.3.1.15 Sobre a necessidade de teste para avaliação de micotoxinas, incluindo aflatoxinas.....	238

7.3.1.16 Sobre a avaliação de resíduos de pesticidas e fumigantes	240
7.3.1.17 Sobre a avaliação de radioatividade	243
7.3.1.18 Sobre a atualização dos limites permitidos para microorganismos	244
7.3.1.19 Sobre as principais lacunas ainda existentes na Legislação que devem ser preenchidas no sentido de aprimorar a regulamentação do setor.....	250
7.3.1.20 Cooperação internacional.....	252
7.3.2 Notificação de drogas vegetais.....	254
7.3.2.1 A construção da norma.....	254
7.3.2.2 Sobre o enquadramento dos produtos.....	257
7.3.2.3 Sobre as principais legislações aplicáveis.....	258
7.3.2.4 Sobre a possibilidade de informar alegações terapêuticas.....	259
7.3.2.5 Sobre o local de venda dos produtos.....	260
7.3.2.6 Sobre o controle exercido na produção dos produtos.....	260
7.3.2.7 Sobre os produtores.....	269
7.3.2.8 Sobre a restrição de venda dos produtos.....	270
7.3.2.9 Sobre o tempo de uso recomendado ou permitido.....	272
7.3.2.10 Sobre a forma de disponibilização dos produtos.....	272
7.3.2.11 Sobre o controle das matérias-primas.....	273
7.3.2.12 Sobre a designação dos produtos.....	274
7.3.2.13 Sobre a embalagem dos produtos	275
7.3.2.14 Sobre a seleção das espécies.....	279
7.3.2.15 Sobre a forma de liberação para o uso	281

7.3.2.16 Sobre a aprovação da norma, conforme dados da consulta pública 36/2009.....	283
7.4 MODELO DE MONOGRAFIA PARA SISTEMATIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS ESPÉCIES VEGETAIS CONSTANTES DA RENISUS.....	285
7.4.1 Descrição de como deve ser preenchido o modelo	286
7.4.2 As diversas monografias publicadas.....	294
7.5 MONOGRAFIA PARA ESPÉCIE VEGETAL <i>Maytenus officinalis</i> Mabb.	299
8 CONCLUSÃO.....	302
9 REFERÊNCIAS.....	305

1 INTRODUÇÃO

A medicina popular exerce um importante papel na atenção primária à saúde, principalmente nos países em que a população não tem grande acesso a medicamentos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, mesmo com os avanços alcançados nos últimos 30 anos no que se refere a políticas públicas, uma grande parte da população ainda não tem acesso regular a serviços de saúde convencionais e medicamentos essenciais, principalmente em países considerados de menor desenvolvimento (1). Uma alternativa à terapêutica convencional utilizada é o uso de plantas medicinais e seus derivados, prática que as agências governamentais internacionais têm envidado esforços no sentido de garantir que seja segura e eficaz (2).

O Brasil possui arcabouço legal para plantas medicinais e fitoterápicos, bem como programas de incentivo à pesquisa desses; porém, apenas em 2006, foram publicadas políticas governamentais voltadas para o setor: a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) (3-5). Essas políticas trazem como diretrizes, dentre outras ações, a elaboração/adequação de marco regulatório e incentivo à pesquisa para plantas medicinais e fitoterápicos, priorizando a biodiversidade do País.

Para implantação da PNPMF, foi lançado, em dezembro de 2008, por meio da Portaria 2960, o Programa da PNPMF, definindo ações e metas a serem desenvolvidas pelos diferentes Ministérios e instituições envolvidas na cadeia de produção de plantas medicinais e seus derivados (6).

A principal ação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nesse Programa e, nas duas políticas citadas, está relacionada com a regulamentação da produção, distribuição e uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Diversas áreas e normas da Anvisa estão envolvidas com essa ação, sendo o registro de medicamentos fitoterápicos uma das principais.

Já existe regulamentação sanitária específica para registro de fitoterápicos desde 1967, e uma nova atualização foi publicada em 2010. Uma revisão da legislação de registro, orientada pelas diretrizes e ações proeminentes na PNPMF e as necessidades do mercado nacional, ampliando a

cobertura da legislação e adequando as exigências aos níveis de produção, favorece o registro de fitoterápicos, aumentando o acesso da população a essa terapia complementar.

A comprovação de segurança e eficácia (SE) no registro de medicamentos fitoterápicos pode ser feita com base em literatura de uso tradicional ou estudos científicos realizados com a espécie vegetal. A organização das informações disponíveis na literatura sobre as espécies para as quais há interesse de registro também favoreceria o número de produtos registrados tendo as mesmas como ativos, além de fornecer subsídios para a Anvisa na concessão dos registros.

Com o intuito de fortalecer pesquisas com plantas medicinais nativas prioritárias e disponibilizar estas informações, o Ministério da Saúde (MS) publicou, em fevereiro de 2009, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). Essa lista é composta por 71 espécies vegetais¹, para as quais serão priorizadas pesquisas e investimentos com o intuito de que as mesmas sejam utilizadas com segurança e eficácia nas suas diferentes formas de apresentação: material vegetal *in natura*, material vegetal seco, medicamentos manipulados e industrializados (7).

A publicação de uma lista de espécies vegetais a serem preferencialmente estudadas é importante, de modo que não se perpetue a prática disseminada no Brasil de pesquisas isoladas que não contemplam toda a padronização preconizada pela legislação brasileira para obtenção de medicamentos (8-11).

Sendo essa uma prioridade do Ministério da Saúde para o SUS, passa a ser prioridade, para a Anvisa, o registro de medicamentos fitoterápicos com base nas espécies da Rennisus. A promoção do registro dessas espécies pode ser feita incluindo-as em listas de registro simplificado, na notificação de drogas vegetais, elaborando monografias farmacopeicas e mementos e formulários fitoterápicos pela Farmacopeia Brasileira (FB). Porém, para isso, é necessário que seja avaliado se há informação científica suficiente que abarque a segurança, eficácia e qualidade de fitoterápicos obtidos dessas espécies. Para

¹ Segundo informações do Ministério da Saúde, a Rennisus é composta por 71 espécies, porém, como foram incluídas mais de uma espécie para o mesmo gênero, o número total passa a ser de 89 espécies.

tanto, a organização dessas informações deve ser feita de modo sistematizado, considerando que muita informação já existe na literatura científica, porém, de forma difusa e desconexa.

A proposta desse trabalho é analisar as modificações implementadas nas legislações da Anvisa com a publicação da PNPMF e PNPIIC, principalmente aquelas relacionadas à liberação de uso de fitoterápicos. Para tanto, foi verificada a situação dos medicamentos fitoterápicos registrados e analisada a legislação sanitária brasileira e internacional para registro de medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais. Em seguida, ao ser observado que há poucos medicamentos fitoterápicos registrados contendo plantas nativas, foram reunidos todos os itens necessários na legislação sanitária, resultando em uma proposta de modelo de monografia para sistematização do conhecimento existente sobre espécies vegetais medicinais. Por fim, com o objetivo de validar o modelo de monografia proposto, foi elaborada uma monografia para a espécie vegetal *Maytenus officinalis* Mabb., escolhida por ser uma espécie nativa, constar na Rennisus, da lista de Registro simplificado de medicamentos fitoterápicos, da notificação de drogas vegetais e ainda do elenco de medicamentos que podem ser financiados pelo SUS, de acordo com a Portaria 4217/2010 (12).

2 JUSTIFICATIVA

O Brasil é um dos países com a maior biodiversidade do mundo, contando com um valor aproximado de mais de 20% do número total de espécies do planeta, com número de espécies vegetais superior a 55 mil descritas, o que corresponde a 22% do total mundial (13-14). Esta rica biodiversidade é acompanhada por uma longa aceitação de uso de plantas medicinais e conhecimento tradicional associado (11, 15). Uma pesquisa realizada no município de Datas, em Minas Gerais, mostrou que 83,6% dos entrevistados acreditavam que o tratamento com plantas medicinais fosse eficaz (16); em outra pesquisa realizada com população de baixa renda nos municípios do interior do Nordeste, 94,4% dos entrevistados afirmaram acreditar no poder curativo de plantas medicinais e 83,2% possuíam exemplares de ervas cultivadas em suas residências (17).

O país possui uma experiente classe científica que há muito estuda e publica artigos sobre plantas medicinais. Segundo as conclusões do Simpósio “Plantas medicinais do Brasil: o pesquisador brasileiro consegue estudá-las?”, realizado em junho de 2005 pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e pela Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), do qual participaram diversas sociedades científicas brasileiras:

A comunidade científica nacional tem forte competência na condução de estudos nas diversas áreas que abrangem plantas medicinais: botânicos, químicos, farmacológicos pré-clínicos, clínicos e farmacêuticos. De longe, o Brasil é o país latino-americano que mais publica trabalhos deste tema, sendo um dos expoentes mundiais em estudos na área, conduzidos em grande parte pelos seus diversos programas de pós-graduação destinados à formação de recursos humanos qualificados para estudos das plantas medicinais (18).

O número de artigos publicados abrangendo plantas medicinais cresce vertiginosamente no país, muito mais do que em outras áreas de pesquisa. As publicações passaram de 24 entre 1984-1986 para 1.431 entre 2002-2004, um crescimento de 60 vezes (19).

Considerando a grande biodiversidade e potencial científico brasileiro, essas duas possibilidades devem ser integradas e um perfil do conhecimento já

existente sobre as plantas medicinais nativas deve ser traçado, com ênfase naquelas selecionadas como prioritárias para o SUS.

No âmbito regulatório, não existia um levantamento sobre os medicamentos fitoterápicos registrados no país. Um estudo anterior estimou que, em 2006, cerca de 400 medicamentos fitoterápicos eram comercializados no Brasil. Porém, esses dados são de produtos comercializados, e não de produtos registrados. Não havia, ainda, previsão da origem geográfica das espécies vegetais medicinais registradas (20).

Uma análise dos medicamentos fitoterápicos registrados e das espécies vegetais utilizadas como ativos nesses produtos, especialmente as nativas, forneceria uma visão do mercado brasileiro e possibilitaria, com base no cruzamento das informações obtidas na revisão da literatura, verificar se essas espécies possuem estudos que possam subsidiar seu uso seguro e eficaz. E, quando esses não existirem, fazer um diagnóstico dos estudos ainda necessários para validar sua segurança, eficácia e qualidade.

Conhecendo-se esses dados, é possível fazer uma análise guiada da legislação sanitária brasileira para fitoterápicos, verificando seus pontos de estrangulamento, se há diferentes pesos na análise das espécies vegetais providas da flora nativa e se há estudos que favoreçam seu registro.

Uma pesquisa sistematizada da literatura especializada existente sobre espécies vegetais medicinais forneceria subsídios para publicação de monografias, aumentando o conhecimento das mesmas por parte da população e dos órgãos reguladores, como também, guiaria a realização de novas pesquisas dirigidas, de modo a complementar informações já existentes para espécies vegetais medicinais de interesse da população brasileira.

Esse estudo fortaleceria a utilização de plantas medicinais como uma alternativa terapêutica segura e de qualidade para a população, reduzindo gastos com a compra de medicamentos sintéticos ou com importação de matérias-primas oriundas de plantas estrangeiras.

Dessa forma, com a adequação das legislações para registro de fitoterápicos e sistematização das informações existente sobre as espécies vegetais brasileiras de interesse ao SUS, a Anvisa cumpriria parte do seu papel frente à PNPMF e a PNPIC, favorecendo a entrada no mercado de mais fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade assegurados.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Contribuir para a regulação de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil.

3.2 ESPECÍFICOS

- Realizar diagnóstico dos medicamentos fitoterápicos registrados na Anvisa e identificar os oriundos de espécies vegetais nativas;
- Identificar a distribuição geográfica e presença em listas oficiais das espécies constantes da Rennisus;
- Identificar as modificações implementadas na legislação sanitária brasileira, especialmente de liberação de uso de fitoterápicos, demandadas pela PNPMF e PNPIC;
- Comparar os requisitos modificados na legislação sanitária brasileira recentemente publicada e a legislação internacional;
- Comparar a regulamentação implementada para drogas vegetais com as outras possibilidades existentes de comércio de plantas medicinais no Brasil;
- Elaborar modelo de monografia para sistematização das informações para espécies vegetais;
- Elaborar monografia para a espécie vegetal *Maytenus officinalis* Mabb.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Definições

Produtos obtidos de plantas medicinais possuem diversas definições na área farmacêutica, dependendo de sua etapa tecnológica de processamento.

A primeira etapa é a própria **planta medicinal** que é uma espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos. A planta medicinal pode estar no estado fresco, que é aquela coletada no momento do uso, e seco, quando foi procedida a secagem. Quando a planta é seca, rasurada ou triturada, podendo ser estabilizada ou não, denomina-se **droga vegetal** (8). **Droga**, conforme a definição legal, é qualquer substância ou matéria-prima que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária (3).

Para classificar esses produtos iniciais utilizados na produção de medicamentos fitoterápicos, dá-se a denominação geral de **matéria-prima vegetal**, que compreende tanto a planta medicinal, como a droga vegetal (8).

O **derivado vegetal**, por sua vez, é o produto obtido por processo extrativo da matéria-prima vegetal, podendo ser elaborado da planta fresca ou seca, por processo extrativo ou por prensagem como ocorre nos casos dos óleos (8).

Medicamento é o produto industrializado ou manipulado, tecnicamente elaborado, com finalidade profilática, curativa ou paliativa (21). **Medicamento fitoterápico** é aquele obtido utilizando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não podem ser incluídos no medicamento fitoterápico substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (8). O medicamento fitoterápico pode ser simples, quando tem como ativo apenas uma espécie vegetal e composto quando foi elaborado a partir de mais de uma espécie vegetal.

Recentemente a Anvisa criou a categoria de **drogas vegetais notificadas** que são drogas vegetais na forma final de comercialização ao consumidor, notificadas na Anvisa e reguladas conforme o uso tradicional (9).

Uma classificação mais abrangente é a de **fitoterápico**, que engloba qualquer produto obtido de planta medicinal utilizado com fins curativos ou paliativos, seja ele manipulado, industrializado, produzido de maneira caseira, por raizeiros ou benzedeiros. Assim, tanto a droga vegetal notificada como o medicamento fitoterápico são englobados como fitoterápicos (6).

Há ainda o **remédio**, que é qualquer substância ou recurso utilizado para obter cura ou alívio como, por exemplo, um banho ou exercício físico (22). Enquanto isso, a **fitoterapia** é a terapêutica caracterizada pela utilização de plantas medicinais em suas diferentes preparações farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal (23-24).

Chá é um termo alimentício utilizado para designar o produto constituído de uma ou mais partes de espécie(s) vegetal(is) inteira(s), fragmentada(s) ou moída(s), com ou sem fermentação, tostada(s) ou não, constantes de Regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás (25).

Os estabelecimentos que legalmente estão envolvidos na cadeia de plantas medicinais e fitoterápicos são: ervanaria, farmácia, drogaria, distribuidora de insumos farmacêuticos e indústria farmacêutica ou de produção de drogas vegetais.

A **ervanária**, ou ervanaria, é o estabelecimento que realiza a dispensação de plantas medicinais. As ervanarias não precisam ter farmacêutico responsável, mas também não podem dispensar medicamentos, e as plantas medicinais dispensadas não podem ter alegações terapêuticas (3).

A **farmácia** é o estabelecimento de manipulação de **fórmulas magistrais** (prescritas por profissional habilitado a prescrever medicamentos, ou seja: médicos, veterinários, dentistas e enfermeiros conforme protocolo de prescrição) e **oficinais** (quando a formulação consta do Formulário Nacional), de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, incluindo a dispensação e o atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica; enquanto isso, a **drogaria** é o estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais (3). Ambos precisam de Autorização de Funcionamento (AFE) e responsável técnico habilitado pelo Conselho Regional de Farmácia (CRF) respectivo para funcionamento.

A **farmácia viva** é o estabelecimento público, instituído pelo Ministério da Saúde, para manipulação exclusiva de plantas medicinais e fitoterápicos (26-27).

A **fornecedora de insumos farmacêuticos** é o estabelecimento que produz e fornece **insumos**, que são todos os materiais utilizados na produção de medicamentos, compreendendo tanto substâncias ativas como excipientes, para as indústrias farmacêuticas e farmácias de manipulação (28).

Indústrias farmacêuticas são estabelecimentos produtores de medicamentos em grande quantidade, produzidos em lotes, conforme as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC). Devem ter farmacêutico responsável técnico e autorização de funcionamento para produção de medicamentos (29). **Indústrias de drogas vegetais** serão estabelecimentos que produzirão drogas vegetais, em lotes, conforme BPFC específicas, a serem notificadas à Anvisa, conforme a RDC 10/2010, em embalagens padronizadas.

4.2 POLÍTICAS PÚBLICAS PARA PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

Existem políticas e acordos nacionais e internacionais com o objetivo do uso correto de fitoterápicos, com base em preceitos de segurança, eficácia, qualidade e desenvolvimento ambiental sustentável.

A OMS, na Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde, realizada em Alma-Ata, em 1978, publicou um documento orientando os países membros a proteger e promover a saúde dos povos do mundo, dentre outras coisas, pela formulação de políticas e regulamentações nacionais referentes ao uso de remédios populares de eficácia comprovada (30).

A Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB), promovida em 2002 pela Organização das Nações Unidas (ONU), foi o primeiro acordo global com cobertura ampla sobre os aspectos da biodiversidade, reconhecendo-a como preocupação comum da humanidade e parte integrante dos processos de desenvolvimento. Seus principais objetivos são a conservação da diversidade biológica, a utilização sustentável de seus componentes e a divisão justa e

equitativa dos benefícios obtidos da utilização dos recursos genéticos, incluindo os vegetais (31).

A Constituição Federal brasileira determina que seja competência da União a elaboração e execução de políticas públicas para o desenvolvimento econômico e social do país. Políticas públicas configuram decisões de caráter geral que apontam rumos e linhas estratégicas de atuação governamental, reduzindo efeitos de descontinuidade administrativa e potencializando os recursos disponíveis ao tornarem públicas, expressas e acessíveis à população e aos formadores de opinião, as intenções do governo no planejamento de programas, projetos e atividades (32).

Diversas políticas públicas brasileiras referem-se a ações em plantas medicinais e fitoterápicos. A Política Nacional de Medicamentos (PNM), na diretriz “Desenvolvimento científico e tecnológico”, prevê a continuidade e expansão do apoio a pesquisas para o aproveitamento do potencial terapêutico da flora nacional com certificação de sua segurança e eficácia (33).

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) envolve um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, além da garantia dos princípios da equidade, universalidade e integralidade no acesso. Traz, em seus eixos estratégicos, a necessidade de definição e pactuação de ações intersetoriais para utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no processo de atenção à saúde, com respeito aos conhecimentos tradicionais incorporados, embasamento científico, com adoção de políticas de geração de emprego e renda, qualificação e fixação de produtores, envolvimento dos trabalhadores em saúde no processo de incorporação da fitoterapia e incentivo à produção nacional, com a utilização da biodiversidade existente no país (34).

Em 2006, duas políticas foram publicadas, uma por Decreto Presidencial e outra pelo Ministério da Saúde, ressaltando a utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. A primeira foi a PNPIIC, elaborada com o objetivo de oferecer à população a serviços e produtos relacionados a fitoterapia, acupuntura, homeopatia e termalismo social no SUS, garantindo a integralidade na atenção à saúde por serviços que antes só eram acessíveis em práticas de cunho privado, abrangendo ações a serem implementadas no

SUS e nos diversos órgãos da saúde relacionados, tais como Ministério da Saúde, secretarias de saúde municipais e estaduais, Anvisa e Fiocruz (4).

Os objetivos dessa política são: incorporar e implementar as práticas integrativas no SUS, com ênfase na prevenção de agravos e da promoção e recuperação da saúde; contribuir para aumentar a resolutibilidade do Sistema e ampliar o acesso as Práticas Integrativas e Complementares (PIC), garantindo segurança, eficácia e qualidade no uso; promover a racionalização das ações de saúde, estimulando alternativas inovadoras e socialmente contributivas ao desenvolvimento sustentável da comunidade; e estimular ações referentes ao controle/participação social (35).

Dentre as diretrizes estabelecidas na PNPIC estão a estruturação e o fortalecimento da atenção em PIC no SUS mediante incentivos à inserção em todos os níveis de atenção com ênfase na atenção básica; provimento do acesso a medicamentos homeopáticos e fitoterápicos na perspectiva da ampliação da produção pública, assegurando as especificidades da assistência farmacêutica nestes âmbitos na regulamentação sanitária; incentivo a pesquisa em PIC, avaliando eficácia, efetividade e segurança dos cuidados prestados; e a garantia do monitoramento da qualidade dos fitoterápicos pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Na segunda diretriz citada, sobre provimento do acesso a medicamentos fitoterápicos, são ações a serem realizadas: a elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais (RENAPLAN) e da Relação Nacional de Fitoterápicos (RENAFITO) (36); promoção do uso racional de plantas medicinais e de fitoterápicos no SUS; cumprimento dos critérios de qualidade, eficácia, eficiência e segurança no uso; e cumprimento das boas práticas de manipulação conforme legislação vigente (4).

A PNPIC preconiza, para elaboração da RENAPLAN e RENAFITO, a realização de diagnóstico situacional das plantas e fitoterápicos usados em programas estaduais e municipais de saúde; a elaboração de critérios para inclusão e exclusão de plantas e fitoterápicos baseados nos conceitos de segurança e eficácia; o diagnóstico das necessidades epidemiológicas da população brasileira; e a elaboração de monografias de plantas medicinais dessas espécies (4).

Os critérios elaborados para inserção de fitoterápicos na RENAFITO incluem: serem produzidos com plantas nativas ou exóticas adaptadas; terem registro na Anvisa; considerar os biomas brasileiros; não pertencerem a listas de plantas em extinção; serem de uso na atenção básica; e possuírem o maior número de evidências de segurança e eficácia (24).

A PNPIIC contempla entre as competências da Anvisa: elaborar normas técnicas para inserção de fitoterápicos no SUS; garantir a especificidade da assistência farmacêutica em fitoterapia nas legislações sanitárias; elaborar e atualizar periodicamente as monografias de plantas medicinais, priorizando as espécies medicinais nativas nos moldes daquelas formuladas pela OMS; e elaborar mementos relacionados às espécies selecionadas (4).

Outra política publicada no mesmo ano, porém envolvendo uma escala maior de atores, foi a PNPMF. Essa Política, de caráter interministerial, envolve, além do Ministério da Saúde, Anvisa, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Casa Civil da Presidência da República, mais oito Ministérios: Ministério do Meio Ambiente (MMA); Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA); Ministério do Desenvolvimento Agrário (MDA); Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC); Ministério da Integração Nacional (MI); Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT); Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome (MDS); e Ministério da Cultura (MinC) (5).

Para elaboração dessa Política, que já vinha sendo discutida há cinco anos pelas áreas competentes do governo, comunidade científica e sociedade civil, foi previamente publicado um Decreto que instituiu o Grupo de Trabalho Interministerial (GTI) para elaborar propostas para a PNPMF e sugerir seus instrumentos de regulação. Fizeram parte do GTI as instituições: Ministério da Saúde (coordenação), Anvisa, Fiocruz, Casa Civil, MI, MDIC, MDA, MCT, MMA, MAPA, MDS e MinC (37).

Após um ano de trabalho do GTI, foi publicado, em 23 de junho 2006, o Decreto 5.813 que aprovou a PNPMF (5).

A PNPMF estabeleceu as linhas de ação prioritárias para o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos com o objetivo de consolidar as iniciativas relevantes no país e as recomendações nacionais e internacionais sobre o

tema. A expectativa é minimizar a dependência tecnológica do Brasil no setor e estabelecer uma posição de destaque do país no cenário internacional (5).

A PNPMF é parte essencial das políticas públicas de saúde, meio ambiente, desenvolvimento econômico e social, objetivando implantar ações transversais capazes de promover melhorias na qualidade de vida da população brasileira. Seu objetivo geral é garantir a estes o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (5).

O MS, como coordenador da PNPMF, recebeu como atribuições a elaboração do Programa da PNPMF, o acompanhamento e avaliação da implementação da Política, a articulação intersetorial e interinstitucional para o fomento à pesquisa sobre plantas medicinais e fitoterápicos e a coordenação das ações de desenvolvimento tecnológico para a incorporação de novos serviços e tecnologias na rede de saúde pública, além da inserção do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no SUS (5).

A Anvisa, por meio da sua ação de regulação, tem como principal atividade na PNPMF o monitoramento e fiscalização da comercialização, manipulação e distribuição de insumos de origem vegetal e fitoterápicos, além da concessão do registro de novos medicamentos fitoterápicos (5).

Como objetivos específicos relacionados a esses trabalhos, podem ser citadas a ampliação das opções terapêuticas em plantas medicinais e fitoterápicos e a construção de marco regulatório para produção, distribuição e uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Para atingir seus objetivos, a PNPMF traz 17 diretrizes, estando as ações da Anvisa bem destacadas na primeira diretriz, que versa sobre a regulamentação, e na segunda diretriz, referente a promoção da segurança, eficácia e qualidade no acesso a plantas medicinais e fitoterápicos. Especificamente em relação à segunda diretriz citada, para seu desenvolvimento, são citadas a atualização permanente da Renafito e Renaplan e a criação do Formulário nacional de plantas medicinais e fitoterápicos (5).

Seguindo-se a publicação das duas Políticas, como uma das primeiras ações decorrentes das mesmas, ocorreu a oficialização do uso de medicamentos fitoterápicos obtidos de *Mikania glomerata* e *Maytenus ilicifolia*

(sinonímia atual: *M. officinalis*) no SUS, pela sua inserção no elenco de referência de medicamentos e insumos complementares para a assistência farmacêutica na atenção básica em Saúde, por meio da Portaria 3237/2007 (38). Essa Portaria foi republicada em 2009, inserindo seis novos fitoterápicos obtidos das espécies: *Cynara scolymus*, *Schinus terebenthifolius*, *Rhamnus purshiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Glycine max* e *Uncaria tomentosa*, em diversas formas farmacêuticas definidas na Portaria (39). Essa lista de espécies foi mantida em 2010, por meio da Portaria 4217 (12).

Dentre as responsabilidades do gestor federal na PNPMF, estão: “Elaborar e revisar periodicamente a relação nacional de plantas medicinais com potencial de utilização no SUS” e “Elaborar e atualizar periodicamente as monografias de plantas medicinais, priorizando as espécies medicinais nativas” (5).

Neste sentido, foram desenvolvidas diversas ações com vistas à construção da Relação de plantas com potencial de utilização no SUS as quais levaram, inicialmente, à definição de uma lista contendo 237 espécies vegetais, que não foi publicada oficialmente (40-41).

Essa lista de espécies foi elaborada a partir de um diagnóstico situacional realizado pelo MS em 116 municípios de 22 unidades federadas. Destes, 36 municípios responderam ao questionamento. Após a sistematização dos dados, foi obtida uma lista com 184 espécies utilizadas nos Programas Estaduais e Municipais de Fitoterapia (40, 42).

Em seguida, foi constituído um grupo de trabalho intersetorial, sob a coordenação do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)/MS, com a participação de representantes do MS, Anvisa, Fiocruz, MMA, MDA, Instituto Brasileiro de Meio Ambiente (IBAMA), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), universidades [Universidade de Brasília (UnB), Universidade Federal do Pará (UFPA), Universidade Federal do Ceará (UFC), Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)], Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro e de Fortaleza, Secretaria Estadual do Distrito Federal e da Comissão Permanente de Revisão da Farmacopeia Brasileira (FB) (40).

Foram acrescentadas à lista de 184 espécies, 53 novas oriundas do elenco pesquisado pelo Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais (PPPM) da Central de Medicamentos (CEME); as espécies constantes da lista de registro

simplificado da Anvisa, na época constantes da RE 89/2004, e a lista de espécies do projeto “Plantas do Futuro” (41).

Esse grupo de trabalho elaborou critérios de inclusão/exclusão das espécies vegetais medicinais e dos fitoterápicos nas Relações Nacionais, com base em consulta, por via eletrônica, a especialistas, cujas propostas foram sistematizadas e posteriormente discutidas e validadas. Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre as espécies constantes na lista e se havia monografias para as mesmas na FB e demais farmacopeias reconhecidas oficialmente. O grupo fez ainda um levantamento dos dados epidemiológicos por região do país e dos fitoterápicos registrados na Anvisa. Por fim, foi obtido um elenco de 237 espécies, subdivididas e hierarquizadas em três grupos em função do atendimento aos critérios pré-estabelecidos (40).

Posteriormente, em outubro de 2008, o MS promoveu uma nova discussão dessa lista com a participação de pesquisadores, órgãos reguladores e representantes de serviços de fitoterapia, reavaliando as espécies vegetais presentes de acordo com as doenças prevalentes no país. Como resultado dessa discussão, em 2009, o MS publicou a Rénisus, como uma lista de espécies vegetais com potencial de avançar nas etapas da cadeia produtiva e de gerar produtos de interesse ao SUS (41).

A finalidade da Rénisus é subsidiar o desenvolvimento de toda cadeia produtiva, inclusive as ações que serão desenvolvidas também pelos outros ministérios participantes da PNPMF, relacionadas à regulamentação, cultivo/manejo, produção, comercialização e dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos. Essa lista tem ainda a função de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da Renafito, o desenvolvimento e a inovação na área de plantas medicinais e fitoterápicos (7, 24).

Ainda em 2009, foi publicado o Programa e instituído o Comitê Nacional da PNPMF com objetivo de monitoramento e avaliação das ações a serem realizadas. Fazem parte do Comitê representantes do governo: Casa Civil, MAPA, MCT, MDA, MDIC, MDS, MEC, MI, MinC, MMA, MS, Anvisa e Fiocruz; e da sociedade civil: representantes da Agricultura familiar, da Agricultura, dos Biomas Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Ecossistemas Costeiros e Marinheiros, Pampa e Pantanal, representantes da indústria, de farmácias de manipulação, da pesquisa, representantes de povos e comunidades

tradicionais e representantes dos serviços públicos de saúde em nível municipal e estadual (5).

Outras políticas públicas lançadas posteriormente, como o Programa nacional de fomento à produção pública e inovação no Complexo industrial da saúde no âmbito do SUS, publicado pela Portaria 374/2008, também trouxeram linhas de incentivo à PNPMF.

A publicação dessas Políticas demandou a Anvisa uma série de ações de regulamentação sanitária, fazendo que a mesma precisasse rever seus regulamentos para adequar-se às demandas instituídas socialmente e expressas na PNPIC e PNPMF.

4.3 A Anvisa

Em 1999, foi criada a Anvisa, como uma autarquia com autonomia administrativa e financeira, tendo por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (43).

A Agência possui uma diretoria colegiada formada por cinco diretores, com mandato estável, nomeados pelo presidente da República e aprovados pelo Congresso Nacional. Suas decisões são tomadas por meio de normas: Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), por meio das quais são publicados os principais regulamentos emitidos pela Anvisa. As RDC são complementadas por Instruções Normativas (IN) e Resoluções Específicas (RE), ambas de âmbito mais restrito, com orientações sobre assuntos específicos, sendo as últimas mais utilizadas para tornar públicas concessões e negativas de registros e autorizações de funcionamento. As RDCs passam por Consulta Pública (CP) por período determinado, geralmente de 30 a 60 dias, em que são apresentadas, por meio do sítio eletrônico da Anvisa ou no Diário Oficial da União (DOU) para receber contribuições da população. Os interessados em

participar das CP devem acessar o sítio eletrônico da Anvisa e obter um Formulário de contribuições, que deve ser preenchido e enviado a Anvisa, de forma eletrônica ou manual. Esse formulário é composto por questões estruturadas e semi-estruturadas, em que se avalia se a população concorda com o assunto proposto na CP e pode opinar sobre o seu texto (44).

A Anvisa coordena o SNVS que é composto também pela Vigilância Sanitária (VISA) estadual e municipal que formam uma rede de vigilantes no país com o objetivo de proteger e promover a saúde da população (43).

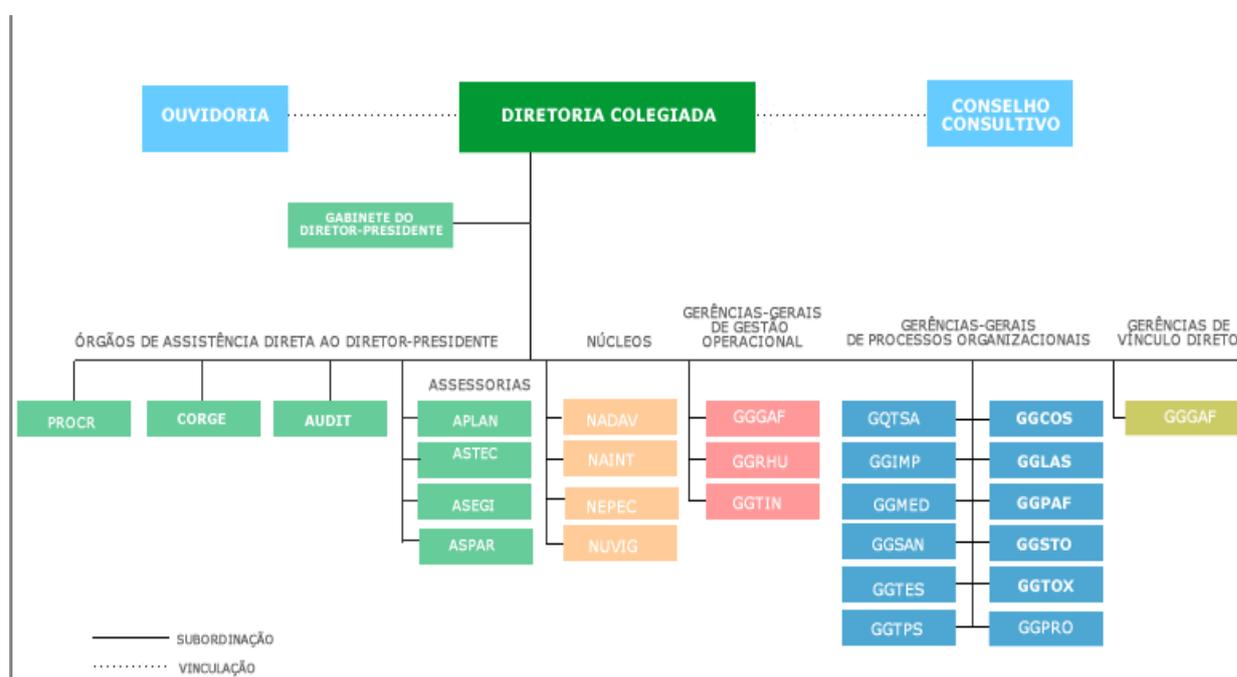


Figura 1 Estrutura organizacional da Anvisa, conforme Portal da Agência (44)

A Anvisa é formada por diferentes áreas de atuação ligadas à diretorias nomeadas por seus diretores. Dentre essas, as principais áreas relacionadas a regulação de espécies vegetais medicinais e fitoterápicos são:

- Gerência Geral de Medicamentos (GGMED): atua na regulamentação e concessão de registros e notificações de medicamentos fitoterápicos, dinamizados, específicos, novos, genéricos, similares e drogas vegetais. Possui uma instância consultiva sobre medicamentos fitoterápicos, a Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos (CATEF), constituída por nove professores reconhecidos nacionalmente por seus saberes na área de plantas medicinais e fitoterápicos (45).

- Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos (GGIMP): atua na regulamentação e inspeção dos estabelecimentos produtores de medicamentos, insumos e cosméticos.

- Gerência Geral de Alimentos (GGALI): atua na regulamentação de alimentos, como os chás, e fiscalização de estabelecimentos produtores.

- Gerência Geral de Propaganda de Produtos Sujeitos a Inspeção Sanitária (GGPRO): fiscaliza a propaganda feita para medicamentos, alimentos, drogas vegetais, dentre outros.

- Gerência Geral de Toxicologia (GGTOX): atua na regulamentação e fiscalização de agrotóxicos e seus produtores.

Assim, diferentes áreas da Anvisa atuam na regulamentação sanitária de espécies vegetais medicinais e fitoterápicos, precisando suas ações estarem encadeadas para que a normatização seja publicada coerentemente. As normas de registro de medicamentos fitoterápicos e notificação de drogas vegetais são atribuições técnicas da GGMed e as normas de certificação de BPFC de medicamentos, BPFC de fornecedores de insumos e as normas de Boas Práticas de Manipulação (BPM) em farmácias e BPM em Farmácias Vivas são de atribuição técnica da GGIMP. Enquanto isso, as normas para regulamentação de chás são atribuições da GGALI.

Como regra geral, as normas técnicas são elaboradas em cada área técnica, muitas vezes sem participação das outras áreas relacionadas, e aprovadas pelo Diretor específico nos casos que compreendam normas específicas, como as RE e IN e, pela Diretoria Colegiada (DICOL), quando se tratam de RDC. Algumas RE e IN de maior impacto também precisam ser aprovadas pela DICOL.

A fiscalização de indústrias farmacêuticas, de insumos e farmácias nacionais é feita pela VISA estadual ou municipal. A Anvisa ficou responsável apenas pela inspeção internacional, não fazendo inspeções em estabelecimentos nacionais, exceto quando há alguma denúncia ou solicitação das VISAs do estado ou municípios (46). Depois de editadas as normas no nível federal, é necessário que seja feito treinamento adequado de todos os fiscais no nível estadual e federal, o que nem sempre é possível. Esse treinamento, além de técnico, deve ser conscientizador, no sentido que as ações não sejam apenas de fiscalização, mas também de orientação (47).

4.4 A ABRANGÊNCIA DO USO DE FITOTERÁPICOS E POTENCIALIDADES DE DESENVOLVIMENTO

O uso de espécies vegetais com fins medicinais é considerado uma das primeiras formas de cuidado da saúde utilizada pelo homem e está relacionada aos primórdios da medicina. Registros fósseis datam o uso humano de plantas como medicamentos a, pelo menos, 60.000 anos (48). Ao longo dos séculos, os produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratamento de diversas doenças (13), quer de forma tradicional, devido ao conhecimento das propriedades de determinada planta que é passado de geração a geração, quer pela utilização de espécies vegetais como fonte de moléculas ativas (49). Estima-se que cerca de 25% dos fármacos empregados nos países industrializados advêm, direta ou indiretamente, de produtos naturais, especialmente de plantas superiores (50-51).

Produtos obtidos de plantas medicinais têm sido utilizados com sucesso para os mais diferentes agravos da saúde desde os tempos pré-históricos (52). Em meados do século XX, com o desenvolvimento da síntese orgânica e das técnicas analíticas, a utilização de espécies vegetais para fins de prevenção e cura foi drasticamente reduzida nos países desenvolvidos, mas permaneceu intensa nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, representando, em alguns casos, a única forma terapêutica disponível (53). Contudo, desde o final do Século XX, tem sido observado o retorno às práticas complementares de cuidados à saúde, com ênfase na Fitoterapia. Tal tendência é atribuída, ao menos em parte, a mudanças ocorridas no modo de vida e nas características da população mundial. Com o aumento da expectativa de vida, tem ocorrido o envelhecimento da população e, conseqüentemente, o aumento das doenças crônicas que, por sua vez, requerem o uso constante de medicamentos para seu controle (54). Por outro lado, esse paciente, muitas vezes submetido a um regime de polifarmácia (55-56), considera insatisfatória a maioria dos tratamentos convencionais e tem se recusado a ingerir mais e mais fármacos ditos “sintéticos”, que podem apresentar uma série de efeitos colaterais. Assim, questiona seus médicos sobre alternativas naturais e vê a Fitoterapia como uma opção mais “suave” para o cuidado de sua saúde (54).

Grande parte da população que vive nos países em desenvolvimento depende das plantas medicinais para seus cuidados primários de saúde. No Brasil, isso não é diferente, o que gera inquietação pois este uso nem sempre ocorre de forma segura (23, 57-58). Tal segurança depende essencialmente da garantia que efeitos adversos não comprometam a terapêutica, ou mesmo, prejudiquem a saúde do usuário. Relatos de acidentes envolvendo a administração de plantas medicinais e fitoterápicos que não tenham sido corretamente identificados ou apresentem boa qualidade têm se tornado frequentes na literatura científica. Como exemplo, pode ser citada a ocorrência de fibrose intersticial renal após a ingestão de fitoterápicos da Medicina Chinesa: ao menos 70 pacientes belgas e 20 chineses apresentaram nefropatia e foram submetidos a transplante renal e/ou diálise (59). Nos Estados Unidos, a efedra, planta tradicionalmente usada para tratar congestão respiratória, levou à morte pelo menos 12 pessoas, além de provocar diversos ataques cardíacos (60).

Nas últimas décadas, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos cresceu significativamente no mundo (61). O valor comercial deste mercado está cada vez maior, fazendo com que segurança, eficácia e qualidade dos produtos sejam preocupações constantes das autoridades reguladoras (2, 62).

Os fitoterápicos sempre mantiveram uma parcela no mercado global de medicamentos. O setor movimenta mundialmente US\$ 21,7 bilhões por ano. No Brasil, o setor fitoterápico conta com duzentas empresas movimentando em torno de US\$ 400 milhões, o que representa 6,7% das vendas de medicamentos em toda sua cadeia produtiva, e emprega mais de cem mil pessoas no País (63). Essa quantia não inclui gastos em raizeiros e produtos artesanais, o conhecido mercado popular, bastante vasto, principalmente no interior do país, abrangendo apenas os medicamentos fitoterápicos industrializados. O fator de atração é o ritmo de crescimento das vendas, mais de 15% anuais, contra 4% do que evoluem as vendas dos medicamentos sintéticos. Em toda a cadeia produtiva, o setor fitoterápico brasileiro movimenta anualmente cerca de R\$ 1 bilhão (64).

Estes valores indicam um mercado potencial em expansão, principalmente se for considerada a biodiversidade brasileira e a aceitabilidade dos fitoterápicos pela população. O comércio de fitoterápicos pode ser um

caminho para desenvolvimento da indústria farmacêutica brasileira, se considerada a dificuldade de competição com os mercados multinacionais de síntese química.

A previsão de crescimento do setor está expressa tanto na PNAF, como na PNPMF, no incentivo à produção nacional, com a utilização da biodiversidade existente no país, o que favoreceria o crescimento do País por meio da geração de emprego e renda para os produtores e diminuiria a dependência tecnológica hoje existente com importação de grande parte dos medicamentos utilizados no país (5, 34).

O uso de produtos vegetais é visto internacionalmente como uma oportunidade de negócio representado pelo mercado verde ou *ecobusiness* (14). A produção de plantas medicinais como atividade agrícola no Brasil ainda é recente, sendo desenvolvida de modo heterogêneo e descontínuo. A maior parte das indústrias utiliza matérias-primas importadas, devido aos problemas relacionados com a qualidade e a regularidade de oferta e, no caso de espécies nativas, ainda predomina o extrativismo (65-67). Essa atividade traz diversos problemas, como vegetais com grande variedade de constituintes, adulterações por equívocos na identificação botânica da espécie vegetal desejada e ameaça de extinção da espécie por coleta indiscriminada, muitas vezes guiada por modismos sem comprovação científica (68).

O desenvolvimento da cadeia de produção de espécies vegetais medicinais no país poderia atuar na integração nacional e possibilitar o desenvolvimento econômico de diversos setores, como a agricultura familiar e a indústria nacional, reduzindo desemprego, êxodo rural e os altos gastos com importação de medicamentos e insumos.

No setor saúde, o déficit da balança comercial brasileira, em 2001, foi de US\$ 3,4 bilhões, e dá a dimensão da dependência externa existente no país por parte do complexo industrial da saúde. Enquanto isso, a cadeia produtiva de plantas medicinais é altamente agregadora de valor, apresentando um preço médio de US\$ 41,10 por Kg no comércio exterior, enquanto que a soja e derivados, por exemplo, tem valor de US\$ 0,23 por Kg (68).

A produção de espécies vegetais medicinais se insere como uma alternativa econômica para produtores familiares, por meio da produção sustentada, tanto cultivada quanto explorada (extrativismo), e vislumbra grande

potencial de mercado, tanto artesanal quanto industrial, para uso no país ou exportação (67).

Porém, vários problemas ainda existem para que a cadeia de produção seja melhorada. Segundo Zuanazzi e Mayorga (68), três eixos principais devem dirigir um projeto de desenvolvimento envolvendo fitoprodutos:

- o eixo agrícola, que precisa desenvolver diversos estudos, especialmente no manejo das culturas prioritárias, no melhoramento da qualidade da matéria-prima ofertada, bem como na criação de novas oportunidades para o agronegócio;

- o eixo industrial, que precisa começar a desenvolver produtos inovadores, eficazes e seguros para os consumidores, buscando sua efetiva inserção no mercado, em consonância com as prioridades nacionais em saúde;

- e o eixo regulador, que deve apoiar a indústria e incrementar os mecanismos de fiscalização para diminuição de desvios de qualidade, na qualificação técnica e no próprio fortalecimento do setor; e participar intensamente da formação de recursos humanos em diferentes níveis de qualificação.

As reclamações na produção de fitoterápicos provêm dos diversos setores envolvidos. Os produtores agrícolas afirmam que não há material de propagação para iniciar o cultivo, que inexistem financiamentos para a área e que há falta de assistência técnica, além do rigor nas exigências legais (66). As empresas farmacêuticas regularizadas reclamam do grande número de fitoterápicos irregulares no mercado; e a VISA que não possui profissionais suficientes e capacitados para fazer a fiscalização necessária. Esses obstáculos precisam ser superados para que aumente a produção de espécies vegetais medicinais no país.

4.5 HISTÓRICO DAS LEGISLAÇÕES SOBRE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

4.5.1 Histórico das legislações sobre plantas medicinais

Plantas medicinais e os produtos obtidos das mesmas podem ser regulamentados de diversas formas e em diferentes categorias, tanto no Brasil como no mundo (69).

As primeiras normas adotadas no Brasil para utilização de espécies vegetais medicinais foram os regulamentos portugueses implantados no país no século XVI, relacionados às atividades de saúde. Os Regimentos Portugueses eram aplicados, além de Portugal, às Províncias ultramarinas, perdurando no Brasil até a vinda da Família Real Portuguesa em 1808. Nessa época, a obra oficial de referência utilizada para produção era o *Codex Medicamentarius Gallicus*. Com a independência, pouco foi acrescentado de normativas para comércio de plantas medicinais. O Decreto 19.606, de 19 de janeiro de 1931, normatizou a profissão farmacêutica e as atividades de vigilância sanitária no país, trazendo a determinação que o comércio direto ao consumidor de plantas medicinais de aplicação terapêutica era de âmbito farmacêutico. O Decreto instituiu a exigência de licença para o comércio de medicamentos, como também para o estabelecimento produtor (70).

No mesmo ano, foi publicado o Decreto 20377, que determinava, em seu artigo 76, a apreensão e inutilização de plantas medicinais sob classificação falsa ou desprovidas de ação terapêutica. Esse Decreto, ao seu final, determinava uma lista de 98 produtos, na maioria vegetais, que deveriam estar presentes nas farmácias. A vigilância sanitária, implantada nesse período, funcionava precariamente na Capital Federal, continuando o comércio em todo o país a sobreviver com matérias-primas, produtos e estabelecimentos precários. Para tentar melhorar esse contexto, diversos regulamentos foram sendo editados durante os anos que não foram capazes de melhorar a situação em todo o país (70).

Até 2004, as espécies vegetais medicinais podiam ser regulamentadas como medicamentos, seguindo as normativas para registro de medicamentos fitoterápicos, o que deixou de ser permitido com a publicação da RDC 48/2004 (71).

Atualmente o comércio de plantas medicinais é regulamentado no país pela Lei 5.991/1973, que determina, no Art. 7º, que “A dispensação de plantas medicinais é privativa das farmácias e ervanarias, observados o acondicionamento adequado e a classificação botânica.” (3).

Espécies vegetais ainda podem ser utilizadas como matérias-primas para a indústria de cosméticos, havendo vários produtos de uso tópicos disponíveis no comércio, como pomadas de Babosa (*Aloe vera*) e Calêndula (*Calendula officinalis*) utilizadas como emolientes. As normas relacionadas são a RDCs 211/2005, e 343/2005, que instituem o procedimento eletrônico para a notificação de produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes de Grau 1, que são os de baixo risco, onde se enquadram a maioria dos produtos obtidos de espécies vegetais.

Espécies vegetais também podem ser regulamentadas na área de alimentos, principalmente como chás, conforme a RDC 278/2005. Todas as plantas que podem ser notificadas estão disponíveis numa lista fechada disponível nas RDCs 267/ 2005, e 219/2006.

Em 2010, a Anvisa publicou uma norma para melhor regulamentar a produção e uso de espécies vegetais medicinais, a RDC 10/2010. Para cada espécie, foram padronizadas indicações terapêuticas, forma de uso, quantidade a ser ingerida e os cuidados e restrições a serem observados no seu uso, conforme informações de uso tradicional (9).

4.5.2 Histórico das legislações sobre medicamentos fitoterápicos

Existem diversas formas de produção e regulamentação para medicamentos fitoterápicos no Brasil. De acordo com a legislação brasileira, os medicamentos podem ser manipulados ou industrializados. Podem ainda ser destinados a uso humano ou veterinário, sendo os para uso humano regulamentados pela Anvisa e os para uso veterinário regulamentados pelo MAPA.

4.5.2.1 Medicamentos fitoterápicos manipulados

A manipulação de medicamentos fitoterápicos para uso humano é feita em farmácias de forma magistral ou officinal. Não existe qualquer formulação de fitoterápico officinal atualmente, considerando que o Formulário Nacional apresenta apenas fórmulas de medicamentos sintéticos (72). Para mudar essa situação, está sendo elaborado pela FB o Formulário Fitoterápico Brasileiro (FFB).

Medicamentos manipulados são dispensados de registro na Anvisa, sendo o controle feito na produção do mesmo no estabelecimento. A norma que regulamenta a manipulação de medicamentos é a RDC 67/2007 (10), atualizada pela RDC 87/2008 (73), que define as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e officinais para uso humano em farmácias.

Foi publicada uma proposta de norma para Farmácias Vivas em 2009, conforme delineamento do MS, porém, o texto final dessa norma ainda não foi oficializado, pois está se esperando a publicação, pelo MAPA e MMA, da norma de Boas Práticas Agrícolas para o horto que deve estar associado a farmácia (26-27).

4.5.2.2 Medicamentos fitoterápicos industrializados

Com o crescimento do uso de produtos obtidos de plantas medicinais, ocorreu também a preocupação com a regulamentação do setor no Brasil. A primeira legislação brasileira específica para medicamentos fitoterápicos foi estabelecida em 1967, a Portaria 22, que, embora não apresentasse o detalhamento técnico dos instrumentos regulatórios atuais, continha todos os aspectos essenciais ao registro de fitoterápicos, exigindo identificação botânica das espécies vegetais utilizadas, padrão de qualidade e identidade e provas de segurança e eficácia que validassem as indicações terapêuticas. Naquela época, a comprovação da segurança e eficácia só poderia ser feita por meio de estudos pré-clínicos e clínicos, semelhante ao exigido para medicamentos

sintéticos registrados no país atualmente e havia uma recomendação para evitar-se o registro de fitoterápicos associados (74).

Essa portaria não teve muito aderência das indústrias como também a fiscalização não era suficientemente efetiva, para que incentivasse essa aderência. As solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos eram apresentadas à Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do MS sem a comprovação completa dos requisitos de segurança, eficácia e qualidade e iam sendo renovadas automaticamente sem a atualização desses requisitos, fazendo com que existissem no mercado diversos produtos que, embora fossem validados pelo uso tradicional, não apresentavam estudos farmacológicos, toxicológicos, ou eram compostos por formulações farmacêuticas não justificadas tecnicamente.

Assim, em 1995, o MS republicou a norma para registro de medicamentos fitoterápicos, na forma da Portaria 06/1995, que apresentou um novo conceito para os produtos fitoterápicos, semelhante ao adotado atualmente, estabeleceu prazos para a realização e apresentação de estudos científicos que comprovassem a segurança de uso (cinco anos) e a eficácia terapêutica (10 anos), de acordo com as exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) na Resolução 01/1988.

Foi estabelecido que o registro de medicamentos é uma concessão de venda que deve ser renovada a cada cinco anos; assim, as empresas estavam cientes de que teriam que apresentar os testes de segurança na primeira renovação a ocorrer nos cinco anos seguintes e de eficácia na renovação posterior. Enquanto isso, os rótulos e bulas dos produtos deveriam conter a informação de que os mesmos estavam em avaliação técnica. Outra novidade dessa Portaria foi dividir o registro de fitoterápicos em diferentes classes: fitoterápicos isentos de registro, que eram os constantes dos códigos oficiais, fitoterápico novo e os fitoterápicos similares, que eram aqueles que comprovassem ação similar a outro previamente registrado. Àquela época, já era exigida a reprodutibilidade e constância da qualidade dos fitoterápicos a partir da análise de marcadores vegetais, substâncias utilizadas para avaliar o controle de qualidade dos fitoterápicos (75).

Com a criação da Anvisa, a norma para registro de medicamentos fitoterápicos foi novamente atualizada, em 2000, após discussão iniciada no

MS, como RDC 17/2000. Nesta resolução apareceu pela primeira vez a figura do medicamento fitoterápico tradicional, sendo aplicados critérios diferenciados no registro desses produtos. Havia ainda a isenção de registro para as formulações oficializadas no país pela FB (76-78).

A norma trazia uma lista com 11 espécies de registro simplificado, ou seja, para as quais já havia suficiente comprovação de segurança e eficácia publicada na literatura científica, não sendo necessárias informações adicionais nesse sentido, desde que a empresa seguisse todos os parâmetros estabelecidos para cada espécie vegetal. Trazia ainda uma lista de 15 referências científicas que poderiam ser utilizadas para comprovação da segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos (77).

Caso não fosse possível comprovar a segurança e eficácia conforme as alternativas anteriormente citadas, a resolução reafirmava a necessidade de realização de estudos pré-clínicos, regulamentados pela Portaria 116/1996, e clínicos a serem realizados de acordo com as exigências do CNS, descritas nas Resoluções 196/1996 e 251/1997, ou ainda por dados de literatura. Era exigido que fosse definido o conjunto de indicações terapêuticas, as contra-indicações, restrições de uso, efeitos colaterais e reações adversas para cada forma farmacêutica. Quanto aos requisitos de qualidade, foi mantida a exigência da reprodutibilidade e constância da qualidade, sendo necessário apresentar a análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos (79-81).

Em 2001, o Brasil instituiu o controle de preço de medicamentos por meio da Lei 10.210, determinando que o preço de medicamentos seja avaliado pela Câmara de Medicamentos (CAMED) antes de sua entrada no mercado. Medicamentos fitoterápicos foram privilegiados, não tendo seu preço controlado, nem mesmo monitorado, o que é visto como uma ação importante no fortalecimento do setor pelas empresas (82).

A RDC 17/2000 exerceu um papel educativo importante, porém, não teve uma boa adesão por parte das empresas, considerando que a fiscalização sanitária realizada era quase inexistente. Assim, em 2004, foi novamente republicada como RDC 48/2004 (71), complementada por várias Resoluções RE:

- RE 88/2004, atualizou a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos constante da RDC 17/2000. Essa lista era composta por 17 livros divididos em diferentes pontuações que, desde que trouxessem informações sobre o derivado vegetal que a empresa queria registrar, podiam ser utilizadas para comprovar a segurança e eficácia do derivado, não sendo necessária a realização de estudos adicionais pré-clínicos e clínicos (83).

- RE 89/2004, continha a Lista de registro simplificado de fitoterápicos, ampliando o anexo já existente na RDC 17/2000. A lista compreendeu 34 derivados vegetais para os quais já havia sido comprovada a segurança e a eficácia de uso, desde que seguidas todas as padronizações citadas. Caso uma empresa quisesse registrar um medicamento fitoterápico com base em um desses 34 derivados com informações diferentes das padronizadas na norma, deveria utilizar outra forma de comprovação de segurança e eficácia (84). Essa lista foi republicada em 2008, como IN 05/2008, sendo adicionados dois novos derivados vegetais (85).

- RE 90/2004, refere-se ao Guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, ainda vigente. Essa norma foi elaborada a partir de uma reunião de uma equipe técnica da Anvisa com especialistas em toxicologia. Traz um conjunto de testes como requisitos mínimos para apresentação de resultados toxicológicos em animais (86).

- RE 91/2004, refere-se ao Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos, ainda vigente. Assim, qualquer empresa que pretenda alterar informações em um produto registrado, tem disponíveis os requisitos e especificações a serem seguidos detalhados por essa norma (87).

A RDC 48/2004 incluiu, como novidade, a exigência de que a produção de fitoterápicos seguisse as BPFC, regulamentadas, à época, pela RDC 210/2003 (88). Além disso, as empresas deveriam apresentar documentação comprobatória dos testes de autenticidade, pureza e integridade e das análises qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie. Também deviam apresentar a documentação pertinente à realização da prospecção fitoquímica ou do perfil cromatográfico do produto acabado. Todas

as metodologias analíticas empregadas deveriam constar da FB, ou de outras Farmacopeias reconhecidas no país, ou deveriam ser validadas conforme Guia específico sobre validação de metodologias analíticas para medicamentos, a RE 899/2003 (89).

Em 2008, foi publicada a RDC 95/2008 que padronizou as bulas de fitoterápicos obtidos de 13 espécies vegetais. Essa norma foi atualizada, mantendo os textos das bulas padrões, pela RDC 47/2009 (90).

Em 26 de maio de 2009, foi publicada no sítio eletrônico da Anvisa a CP 31/2009 com o objetivo de atualizar o regulamento para registro de medicamentos fitoterápicos. As principais modificações propostas foram relativas à adequação aos conceitos definidos pela PNPMF e a adoção de alternativas ao controle de qualidade. O documento traz uma reestruturação da RDC 48/2004, com o enquadramento correto para cada exigência nas diferentes fases de análise de registro de um fitoterápico (91). O prazo de consulta foi de 30 dias, depois disso as contribuições foram avaliadas pela Anvisa culminando na publicação da RDC 14 de 05 de abril de 2010 (8).

Também foi publicada a CP 03, em 13 de janeiro de 2009, com a proposta de RDC que dispõe sobre as BPFC de Medicamentos. Essa CP trouxe um anexo específico para BPFC de medicamentos fitoterápicos. O documento foi mantido em consulta pública por 60 dias, prorrogados por mais 60, culminando com a publicação da RDC 17/2010 (29, 92).

Apesar de plantas medicinais e fitoterápicos serem um setor bastante discutido e regulamentado, uma análise mais criteriosa aponta que vários segmentos ainda não são regulados, por exemplo, os insumos de origem vegetal e as “Farmácias vivas”. Propostas de normas para esses dois assuntos já foram publicadas, mas o texto final ainda não foi oficializado (26, 93).

4.6 A FARMACOPEIA BRASILEIRA E AS MONOGRAFIAS DE PLANTAS MEDICINAIS

A Farmacopeia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do país, onde são estabelecidos os critérios da qualidade dos medicamentos em uso, tanto

manipulados como industrializados, constituindo o conjunto de normas e monografias de farmacoquímicos estabelecido por e para o país (94).

Além do controle sobre medicamentos, uma farmacopeia estabelece os requisitos de qualidade dos fármacos, drogas vegetais, insumos e produtos para saúde. As atividades das farmacopeias se dedicam também a produção e certificação de substâncias químicas de referência (SQR) e padrões, elaboração de formulários nacionais, incentivo à formação e aperfeiçoamento de recursos humanos na área de controle de qualidade, apoio à pesquisa científica e tecnológica e aprovação e publicação das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) (94).

As monografias de plantas medicinais e derivados vegetais presentes na FB favorecem o registro de medicamentos fitoterápicos, por fornecerem métodos validados de controle dessas etapas, evitando a necessidade de validação de metodologias analíticas pelas empresas. Constam da FB os testes de identificação da matéria-prima, testes de controle microbiológico, teor de cinzas, umidade, teor de marcadores, dentre outros, que podem estar em seus métodos gerais ou nas monografias específicas para cada produto (94).

As monografias da FB são as reconhecidas como oficiais no país, assim como aquelas presentes nas Farmacopeias internacionais reconhecidas, que são: Alemã, Americana e seu Formulário nacional, Argentina, Britânica, Européia, Francesa, Internacional, Japonesa, Mexicana e Portuguesa (95). Porém, essas monografias não trazem informações sobre eficácia e segurança, as quais devem constar no Formulário e no Memento Fitoterápico Brasileiro (MFB).

O MS deve, conforme determina a Política Nacional de Medicamentos, promover o processo de revisão permanente da FB. A atualização da FB constitui mecanismo de fundamental importância para as ações legais de vigilância sanitária e das relações de comércio exterior, tanto de importação, quanto de exportação (33).

Até o início do século XX, o Brasil seguia a Farmacopeia Portuguesa, porém esse Código oficial não era considerado apropriado para as necessidades do país por não abranger as centenas de espécies vegetais que eram utilizadas nas Boticas, estabelecimentos de produção de medicamentos do país (96).

A primeira edição da FB foi publicada em 1929, representando um esforço no sentido de regulamentar a manipulação dos produtos utilizados na época. Foi elaborada por apenas um homem, Rodolfo Albino, no período de 12 anos, contemplando mais de 280 espécies vegetais compondo as monografias a serem utilizadas como referências no controle da qualidade na produção de medicamentos. A segunda edição foi publicada em 1959 com o objetivo de renovar as especificações das matérias-primas, fazendo a exclusão de mais de 500 monografias, das quais cerca de 200 eram de espécies vegetais, argumentando-se para isso que as mesmas eram desprovidas de ação terapêutica ou se encontravam em desuso nas farmácias. A terceira edição, publicada em 1977 reduziu ainda mais o número de monografias de espécies vegetais, contando com apenas 24 drogas vegetais (70, 96).

Com a criação da Anvisa, a FB passou a ser regimentalmente parte integrante da mesma, conforme a Lei 9782/1999, sendo composta pela Comissão da Farmacopeia Brasileira (CFB) e 18 Comitês Técnicos Temáticos (CTT). Todos os membros da Comissão e dos CTTs são nomeados oficialmente pela Anvisa (94).

Dentre os CTTs da Farmacopeia Brasileira, três se dedicam a normatização de plantas medicinais e fitoterápicos: Farmacognosia; Marcadores e padrões de referência de produtos fitoterápicos; e Comitê de Apoio a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (CTT-APF) (94).

A FB elabora textos técnicos e monografias para matéria-prima e especialidades farmacêuticas. A elaboração das monografias é coordenada pelos CTTs com a participação de universidades brasileiras contratadas. Após a elaboração, a monografia é submetida a CP e, em seguida, enviada à apreciação e oficialização pela Anvisa (94).

A FB acabou de ser atualizada, em parceria com universidades brasileiras, sendo publicada, no final de 2010, a 5ª edição que revogou as quatro edições anteriores. Para isso, todas as monografias passaram por consulta pública para avaliação e contribuições da população, incluindo as monografias de plantas medicinais e seus derivados (97-98).

Não existe ainda um Formulário Fitoterápico Brasileiro e MFB; porém a elaboração dos mesmos já foi iniciada e será coordenada pelo CTT-APF.

Serão códigos oficiais publicados pela FB que incluirão monografias diferenciadas: as do FFB serão constituídas de monografias de medicamentos, contendo a fórmula, sinônimos usados como referência ao produto, a forma farmacêutica, orientações para o preparo, embalagem e armazenamento, advertências, indicações terapêuticas e modo de usar, conforme já ocorre com o Formulário Nacional (72), cuja primeira edição foi publicada em 2006. Esse Formulário é voltado para farmácias de manipulação e para prescritores de fitoterápicos.

O MFB incluirá monografias com informações mais genéricas sobre as espécies vegetais, com o intuito de orientar usuários, prescritores, gestores e legisladores, organizando diversas informações disponíveis sobre a espécie descrita, desde seus aspectos agrônômicos, de segurança, eficácia e controle da qualidade.

4.6.1 Monografias de espécies vegetais medicinais

Como já anteriormente discutido, a PNPIC e a PNPMF estabelecem a necessidade de que sejam elaboradas monografias para as espécies vegetais medicinais selecionadas como de interesse para o País (4-5).

A publicação de monografias sobre espécies vegetais medicinais iniciou-se no início do século XIX na Alemanha. As monografias podem ser oficiais, como as publicadas pela OMS, ou por comissões nomeadas por governos de diferentes países, como as publicadas pela Comissão E na Alemanha, ou por pesquisadores individuais ou em grupos formados para esse fim (11).

Monografias sobre plantas medicinais são constantemente editadas no Brasil e no mundo, na forma de artigos de espécies vegetais publicados separadamente em revistas científicas ou em coletâneas. Têm-se como exemplos: *WHO Monographs on selected medicinal plants* (volumes 1 a 4); *European scientific cooperative on phytotherapy - Monographs on the medicinal uses of plant drugs*; *Commission E monographs*; *British herbal pharmacopeia* e *British herbal compendium*; *American herbal pharmacopeia*; *Farmacopea*

herbolaria de los estados unidos mexicanos; dentre várias outras. No Brasil, além das monografias farmacopeicas, há ainda publicações não oficiais de diversos grupos de pesquisa, como por exemplo: Monografias de plantas medicinais brasileiras e exóticas aclimatadas e Coletânea científica de plantas de uso medicinal, ambas publicadas por Farmanguinhos/FIOCRUZ; e Farmácias Vivas, publicado pelo Grupo do prof. Matos da Universidade Federal do Ceará (UFC). Podem ser encontrados ainda mementos com monografias não oficiais publicadas por diversos serviços de fitoterapia. Porém, nenhuma dessas monografias contém todos os itens necessários para liberação de uso de fitoterápicos conforme determina a legislação sanitária brasileira (99-109).

Existem várias definições regulatórias para monografias nos diversos países. No Canadá, por exemplo, a monografia é uma descrição escrita de elementos específicos sobre um tema identificado (110); no Paraguai, a monografia é uma descrição técnica-científica de um produto, que fornece informações sobre sua natureza química, sua atividade farmacológica, indicações para o uso adequado, a utilidade terapêutica e posologia (111).

As monografias podem ser consideradas pelos diferentes governos para balizar a avaliação sobre fitoterápicos, como ocorre com o Health Canada, México e Comunidade Européia (CE). Elas também servem como fontes confiáveis de informação sobre o produto para os consumidores (110).

Na CE, a legislação estabeleceu que o Comitê de especialidades farmacêuticas deveria estabelecer monografias comunitárias de plantas medicinais. Assim, para simplificar o registro de medicamentos tradicionais à base de plantas e promover uma maior harmonização, o *European Medicines Agency* (EMA) criou uma lista comunitária de substâncias à base de plantas com critérios determinados como utilização terapêutica por um período suficientemente longo, e que, por esse motivo, se considera não serem nocivas em condições normais de utilização (112). As monografias de espécies vegetais devem ser tidas em conta pelos Estados Membros (EM) na análise do pedido de liberação do produto. Quando forem publicadas novas monografias comunitárias de plantas medicinais, o titular do registro deve examinar se é necessário alterar o registro em conformidade com a monografia estabelecida, informando as modificações à autoridade competente do EM específico (113).

Quanto ao controle da qualidade, quando a preparação é tema de uma monografia da Farmacopeia Européia, pode ser solicitada à *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM) um Certificado de conformidade que pode ser usado para demonstrar o cumprimento com a monografia específica (114).

A legislação mexicana prevê a utilização da Farmacopeia dos Estados Unidos Mexicanos (FEUM), bem como, para o caso específico dos medicamentos herbolários, pode ser utilizada a Farmacopeia Herbolária Mexicana (FHEUM), que foi a primeira farmacopeia específica publicada para plantas medicinais nas Américas. Essa Farmacopeia visa estabelecer métodos de análise e as especificações técnicas a serem cumpridas para espécies vegetais e seus derivados, usados no desenvolvimento de medicamentos e remédios fitoterápicos, para ajudar a melhorar a qualidade desses produtos e seu uso racional. Uma característica importante da FHEUM, é que a maioria das monografias foi elaborada com base em informações obtidas de fontes internacionais (*peer-reviewed*, monografias de farmacopeias e outros), de modo que quase todas as espécies são européias introduzidas na América durante a conquista. Para as espécies mexicanas, como não há informação científica disponível suficiente para elaborar uma monografia, foi adicionada a seção “Relação de espécies de uso etnobotânico”, que reúne a maioria das informações empíricas sobre essas espécies e permite identificar, para cada uma, que estudos precisam ainda ser realizados para apoiar a sua eficácia e segurança (107). A 1ª edição da FHEUM está sendo revista para incorporar o conhecimento acumulado nesses anos e para melhorar e aumentar seu conteúdo (115).

5 MÉTODOS

Para realização deste trabalho foi selecionada uma abordagem qualitativa exploratória descritiva ou comparativa, dependendo da fase do estudo, utilizando-se a técnica de análise documental para desenvolvimento das seguintes etapas:

5.1 LEVANTAMENTO DOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS

Na fase exploratória da pesquisa, para conhecer o universo de trabalho, foi realizado um levantamento dos medicamentos fitoterápicos registrados na Anvisa, utilizando estudo exploratório descritivo instantâneo com dados quantitativos e qualitativos. O estudo foi feito com dados primários obtidos das bases: sítio eletrônico da Anvisa, DATAVISA, Visalegis; e secundários, obtidos do I-helps.

Para tanto, solicitou-se a Gerência de Informática da Anvisa a lista de substâncias de origem vegetal cadastradas na Agência. Em seguida, foi feito um levantamento, entre outubro de 2007 e março de 2008, dos fitoterápicos registrados contendo como ativos espécies vegetais constantes da lista de substâncias cadastradas na Anvisa. A busca foi realizada pelos nomes populares e científicos das espécies vegetais no sítio eletrônico da Anvisa e Visalegis. Os dados obtidos foram confirmados por pesquisa realizada no DATAVISA e I-helps. Foram verificadas as sinonímias botânicas e populares das espécies vegetais pesquisadas.

A amostra foi constituída de todos os fitoterápicos registrados encontrados nas bases de dados selecionadas. Os medicamentos fitoterápicos encontrados, com registros válidos até 30 de março de 2008, foram classificados em simples e compostos, e foram analisadas as formas farmacêuticas cadastradas, composição quali e quantitativa dos mesmos e distribuição geográfica das empresas detentoras do registro.

Em seguida, as espécies vegetais para as quais havia medicamentos fitoterápicos simples registrados foram analisadas quanto a sua classificação

terapêutica, de acordo com a Portaria 64/1984 (116). As espécies registradas em associação não foram classificadas, pois a categoria terapêutica variava de acordo com a associação analisada, dessa forma, foram apenas listadas.

5.2 AVALIAÇÃO DAS ESPÉCIES VEGETAIS DE INTERESSE AO SUS

Continuando a fase exploratória, foi solicitado ao Ministério da Saúde a Lista de plantas medicinais com potencial de utilização no SUS.

Para as espécies vegetais constantes dessa lista, foi processado um estudo exploratório descritivo usando dados secundários obtidos dos sítios eletrônicos do International Plant Name Index (IPNI) e Missouri Botanical Garden (MOBOT) para verificar quais espécies vegetais citadas possuíam distribuição geográfica no Brasil.

Ao fim dessa análise, foi publicada a Rennisus e os estudos precisaram ser redirecionados. Assim, nova pesquisa da distribuição geográfica foi feita para as espécies constantes da Rennisus (41). Pretendia-se buscar a origem das espécies pesquisadas, porém, à época da pesquisa, não se encontrou base de dados disponível que fornecesse essa informação.

O banco de dados disponibilizado pelo INPI também foi utilizado para correção das nomenclaturas botânicas e populares das espécies vegetais, além da pesquisa da família botânica.

Em seguida, foram avaliadas, para a Rennisus, quais espécies constam na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, da notificação de drogas vegetais e quais possuem monografia na FB, informando-se as indicações e alegações terapêuticas aprovadas.

5.3 AVALIAÇÃO DAS MODIFICAÇÕES IMPLEMENTADAS NA LEGISLAÇÃO DE FITOTERÁPICOS

Continuando a fase exploratória, a análise da legislação sanitária brasileira para fitoterápicos foi realizada, englobando as normas utilizadas para

registro de medicamentos fitoterápicos e notificação de drogas vegetais: RDC 10, 14 e 17 de 2010.

Para a análise das modificações na legislação brasileira de registro de medicamentos fitoterápicos, foi realizado um estudo documental comparativo com as normas anteriormente vigentes e com as principais legislações e guias orientativos internacionais: Organização Mundial da Saúde (OMS); Comunidade Européia, que tem seus documentos publicados pelo EMEA; e dos países: Canadá (*Health Canada*); México, [*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios* (COFEPRIS)]; Argentina, representada pela *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT); e Paraguai, cuja regulação é feita pela *Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria*. O *Food and Drug Administration* (FDA), apesar de ser a maior agência reguladora da América não foi retratado, visto que produtos existentes no mercado americano obtidos de espécies vegetais medicinais não são regulamentados na área de medicamentos nos Estados Unidos, mas sim na área de alimentos, como suplementos alimentares. A possibilidade de se registrar produtos obtidos de espécies vegetais como medicamentos existe, havendo, inclusive um regulamento específico, porém, em busca no sítio eletrônico do FDA, nenhum produto registrado foi encontrado (117).

Os países e organizações não foram selecionados de modo aleatório, mas com base em conhecimento regulatório prévio de seis anos de trabalho com regulação internacional de fitoterápicos.

Todas as legislações que abrangessem as exigências para registro, como segurança, eficácia e controle da qualidade, nos países citados foram analisadas. O estudo foi realizado no mês de janeiro de 2011, sendo incluídas todas as normas vigentes publicadas até esse período.

Para a análise da norma de notificação de drogas vegetais, foi feita uma análise exploratória documental comparativa da norma com as legislações anteriores que regulamentam o comércio de espécies vegetais: a regulamentação para chás na área de alimentos e a legislação que permite o comércio de plantas medicinais em farmácias e ervanarias. Essa norma não foi comparada com uma norma anterior que regulasse o mesmo assunto, por ser inovadora no país. Assim, foi feita uma comparação da situação antes e após

sua publicação, sendo incluídos comentários da legislação internacional quando necessário.

Não foi feita uma avaliação item a item com a legislação internacional, como no registro de medicamentos fitoterápicos, porque, nos outros países, drogas vegetais são reguladas como fitoterápicos e, assim, todos os requisitos discutidos na parte referente ao registro de medicamentos fitoterápicos nos países e instituições estudados se aplicam ao estudo da norma de drogas vegetais. Ou seja, tudo que foi discutido que é exigido nas legislações internacionais, se aplica às drogas vegetais.

Também foram analisadas as contribuições feitas a CP 36/2009, que submeteu à consulta pública a proposta de norma de drogas vegetais. Os dados estruturados referentes à categorização dos respondentes e seus posicionamentos quanto a norma foram informados. Todos os formulários recebidos na Anvisa referentes a CP 36/2009 foram avaliados.

5.4 ELABORAÇÃO DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA SISTEMATIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS ESPÉCIES VEGETAIS

Na fase construtiva deste trabalho, após ser verificado que há poucos fitoterápicos registrados com espécies vegetais nativas, e entendendo que a reunião das informações da literatura é uma forma utilizada na comprovação da segurança e eficácia de fitoterápicos, tanto na legislação brasileira como nas internacionais avaliadas, foi proposto um modelo de monografia para sistematização de informações sobre espécies vegetais.

Para tanto, foi feito um estudo exploratório comparativo com técnica de avaliação documental. Foi realizada uma revisão das diferentes monografias publicadas nacional e internacionalmente sobre espécies vegetais, com a verificação dos parâmetros descritos em cada uma. As monografias avaliadas foram aquelas contidas na Lista de referências bibliográficas para avaliação da segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos (118): *WHO Monographs on selected medicinal plants*, volumes 1 a 4 (108, 119-121); *European scientific cooperative on phytotherapy - Monographs on the medicinal uses of plant drugs*

(104); *American herbal pharmacopeia* (122); Coletânea científica de plantas de uso medicinal e Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas (102, 105); *British herbal compendium* (123-124); *Expanded Commission E monographs* (100); *Vademécum nacional de plantas medicinales* (125); e *Plantas medicinales iberoamericanas* (126).

A essa avaliação, foi acrescido o conhecimento, obtido no item anterior, dos requisitos necessários na legislação brasileira para o registro de medicamentos fitoterápicos e para a notificação de drogas vegetais (8-9, 29), além dos constantes nas legislações internacionais estudadas: canadense, argentina, européia, paraguaia, mexicana e os documentos da OMS. Com os dados obtidos, foi proposto o modelo de monografia contendo dados gerais, agrônômicos, botânicos, de controle da qualidade, segurança, eficácia e aspectos regulatórios.

A parte da monografia contendo as informações agrônômicas foi proposta considerando os aspectos que influenciariam no aumento da biomassa e rendimento em princípios ativos. Em seguida, essa parte foi revisada por consultor, agrônomo, contratado pelo Ministério da Saúde, que propôs uma nova versão do texto.

Posteriormente, para validar o modelo proposto, o mesmo foi submetido à avaliação da CATEF e pelo CTT-APF, que propuseram novas modificações que foram incorporadas ao modelo final de monografia.

5.5 ELABORAÇÃO DE MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Maytenus officinalis* Mabb.

Para validação do modelo proposto, foi elaborada uma monografia para a espécie vegetal *Maytenus officinalis* Mabb. Essa espécie foi escolhida por estar incluída na Renisus, na lista de Registro simplificado de medicamentos fitoterápicos, na notificação de drogas vegetais, por já constar do elenco do financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica à saúde e por ser uma espécie nativa.

Para preenchimento das informações solicitadas no modelo, foi feita análise de dados primários e secundários, como revisão da literatura existente em bases de dados científicas (MedLine–PubMed, Lilacs, Napralert, Science Direct, Banco de Teses CAPES, Scifinder, Micromedex, Scopus, Biological Abstracts, Medscape, Toxnet, Google acadêmico e outras) e livros publicados na área específica; Farmacopeias oficiais no Brasil; bases de dados sobre nomenclatura botânica de espécies vegetais, como o INPI e MOBOT; bases regulatórias, como as de agências reguladoras nacionais e internacionais e de escritórios de patentes.

Os termos utilizados nas buscas nas bases de dados selecionadas foram “*Maytenus ilicifolia*”, “*Maytenus officinalis*” e “espinheira-santa”. Todos os artigos obtidos nas bases de dados selecionadas e capítulos de livros compreendendo estudos botânicos, agrônômicos, de controle de qualidade, segurança, eficácia e aspectos regulatórios da espécie vegetal citada foram utilizados na elaboração da monografia. Não foram incluídos artigos e livros sobre associações de espécies vegetais e nem de substâncias isoladas da espécie (fitofármacos), a não ser que fossem essenciais para o desenvolvimento da monografia.

Todos os artigos citados foram obtidos por revisão realizada nas bases citadas. Os artigos na íntegra, quando não disponíveis nas bases de dados pesquisadas, foram adquiridos via sistema de fotocópias legais, conforme os sistemas normativos de bibliotecas, ou ainda, por solicitação direta aos autores. Os poucos artigos que não puderam ser obtidos na íntegra foram citados apenas quanto ao conteúdo dos seus resumos obtidos na revisão.

Os livros avaliados foram todos os presentes na “Lista de referências para avaliação da segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos”, como também outros livros especializados pertencentes à biblioteca da Anvisa (118).

6 RESULTADOS

6.1 LEVANTAMENTO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS NA ANVISA

A coleta dos dados obtidos no levantamento dos medicamentos fitoterápicos registrados mostrou que havia, até 30 de março de 2008, 512 medicamentos fitoterápicos registrados na Anvisa, sendo 80 fitoterápicos associados e 432 simples, conforme mostrado na Figura 2. As espécies vegetais com maior número de registro encontram-se dispostas na Tabela 1.

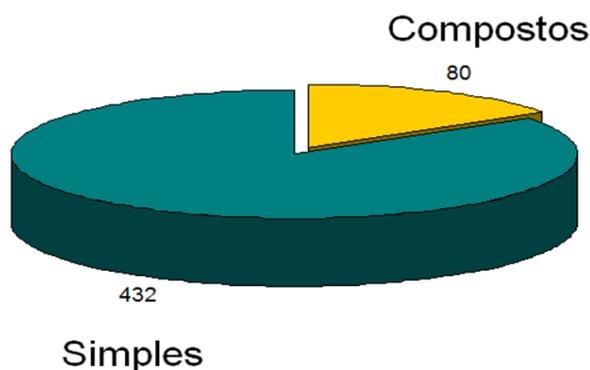


Figura 2: Medicamentos fitoterápicos registrados na Anvisa até março de 2008

Dentre os medicamentos fitoterápicos registrados, as principais formas farmacêuticas cadastradas na Anvisa foram cápsulas (47,1%) e comprimidos (20,62%), conforme disposto na Figura 3.

Foram encontradas 162 espécies vegetais com derivados registrados na Anvisa até 30 de março de 2008.

Com relação à distribuição geográfica das espécies vegetais com registro, 28,40% são informadas com distribuição asiática; 27,16% européia; 33,95% na América do Sul, incluindo 55 espécies com distribuição no Brasil; 19,75% na América do Norte e/ou Central; e 8% africana. Algumas dessas espécies estão distribuídas em mais de uma região.

Tabela 1 - Espécies vegetais com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples até março de 2008

Espécie vegetal	Nº de registros
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	33
<i>Aesculus hippocastanum</i> (Castanha da Índia)	29
<i>Cynara scolymus</i> (Alcachofra)	21
<i>Hypericum perforatum</i> (Hipérico)	20
<i>Glycine max</i> (Soja)	20
<i>Valeriana officinalis</i> (Valeriana)	20
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	17
<i>Cassia angustifolia</i> , <i>C. senna</i> e <i>Senna alexandrina</i> (Sene)	14
<i>Cimicifuga racemosa</i> (Cimicífuga)	14
<i>Mikania glomerata</i> (Guaco)	14
<i>Maytenus officinalis</i> (Espinheira-Santa)	13
<i>Peumus boldus</i> (Boldo)	13

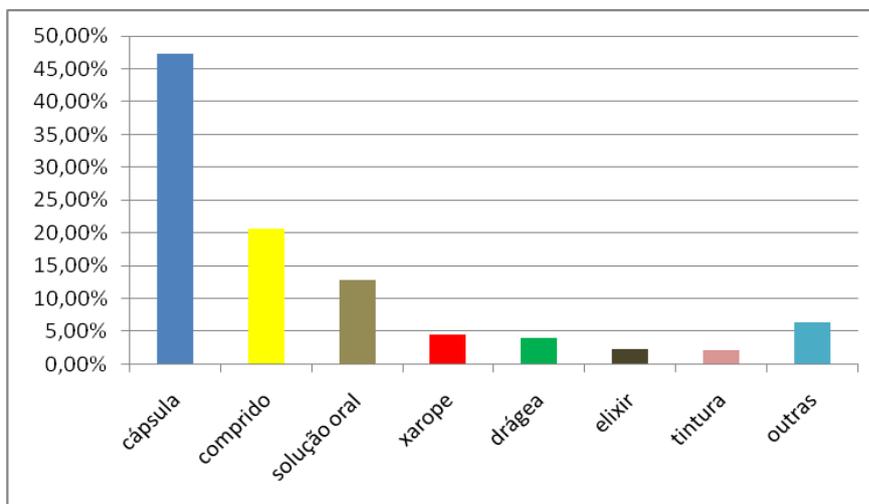


Figura 3 Formas farmacêuticas registradas na Anvisa até março de 2008

Dentre as espécies com origem brasileira ou sul-americana, aquelas com maior número de registro, e as respectivas indicações terapêuticas, estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Espécies vegetais nativas com maior número de registros como fitoterápicos simples e respectiva indicação terapêutica

Espécie	registros	Indicação terapêutica
<i>Mikania glomerata</i> (Guaco)	14	Expectorante, broncodilatador
<i>Maytenus officinalis</i> (Espinheira-santa)	13	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas
<i>Paullinia cupana</i> (Guaraná)	12	Astenia, estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC)

O Quadro 1 mostra as espécies vegetais registradas como fitoterápicos simples, distribuídas de acordo com sua classificação terapêutica(116).

Além das espécies vegetais registradas como fitoterápicos simples, há ainda 83 que possuem registro exclusivamente como fitoterápico associado. São elas*: *Aconitum napellus*, *Adonis vernalis*, *Aloe ferox*, *Alpinia officinarum*, ***Anacardium occidentale***, ***Anemopaegma mirandum***, *Angelica archangelica*, ***Apodanthera smilacifolia***, ***Artemisia absinthium***, *Baccharis genistelloides*, ***Baccharis trimera***, ***Berberis laurina***, ***Caesalpinia ferrea***, *Carduus marianus*, ***Carina brasiliensis***, *Carum carvi*, *Caryophyllus aromaticus*, ***Casearia sylvestris***, ***Cassia fistula***, *Centaurium erythraea*, *Cereus grandiflorus*, *Cereus peruvianus*, *Chamomilla recutita*, *Chondrodendron platyphyllum*, *Cinchona calisaya*, *Cinnamomum cassia*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrus aurantium*, *Citrus limetta* risso, *Cola nitida*, *Commiphora myrrha*, *Convolvulus scammonia*, ***Coriandrum sativum***, ***Davilla rugosa***, ***Dorstenia multiformis***, *Echinacea pallida*, ***Echinodorus macrophyllus***, ***Erythrina mulungu***, *Eucalyptus citriodora*, *Foeniculum vulgare*, *Gentiana lutea*, ***Gossypium herbaceum***, *Humulus lupulus*, *Hydrastis canadensis*, *Hyosciamus niger*, *Illicium verum*, ***Jacaranda caroba***, ***Jateorhiza palmata***, *Juniperus oxycedrus*, *Juniperus sabina*, ***Lantana camara***, *Lavandula officinalis*, ***Leptolobium elegans***, *Luffa operculata*, *Marsdenia cundurango*, ***Myrospermum erythroxyllum***, ***Myroxylon balsamum***, *Nasturtium officinale*, ***Operculina macrocarpa***, ***Passiflora alata***, ***Peltodon radicans***, ***Periandra mediterranea***, ***Physalis angulata***, ***Picrasma crenata***, *Pimpinella anisum*, *Pinus palustris*, ***Piptadenia colubrina***, ***Plantago major***, ***Plumeria lancifolia***, *Polygala senega*, *Polygonum hidropiper*, ***Ptychopetalum olacoides***, *Rheum officinale*, *Rheum palmatum*, *Rorippa nasturtium*, *Ruta graveolens*, ***Sabal serrulata***, ***Solanum paniculatum***, ***Tamarindus indica***, ***Trianosperma tayuya***, ***Trichilia catigua***, ***Uncaria gambir*** e *Viburnum prunifolium*.

Quadro 1 - Categoria terapêutica dos medicamentos registrados na Anvisa como fitoterápicos simples até março de 2008 (Continua)*

Classificação terapêutica	Nomenclatura botânica
Analgésicos contra enxaqueca	<i>Tanacetum parthenium</i>
Analgésicos	<i>Salix alba</i>
Andrógeno	<i>Tribulus terrestris</i>
Ansiolíticos simples	<i>Valeriana officinalis</i> , <i>Piper methysticum</i> , <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Matricaria recutita</i>
Antiagregante plaquetário	<i>Ginkgo biloba</i>
Antialérgicos	<i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Petasites hybridus</i>
Antiarrítmico	<i>Crataegus oxyacantha</i>
Antidepressivos	<i>Hypericum perforatum</i>
Antieméticos e antinauseantes	<i>Zingiber officinale</i>
Antiespasmódico	<i>Atropa belladonna</i> , <i>Fumaria officinalis</i> , <i>Matricaria recutita</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Papaver somniferum</i> , <i>Peumus boldus</i>
Antihemorroidários (tópico)	<i>Hamamelis virginiana</i>
Antilipêmicos	<i>Allium sativum</i> , <i>Oryza sativa</i>
Antiinflamatórios (oral)	<i>Borago officinalis</i> , <i>Boswellia serrata</i> , <i>Cassia occidentalis</i> , <i>Harpagophytum procumbens</i> , <i>Oenothera biennis</i> , <i>Uncaria tomentosa</i>
Antiinflamatórios (tópico)	<i>Calendula officinalis</i> , <i>Capsicum annum</i> , <i>Cordia verbenacea</i> , <i>Matricaria recutita</i> , <i>Uncaria tomentosa</i>
Antiparasitários	<i>Mentha crispera</i>
Antissépticos urinários simples	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>
Antiulcerosos	<i>Maytenus officinalis</i>
Antivaricosos de ação sistêmica, inclusive antihemorroidário	<i>Aesculus hippocastanum</i> , <i>Hamamelis virginiana</i> , <i>Melilotus officinalis</i> , <i>Ruscus aculeatus</i>
Antivertiginoso	<i>Ginkgo biloba</i>
Cicatrizante (tópico)	<i>Aloe vera</i> , <i>Calendula officinalis</i> , <i>Stryptodendron barbatiman</i>
Climatério (coadjuvante no alívio dos sintomas)	<i>Cimicifuga racemosa</i> , <i>Glycine max</i> , <i>Trifolium pratense</i>
Colagogos e coleréticos	<i>Peumus boldus</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>
Demulcentes e outros de uso oral p/ tratamento da orofaringe	<i>Malva sylvestris</i>
Diuréticos	<i>Equisetum arvense</i> , <i>Orthosiphon stamineus</i>
Expectorantes	<i>Ananas comosus</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Hedera helix</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Mikania glomerata</i> , <i>Sambucus nigra</i>
Imunomodulador	<i>Echinacea purpurea</i>
Colagogo, colerético e	<i>Silybum marianum</i>
Iodoterapia	<i>Fucus vesiculosus</i>

Quadro 1 (conclusão) - Categoria terapêutica dos medicamentos registrados na Anvisa como fitoterápicos simples até março de 2008

Classificação terapêutica	Nomenclatura botânica
Laxante irritantes ou estimulantes	<i>Senna alexandrina</i> , <i>Rhamnus purshiana</i> , <i>Operculina alata</i>
Laxantes incrementadores do bolo intestinal	<i>Plantago ovata</i> , <i>Plantago psyllium</i>
Medicamentos com ação no aparelho visual	<i>Cineraria maritima</i>
Melanizante	<i>Brosimum gaudichaudii</i>
Moduladores do apetite e produtos para dietas especiais	<i>Garcinia cambogia</i>
Outros produtos com ação na pele e mucosas	<i>Arnica montana</i>
Outros produtos com ação no trato urinário	<i>Pygeum africanum</i> , <i>Serenoa repens</i>
Outros produtos com ação sobre o aparelho cardiovascular	<i>Centella asiatica</i> , <i>Vaccinium myrtillus</i> , <i>Vitis vinifera</i>
Outros produtos para o aparelho respiratório	<i>Pelargonium sidoides</i> , <i>Sambucus nigra</i>
Outros produtos para uso em ginecologia e obstetrícia	<i>Vitex agnus-castus</i>
Produtos ginecológicos antiinfeciosos tópicos simples	<i>Schinus terebenthifolius</i>, <i>Triticum vulgare</i>
Psicoanalético	<i>Paullinia cupana</i> , <i>Rhodiola rosea</i> , <i>Panax ginseng</i>
Vasodilatadores	<i>Ginkgo biloba</i>

* As espécies destacadas em negrito são as que possuem distribuição geográfica no Brasil conforme o MOBOT (127).

Um total de 119 empresas estão cadastradas na Anvisa com detentoras de registro de fitoterápicos. Destas 10 detêm 43,8% dos registros válidos, sendo que uma empresa detém 8,6% dos registros de fitoterápicos válidos.

A região Sudeste abriga a grande maioria das empresas detentoras de registro, seguida da região Sul. Se se distribui o total de registros por região do país, essa distribuição se repete, conforme apresentado nas Figuras 4 e 5.

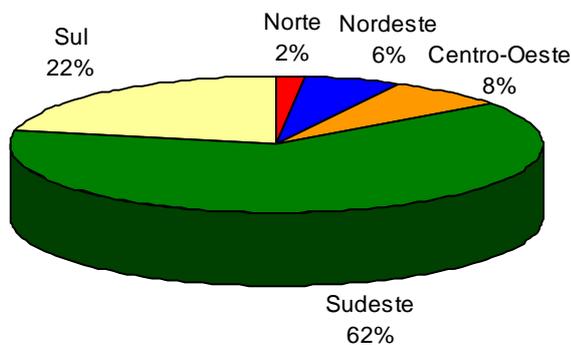


Figura 4 Empresas detentoras de registro de medicamentos fitoterápicos por região do Brasil até março de 2008

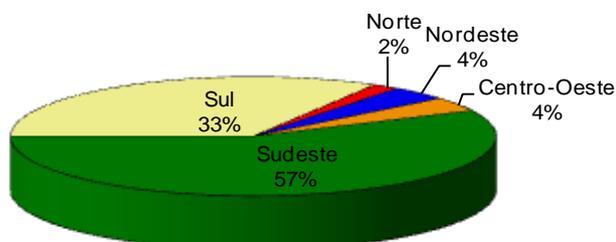


Figura 5 Registros de medicamentos fitoterápicos por região do Brasil até março de 2008

6.2 ANÁLISE DAS ESPÉCIES VEGETAIS DE INTERESSE AO SUS

Nessa etapa, foi realizado um estudo sobre as espécies constantes nas listas de interesse ao SUS. No início desse trabalho, o MS trabalhava com a primeira lista elaborada, contendo 237 espécies vegetais e assim, foi buscada a distribuição geográfica de todas essas espécies (40-41). No decorrer do trabalho, o MS publicou a Rénisus, e foi necessário modificar a lista a ser trabalhada.

No decorrer do trabalho, o MS publicou a Rénisus e foi necessário modificar a lista a ser trabalhada. Das 89 espécies vegetais constantes na

Renibus, 48 (53,9%) foram citadas como tendo distribuição geográfica no Brasil, uma (1,1%) na América. A distribuição geográfica e a família das espécies está disposta no Quadro 2.

De posse da lista de espécies vegetais com registro na Anvisa, foi realizado um cruzamento com a lista da Renibus para verificar quais espécies possuíam registro na Anvisa. Também foi verificado quais espécies pertenciam à Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (85), à notificação de drogas vegetais (9) e quais possuíam monografia na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (128). Quando as espécies estão citadas nas listas avaliadas, são fornecidas as principais indicações terapêuticas aprovadas no registro e as alegações terapêuticas aprovadas na notificação de drogas vegetais. Os dados encontram-se no Quadro 3.

Quadro 2 - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Rénisus (continua)

Espécie	Família	Distribuição geográfica
<i>Achillea millefolium</i> L.	Asteraceae	Europa
<i>Allium sativum</i> L.	Alliaceae	Belize, Canadá, Costa Rica, Equador, Guatemala, Honduras, México, EUA
<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Aloaceae	Equador, Gabão, EUA, Honduras
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. F.	Aloaceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Caribe, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, México, Nicarágua, Peru, Arábia Saudita, Sri Lanka, EUA, Venezuela
<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L.Burt & R.M.Sm.	Zingiberaceae	Bolívia, Caribe, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Nicarágua, Panamá, Paraguai, México, EUA
<i>A. speciosa</i> (Blume) D. Dietr.	Zingiberaceae	México
<i>Anacardium occidentale</i> L.	Anacardiaceae	Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Gabão, Guatemala, Honduras, Madagascar, México, Panamá, Paraguai, Peru, África do Sul, Suriname, Venezuela
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Bromeliaceae	Belize, Bolívia, Brasil , Costa Rica, Equador, Honduras, Nicarágua, Peru, EUA, Venezuela
<i>Apuleia ferrea</i> Mart. ex Baill. = <i>Caesalpinia ferrea</i> Mart.	Caesalpiniaceae	África Tropical
<i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) Verl.	Bignoniaceae	Argentina, Brasil , Belize, Equador, El Salvador, Guatemala, México, Nicarágua, Panamá, Venezuela
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Asteraceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Canadá, Equador, Alemanha, Peru, Geórgia, Suíça, EUA
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	Asteraceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Uruguai, Paraguai
<i>Bauhinia affinis</i> Vogel	Caesalpiniaceae	Argentina, Brasil
<i>Bauhinia forficata</i> Link.	Caesalpiniaceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Uruguai, Paraguai, Peru
<i>Bauhinia variegata</i> L.	Caesalpiniaceae	Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, Colômbia, Equador, El Salvador, Honduras, Índia, México, Panamá, EUA

Quadro 2 (continuação) - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Renisus

Espécie	Família	Distribuição geográfica
<i>Bidens pilosa</i> L.	Asteraceae	Belize, Bolívia, Caribe, Equador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Madagascar, México, Panamá, África do Sul, EUA, Venezuela
<i>Calendula officinalis</i> L.	Asteraceae	Chile, China, Equador, Honduras, México, EUA
<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	Meliaceae	Belize, Brasil , Colômbia, Caribe, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, Guatemala, Honduras, Nicarágua, Panamá, Peru, Suriname, Venezuela
<i>Casearia sylvestris</i> Sw.	Salicaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, El Salvador, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Peru, EUA, Uruguai, Venezuela
<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauchert = <i>Matricaria</i> <i>chamomilla</i> L. = <i>M. recutita</i> L	Asteraceae	Argentina, Bélgica, Bolívia, Equador, Peru, Uruguai
<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Chenopodiaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Burundi, Caribe, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Madagascar, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, África do Sul, Tanzânia, EUA, Uruguai, Venezuela, Vietnã
<i>Copaifera</i> sp	Caesalpiniaceae Leguminosae	<i>Copaifera</i> L.: EUA, Costa Rica, Panamá, Bolívia, Brasil , Colômbia, Guiana Francesa, Guiana, Paraguai, Peru, Venezuela, Caribe, República Central Africana
<i>Cordia curassavica</i> Auct. ex Fresen	Boraginaceae	Belize, Bolívia, Caribe, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Venezuela
<i>Cordia verbenacea</i> DC.	Boraginaceae	Brasil
<i>Costus scaber</i> Ruiz & Pav.	Costaceae	Bolívia, Brasil , Caribe, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Panamá
<i>Costus spicatus</i> Sw.	Costaceae	Bolívia, Caribe, Honduras, México

Quadro 2 (continuação) - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Renisus

Espécie	Família	Distribuição geográfica
<i>Croton cajucara</i> Benth.	Euphorbiaceae	Bolívia, Brasil
<i>Croton zehntneri</i> Pax. & K. Hoffm.	Euphorbiaceae	Brasil
<i>Curcuma longa</i> L.	Zingiberaceae	EUA, Belize, Panamá, Equador, Peru, Caribe, Comoros, China
<i>Cynara scolymus</i> L.	Asteraceae	Equador, EUA
<i>Dalbergia subcymosa</i> Ducke	Fabaceae	Brasil , Guiana Francesa, Peru, Suriname
<i>Eleutherine plicata</i> Herb.	Iridaceae	Argentina
<i>Equisetum arvense</i> L.	Equisetaceae	Canadá, EUA
<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth.	Leguminosae	Brasil
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Myrtaceae	Argentina, Austrália, Bolívia, Chile, Costa Rica, Equador, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Peru, EUA
<i>Eugenia uniflora</i> L. ou <i>Myrtus brasiliensis</i>	Myrtaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, Costa Rica, El Salvador, Guiana Francesa, Gabão, Guatemala, Guiana, Honduras, Madagascar, México, Panamá, Paraguai, África do Sul, Suriname, EUA, Uruguai
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Apiaceae	Canadá, Chile, Equador, Guatemala, Honduras, Peru, África do Sul, EUA
<i>Glycine max</i> Merr.	Leguminosae	Belize, Brasil , Colômbia, Caribe, Equador, Honduras, México, EUA
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC	Pedaliaceae	África do Sul
<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	Euphorbiaceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Camarões, Caribe, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Gana, Guiana, Honduras, Índia, Madagascar, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Venezuela
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Acanthaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, EUA, Venezuela
<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. = <i>Bryophyllum calycinum</i>	Crassulaceae	Belize, Brasil , Costa Rica, Guatemala, Honduras, México, Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Caribe, Madagascar, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Venezuela, Filipinas

Quadro 2 (continuação) - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Rénisus

Espécie	Família	Distribuição geográfica
<i>Lamium album</i> L.	Lamiaceae	EUA, Bélgica, França, Alemanha, Gran Bretanha, Suíça, República da Geórgia
<i>Lippia sidoides</i> Cham.	Verbenaceae	Brasil
<i>Malva sylvestris</i> L.	Malvaceae	Canadá, Equador, Europa, Guatemala, Honduras, México, África do Sul, EUA,
<i>Maytenus aquifolium</i> Mart.	Celastraceae	Brasil
<i>Maytenus officinalis</i> Mabb.	Celastraceae	Brasil , Bolívia
<i>Mentha crispa</i> L.	Lamiaceae	EUA
<i>Mentha piperita</i> L.	Lamiaceae	México
<i>Mentha pulegium</i> L.	Lamiaceae	Argentina, Caribe, Chile, Equador, México, República da Geórgia, EUA
<i>Mentha villosa</i> Huds = <i>Mentha spicata</i> L.	Lamiaceae	Argentina, Brasil , Canadá, China, Paquistão, Federação Russa, África do Sul, Turkmênistão, EUA
<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	Asteraceae	Brasil
<i>Mikania laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker	Asteraceae	Brasil
<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Burundi, Caribe, República da África Central, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Gabão, Gana, Guatemala, Guiana, Honduras, Índia, Madagascar, Malawi, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Tanzânia, EUA, Venezuela
<i>Morus</i> sp	Moraceae	<i>Morus nigra</i> L: EUA, Vietnã
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	Lamiaceae	Gabão, Madagascar, Panamá e Suriname
<i>Orbignya speciosa</i> Barb.Rodr.	Arecaceae	Brasil

Quadro 2 (continuação) - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Renisus

Espécie	Família	Distribuição geográfica
<i>Passiflora alata</i> Dryand.	Passifloraceae	Brasil , Caribe, Costa Rica, Equador, México, Peru
<i>Passiflora edulis</i> Sims.	Passifloraceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Caribe, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, África do Sul, Suriname, EUA, Venezuela
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passifloraceae	Belize, Brasil , Caribe, Madagascar, Peru, EUA
<i>Persea americana</i> Mill.	Lauraceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Gabão, Guatemala, Guiana, Honduras, Madagascar, México, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Venezuela
<i>Persea gratissima</i> Gaertn.	Lauraceae	América , Madagascar
<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.	Apiaceae	Colômbia, Equador
<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn.	Euphorbiaceae	Belize, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, Gabão, Guiana, Honduras, Madagascar, México, Panamá, Suriname, EUA, Venezuela
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Euphorbiaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Caribe, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Honduras, Madagascar, México, Panamá, Peru, África do Sul, Suriname, EUA
<i>Phyllanthus tenellus</i> Roxb.	Euphorbiaceae	Guiana, Madagascar, Suriname, EUA, Venezuela
<i>Phyllanthus urinaria</i> L.	Euphorbiaceae	Brasil , Camarões, Caribe, China, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, Índia, Madagascar, México, Nicarágua, Panamá, Peru, Seicheles, EUA, Venezuela
<i>Plantago major</i> L.	Plantaginaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Canadá, Caribe, Chile, Costa Rica Equador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Peru, África do Sul, USA, Venezuela
<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews = <i>Coleus barbatus</i>	Lamiaceae	Etiópia, Tanzânia, Uganda
<i>Polygonum acre</i> Kunth	Polygonaceae	Argentina
<i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx.	Polygonaceae	Argentina, Bolívia, Canadá, Chile, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Peru, Suriname, EUA, Venezuela

Quadro 2 (continuação) - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Renisus

Espécie	Família	Distribuição geográfica
<i>Portulaca pilosa</i> L.	Portulacaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Caribe, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Groelândia, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Peru, África do Sul, EUA, Venezuela
<i>Psidium guajava</i> L.	Myrtaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Gabão, Guiana, Honduras, Índia, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, África Do Sul, Suriname, EUA, Uruguai, Venezuela
<i>Punica granatum</i> L.	Lythraceae	Belize, Equador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Índia, Madagascar, México, Nicarágua, África do Sul, EUA, Europa
<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	Rhamnaceae	México, EUA
<i>Ruta graveolens</i> L.	Rutaceae	África do Sul, Bolívia, Canadá, Chile, Equador, Madagascar, México, EUA
<i>Salix alba</i> L.	Salicaceae	Bélgica, República da Geórgia, Suíça, EUA
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi = <i>Schinus aroeira</i>	Anacardiaceae	Brasil
<i>Solanum paniculatum</i> L.	Solanaceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Paraguai
<i>Solidago microglossa</i> DC.	Asteraceae	Bolívia, Brasil
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville = <i>S. barbatimam</i> Mart.		Brasil
<i>Syzygium jambolanum</i> DC	Myrtaceae	Brasil , Nova Caledônia
<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Myrtaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, Madagascar, Panamá, Paraguai, Sri Lanka, Suriname, Tanzânia, EUA, Venezuela
<i>Syzygium jambolanum</i> DC	Myrtaceae	Brasil , Nova Caledônia

Quadro 2 (conclusão) - Distribuição geográfica e família das espécies vegetais constantes na Rensisus

Espécie	Família	Distribuição geográfica
<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Myrtaceae	Argentina, Belize, Bolívia, Brasil , Caribe, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, Madagascar, Panamá, Paraguai, Sri Lanka, Suriname, Tanzânia, EUA, Venezuela
<i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb.	Bignoniaceae	Bolívia, Brasil , EUA
<i>Tagetes minuta</i> L.	Asteraceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Chile, equador, Quênia, Madagascar, Papua nova Guiné, Paraguai, Peru, Ruanda, Tanzânia, Uganda, Uruguai
<i>Trifolium pratense</i> L.	Fabaceae	Europa
<i>Uncaria tomentosa</i> DC	Rubiaceae	Belize, Bolívia, Brasil , Colômbia, Costa Rica, Equador, Guatemala, Guiana, Honduras, Nicarágua, Panamá, Peru, EUA, Venezuela
<i>Vernonia condensata</i> Baker	Asteraceae	Brasil
<i>Vernonia polyanthes</i> Less.	Asteraceae	Argentina, Bolívia, Brasil , Equador, Venezuela
<i>Vernonia ruficoma</i> Schlttdl. ex Mart.	Asteraceae	Bolívia, Brasil
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Belize, Caribe, China, Colômbia, Comoros, Costa Rica, Equador, El Salvador, Índia, Indonésia, Malásia, México, Nicarágua, Panamá, Peru, Tailândia, EUA, Venezuela

EUA: Estados Unidos da América

Quadro 3 - Lista de espécies vegetais da Renuisus; indicação terapêutica para as que possuem registro na Anvisa; presença na lista de fitoterápicos de registro simplificado (RS); presença na notificação de drogas vegetais com alegação terapêutica; e presença na Farmacopeia Brasileira (continua)

Espécie	Indicações aprovadas no registro	Notificação	Farmacopeia Brasileira
<i>Achillea millefolium</i> L.	-	Falta de apetite, dispepsia (perturbações digestivas), febre, inflamação e cólicas	-
<i>Allium sativum</i> L.	Coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve, auxiliar na prevenção da aterosclerose (RS)	Hipercolesterolemia (colesterol elevado). Atua como expectorante e antisséptico	-
<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	-	-	-
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. F.	Cicatrizante nas lesões provocadas por queimaduras térmicas (1 ^o e 2 ^o graus) e radiação	-	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.
<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L.Burtt & R.M.Sm.	-	-	-
<i>Alpinia speciosa</i> (Blume) D. Dietr.	-	-	-
<i>Anacardium occidentale</i> L.	Registrado em associação		
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Registrado em associação	-	-
<i>Apuleia ferrea</i> Mart. ex Baill.	Expectorante	-	-
<i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) Verl.	Registrado em associação	-	-
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Registrado em associação	-	-
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	Registrado em associação	Dispepsia	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.
<i>Bauhinia affinis</i> Vogel	-	-	-
<i>Bauhinia forficata</i> Link.	-	-	-
<i>Bauhinia variegata</i> L.	-	-	-
<i>Bidens pilosa</i> L.	-	Icterícia (coloração amarelada de pele e mucosas devido a uma acumulação de bilirrubina no organismo)	-
<i>Calendula officinalis</i> L.	Cicatrizante, antiinflamatório (RS)	Inflamações e lesões, contusões e queimaduras	<i>Calendula officinalis</i> L.
<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	-	-	-
<i>Casearia sylvestris</i> Sw.	Registrado em associação	O: Dispepsia, gastrite e halitose (mal hálito) T: Dor e lesões, como antisséptico e cicatrizante tópico	-

Quadro 3 (continuação) - Lista de espécies vegetais da Rénisus; indicação terapêutica para as que possuem registro na Anvisa; presença na lista de fitoterápicos de registro simplificado (RS); presença na notificação de drogas vegetais com alegação terapêutica; e presença na Farmacopeia Brasileira

Espécie	Indicações aprovadas no registro	Notificação	Farmacopeia Brasileira
<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauchert = <i>Matricaria chamomilla</i> L. = <i>M. recutita</i> L.	O: antiespasmódico intestinal, dispepsias funcionais; T: antiinflamatório (RS)	O: Cólicas intestinais. Quadros leves de ansiedade, como calmante suave T: Contusões e dos processos inflamatórios da boca e gengiva	-
<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	-	-	-
<i>Copaifera</i> sp*	-	-	-
<i>C. curassavica</i>	-	-	-
<i>Cordia verbenaceae</i> DC.	Antiinflamatório tópico	T: Inflamação em contusões e dor	-
<i>Costus scaber</i> Ruiz & Pav.	-	-	-
<i>Costus spicatus</i> Sw.	-	-	-
<i>Croton cajucara</i> Benth.	-	-	-
<i>Croton zehntneri</i> Pax. & K. Hoffm.	-	-	-
<i>Curcuma longa</i> L.	-	Dispepsia. Como antiinflamatório	<i>Curcuma longa</i> L.
<i>Cynara scolymus</i> L.	Colagogos e coleréticos (RS)	Dispepsia	-
<i>Dalbergia subcymosa</i> Ducke	-	-	-
<i>Eleutherine plicata</i> Herb.	-	-	-
<i>Equisetum arvense</i> L.	Diurético	Edemas (inchaços) por retenção de líquidos	-
<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth.	Registrado em associação	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	-
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Antisséptico e antibacteriano das vias aéreas superiores, expectorante (RS)	Gripes e resfriados para desobstrução das vias respiratórias, como adjuvante no tratamento de bronquite e asma	-
<i>Eugenia uniflora</i> L.	-	Diarréia não infecciosa	<i>Eugenia uniflora</i> L.
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Registrado em associação	-	-
<i>Glycine max</i> Merr.	Climatério (Coadjuvante no alívio dos sintomas)	-	-
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC	Antiinflamatório oral	Dores articulares (Artrite, artrose, artralgia)	-
<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	-	-	-
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	-	Tosse, como expectorante e broncodilatador	-
<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers.	-	-	-

Quadro 3 (continuação) - Lista de espécies vegetais da Rénisus; indicação terapêutica para as que possuem registro na Anvisa; presença na lista de fitoterápicos de registro simplificado (RS); presença na notificação de drogas vegetais com alegação terapêutica; e presença na Farmacopeia Brasileira

Espécie	Indicações aprovadas no registro	Notificação	Farmacopeia Brasileira
<i>Lamium album</i> L.	-	Inflamações da boca e garganta, como antisséptico	-
<i>Lippia sidoides</i> Cham.	-	-	-
<i>Malva sylvestris</i> L.	Demulcentes e outros medicamentos de uso oral para tratamento da orofaringe	O: Afecções respiratórias como expectorante T: Contusões e processos inflamatórios da boca e garganta	-
<i>Maytenus aquifolium</i> Mart.	-	-	-
<i>Maytenus officinalis</i> Mabb.	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal (RS)	Dispepsia, azia e gastrite. Coadjuvante no tratamento episódico de prevenção de úlcera em uso de antiinflamatórios não esteroidais	<i>Maytenus officinalis</i> Mabb.
<i>Mentha crispa</i> L.	Antiparasitário	-	-
<i>Mentha piperita</i> L.	Carminativo, antiespasmódico intestinal, expectorante (RS)	Cólicas, flatulência, problemas hepáticos	<i>Mentha x piperita</i> L. ⁺²
<i>Mentha pulegium</i> L.	-	Afecções respiratórias como expectorante. Estimulante do apetite, perturbações digestivas, espasmos gastrointestinais, cálculos biliares e colecistite	-
<i>Mentha villosa</i> Huds	-	-	-
<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	Expectorante, broncodilatador (RS)	Gripes e resfriados, bronquites alérgica e infecciosa, como expectorante	-
<i>Mikania laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker	-	-	-
<i>Momordica charantia</i> L.	-	Dermatites (irritação da pele) e escabiose (sarna)	-
<i>Morus</i> sp*	-	-	-
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	-	-	-
<i>Orbignya speciosa</i> Barb.Rodr.	-	-	-
<i>Passiflora edulis</i> Sims.	-	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	-
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Ansiolítico leve (RS)	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	-

Quadro 3 (continuação) - Lista de espécies vegetais da Rénisus; indicação terapêutica para as que possuem registro na Anvisa; presença na lista de fitoterápicos de registro simplificado (RS); presença na notificação de drogas vegetais com alegação terapêutica; e presença na Farmacopeia Brasileira

Espécie	Indicações aprovadas no registro	Notificação	Farmacopeia Brasileira
<i>Passiflora alata</i> Dryand.	-	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	-
<i>Persea americana</i> Mill.	-	-	<i>Persea americana</i> Mill.
<i>Persea gratissima</i> Gaertn.	-	-	-
<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.	-	-	-
<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn.	-	-	-
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	-	Litíase renal (cálculos renais) por auxiliar na eliminação de cálculos renais pequenos	<i>Phyllanthus niruri</i> L.
<i>Phyllanthus tenellus</i> Roxb.	-	-	<i>Phyllanthus tenellus</i> Roxb.
<i>Phyllanthus urinaria</i> L.	-	-	-
<i>Plantago major</i> L.	Registrado em associação	Inflamações da boca e faringe	-
<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	-	Dispepsia e hipotensão (pressão baixa)	-
<i>Polygonum acre</i> Kunth	-	= <i>Polygonum punctatum</i> Elliott: Varizes e úlceras varicosas	-
<i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx.	Registrado em associação	-	-
<i>Portulaca pilosa</i> L.	-	-	-
<i>Psidium guajava</i> L.	-	O: Diarréias não infecciosas T: Pele e mucosas lesadas, como antisséptico	-
<i>Punica granatum</i> L.	-	T: Inflamações e infecções da mucosa da boca e faringe como antiinflamatório e antiséptico	-
<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	Constipação ocasional (RS)	Constipação intestinal eventual	-
<i>Ruta graveolens</i> L.	Registrado em associação	-	-
<i>Salix alba</i> L.	Antitérmico, antiinflamatório, analgésico (RS)	Inflamação, dor e febre. Gripe e resfriados	<i>Salix alba</i> L.
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	Produtos ginecológicos antiinfecciosos tópicos simples	Inflamação vaginal, leucorréia (corrimento vaginal), como hemostático, adstringente e cicatrizante	-
<i>Solanum paniculatum</i> L.	Registrado em associação	Dispepsia	-
<i>Solidago microglossa</i> DC.	-	-	-

Quadro 3 (conclusão) - Lista de espécies vegetais da Rénisus; indicação terapêutica para as que possuem registro na Anvisa; presença na lista de fitoterápicos de registro simplificado (RS); presença na notificação de drogas vegetais com alegação terapêutica; e presença na Farmacopeia Brasileira

Espécie	Indicações aprovadas no registro	Notificação	Farmacopeia Brasileira
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville	Cicatrizante (tópico)	Não deve ser utilizado em lesões com processo inflamatório intenso	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville
<i>Syzygium jambolanum</i> DC	-	-	-
<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	-	-	-
<i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb.	-	-	-
<i>Tagetes minuta</i> L.	-	-	-
<i>Trifolium pratense</i> L.	Climatério (Coadjuvante no alívio dos sintomas)	-	-
<i>Uncaria tomentosa</i> DC	Antiinflamatório (tópico e oral)	Dores articulares (artrite e artrose) e musculares agudas, como antiinflamatório	-
<i>Vernonia condensata</i> Baker	-	Dor e dispepsia	-
<i>Vernonia polyanthes</i> Less.	-	O: Bronquite e tosse persistente T: Dores musculares	-
<i>Vernonia ruficoma</i> Schltld. ex Mart.	-	-	-
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Profilaxia de náuseas causada por movimento (cinetose) e pós-cirúrgicas (RS)	Enjôo, náusea e vômito da gravidez, de movimento e pós-operatório. Dispepsias em geral	-

*Espécies ainda a serem definidas; **²Há monografia para a folha e para o óleo essencial; (RS): Presença na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado; T: Tópico; O: Oral; - : Não consta

Das 89 espécies constantes da Rennisus, 33 possuem especialidades com registro na Anvisa, seja na forma de fitoterápico simples, para os quais se forneceu sua indicação terapêutica conforme dados obtidos do levantamento dos fitoterápicos registrados, ou em associação, não se podendo informar sua indicação porque a mesma varia de acordo com a associação em que a espécie se encontra.

Ainda, 14 estão presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da Anvisa, conforme disposto na IN 05/2008, mostradas no Quadro 3 pela sigla RS. E 38 espécies estão entre as passíveis de notificação como drogas vegetais, de acordo com RDC 10/2010.

Do total de espécies da Rennisus, 12 espécies possuem monografias publicadas na 5ª edição da FB.

6.3. ANÁLISE DAS MODIFICAÇÕES IMPLEMENTADAS NA LEGISLAÇÃO DE FITOTERÁPICOS

O Quadro 4 mostra as principais legislações brasileiras modificadas após a publicação da PNPMF e PNPIC em 2006.

6.3.1 Registro de medicamentos fitoterápicos

No Quadro 5 estão detalhadas as modificações nas normas de registro de medicamentos fitoterápicos e o Quadro 6 traz a comparação dos pontos atualizados nas normas com as legislações internacionais estudadas.

Quadro 4 - Principais legislações brasileiras sobre plantas medicinais e fitoterápicos modificadas após a publicação da PNPIC e PNPMF em 2006

Assunto	Situação anterior a 2006	Situação pós 2006
Registro	<p>Fitoterápicos (RDC 48/2004)</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>Registro simplificado (RE 89/2004) com 34 espécies</p> <p>Lista de referências para comprovar segurança e eficácia (RE 88/2004) com 17 livros</p>	<p>Medicamento fitoterápico (RDC 14/2010)</p> <p>Notificação de Drogas vegetais (RDC 10/2010)</p> <p>Padronização de bulas (RDC 85/2009, atualizada pela RDC 47/2009)</p> <p>Registro simplificado (IN 05/2008) com 36 espécies</p> <p>Lista de referências para comprovar segurança e eficácia (IN 05/2010) com 35 livros</p>
Inspeção	BPFC para medicamentos (RDC 210/2003)	<p>BPFC para medicamentos (RDC 17/2010)</p> <p>BPFC para drogas vegetais (CP 36/2009)</p>
Manipulação	Boas práticas de manipulação (RDC 67/2007)	Permanece a RDC 67/2007, que é complementada pela RDC 87/2008 com os controles de fitoterápicos manipulados São instituídas as Farmácias Vivas (CP 85/2010)
Insumos	Produção de insumos farmacêuticos (RDC 249/2005)	Produção de insumos vegetais (CP 63/2009)
Geral	-	RDC 44 e IN 09 e 10/2009 – Comércio de fitoterápicos em farmácias e drogarias
Farmacopeia Brasileira	<p>Havia 4 edições vigentes da FB mas com monografias desatualizadas</p> <p>-</p>	<p>Atualização das monografias de plantas medicinais na 5ª Edição da FB</p> <p>Elaboração do Formulário fitoterápico brasileiro</p>

PNPIC= Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS; PNPMF = Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

Quadro 5 - Principais modificações ocorridas nas legislações brasileiras de registro de medicamentos fitoterápicos

Gerais	Segurança e eficácia (SE)	Controle da qualidade
Diferenciação entre medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais notificadas	Atualização da lista de referências para SE	Características físico-químicas do extrato
Possibilidade de registro de drogas vegetais como ativos em medicamentos fitoterápicos	Atualização da lista de registro simplificado	Testes de identificação e quantificação - Requisitos específicos para associações
Inclusão de fungos e algas	Alteração de requisitos de tradicionalidade	Controle biológico
		Controle de excipientes
		Atualização de monografias
		Avaliação de micotoxinas
		Avaliação de pesticidas e fumigantes
		Avaliação de radioatividade
		Atualização de limites para microorganismos

Quadro 6 - Itens modificados na legislação brasileira para registro de medicamentos fitoterápicos e a presença dos mesmos na legislação internacional avaliada

Itens	Itens presentes nas legislações internacionais						
	Brasil	OMS	Canadá	Argentina	Paraguai	CE	México
Classificação	Medicamento fitoterápico/ Droga vegetal	Verifica as várias classificações existentes	<i>Natural Health Products</i>	<i>Medicamento fitoterapico</i>	<i>Medicamento fitoterapico</i>	<i>Herbal medicine</i>	<i>Medicamento herbolario/ Remedio herbolario</i>
Registro de droga vegetal	X	X	X	X	X	X	X
Fungos e algas	X	NE	X	X	NE	X	NE
Referências para S/E	X	X	X	X	X	X	X
Registro simplificado	X	-	X	X	X	X	NE
Uso tradicional	X	X	X	X	X	X	X
Caracterização físico-química do extrato	X	X	X	NE	X	X	NE
Requisitos para associações	X	X	NE	NE	NE	X	NE
Controle biológico	X	NE	NE	NE	X	NE	NE
Excipientes	X	X	X	X	NE	X	NE
Monografias oficiais	X	X	X	X	X	X	X
Micotoxinas	X	X	X	X	NE	X	NE
Pesticidas fumigantes e	X	X	X	X	X	X	NE
Radioatividade	X	X	X	X	NE	X	NE
Limites para microorganismos	X	X	X	X	NE	X	NE

X: Possui; - : Não possui; NE: Informação não encontrada

Conforme mostrado no Quadro 4, oito normas já foram republicadas ou criadas desde a publicação da PNPIC e PNPMF: RDC 14/2010, que regulamenta o registro de medicamentos fitoterápicos; RDC 85/2008, que padronizou bulas de medicamentos fitoterápicos e foi atualizada pela RDC 47/2009; IN 05/2008, com a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado; IN 05/2010, que atualizou a lista de referências para comprovação da segurança e eficácia de fitoterápicos; RDC 10/2010, que instituiu a notificação de drogas vegetais; a RDC 17/2010, que atualizou as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC); RDC 44/09 e IN 09 e 10/2009 que regulam o comércio de produtos em estabelecimentos farmacêuticos; e a RDC 87/2008 que complementa as normas para Boas práticas de manipulação em farmácias (8-9, 29, 73, 85, 90, 118, 129-132).

Adicionalmente, três outras propostas de norma já passaram por consulta pública: a norma para BPFC de insumos farmacêuticos, de drogas vegetais e um regulamento para boas práticas de manipulação de plantas medicinais e fitoterápicos, as Farmácias Vivas (26, 93, 133). Além das normas, a Anvisa também trabalhou, por meio da Farmacopeia Brasileira, atualizando as monografias de controle da qualidade, publicadas em sua quinta edição, e elaborando o Formulário fitoterápico brasileiro (128, 134). Outras normas gerais, mas com requisitos específicos para medicamentos fitoterápicos, foram também republicadas, como as orientações para elaboração de embalagens e publicidade de medicamentos (135-136).

Em relação ao Quadro 5, as principais modificações ocorridas nas normas para registro foram referente ao controle da qualidade de medicamentos fitoterápicos. A RDC 14 e 17/2010 passaram a exigir: avaliação físico-química do derivado vegetal, controle de excipientes, micotoxinas, resíduos de pesticidas e fumigantes e radioatividade. Foram inseridas na norma, no controle da qualidade, alternativas ao controle de qualidade de associações e o controle biológico da atividade terapêutica. Também foram modificados, pela FB, os limites de microorganismos aceitáveis em fitoterápicos.

Com relação à segurança e eficácia, foi atualizada a lista de referências para comprovação de SE de medicamentos fitoterápicos (IN 05/2010), que incluiu 18 novos livros (118); e a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN 05/2008), incluindo duas novas espécies (85). Também foram modificados os critérios para comprovação de segurança e eficácia por uso tradicional.

Ainda, a Anvisa permitiu que sejam registrados conforme os requisitos da RDC 14/2010, derivados de fungos e algas multicelulares enquanto não se publica um regulamento específico. Permitiu ainda o registro de drogas vegetais como produto final no medicamento fitoterápico (8).

Os Quadros 7 a 12 detalham as legislações e documentos internacionais estudados: OMS, Canadá, Argentina, Paraguai, Comunidade Européia e México.

O termo *Herbal medicine* presente nos documentos da OMS e EMEA foi traduzido no português, nesse trabalho, para medicamento fitoterápico.

Os termos *Medicamento herbolario* e *Remedio herbolario* presentes nas legislações mexicanas foram traduzidos, nesse trabalho, para medicamento fitoterápico e remédio fitoterápico, respectivamente, para ficar mais fácil a compreensão da discussão.

Quadro 7 - Principais guias orientativos da OMS para plantas medicinais e fitoterápicos

Publicação	Assunto	Norma	Acesso
1998	Controle da qualidade	<i>Quality control methods for medicinal plant materials</i>	http://whqlibdoc.who.int/publications/1998/9241545100.pdf (137)
2000	Metodologias de pesquisa	<i>General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine</i>	http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/ (138)
2002	Farmacovigilância	<i>The importance of pharmacovigilance – Safety monitoring of medicinal products</i>	http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/ (139)
2003	Boas Práticas Agrícolas (BPA)	<i>WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants</i>	http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4928e/ (140)
2007	Contaminantes	<i>WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues</i>	http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4928e/ (53)
2008	Pesquisa clínica	Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos	http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapicos.pdf (141)

Quadro 8 - Principais legislações canadenses para produtos naturais para saúde

Publicação	Assunto	Norma	Acesso
2003	Registro	<i>Natural health products regulations</i>	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index-eng.php (142)
2006	Comprovação de segurança e eficácia	<i>Evidence for safety and efficacy of finished natural health products.</i>	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/efe-paie-eng.php (143)
2007	Controle da qualidade	<i>Evidence for quality of finished natural health products</i>	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/eq-paq-eng.php (144)

Quadro 9 - Principais legislações argentinas para medicamentos fitoterápicos

Publicação	Assunto	Norma	Acesso
1998	Regras gerais de comércio	<i>Resolución 144/1998. Importación, elaboración, fraccionamiento, depósito, comercialización y publicidad de medicamentos fitoterápicos</i>	http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/pdf_files/01ag_coprosal/AGREGADO_VII_Mercosur_Fitoterapicos.pdf (145)
1999	Registro	<i>Disposición 2673/1999. Solicitud de inscripción medicamentos fitoterápicos</i>	http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo.asp (146)
1999	BPFC	<i>Disposición 2671/1999. Habilitación establecimientos elaboradores, envasadores, fraccionadores e importadores de medicamentos fitoterápicos</i>	http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo.asp (147)
2000	Lista de espécies vegetais proibidas de registrar	<i>Disposición 1788/2000. Listado de drogas vegetales a excluirse como constituyentes de medicamentos fitoterápicos, en razón de que poseen efectos tóxicos para los seres humanos</i>	http://www.cooperala.com.ar/legislacion/Disposicion_ANMMAT_1788-00.pdf (148)

Quadro 10 - Principais legislações paraguaias para medicamentos fitoterápicos

Publicação	Assunto	Norma	Acesso
1950	Estabilidade	<i>Decreto 187/1950. Normas para la importación de productos para la salud</i>	http://www.blacpma.org/archivos/BLACPMA0801.pdf (149)
1991	Lista de medicamentos a serem vendidos em farmácias, incluindo vários chás	<i>Resolución 394/1991. Por la cual se aprueba el listado de medicamentos a ser comercializados dentro y fuera de farmacias</i>	http://www.blacpma.org/archivos/BLACPMA0801.pdf (149)
1997	Lei sobre produtos para saúde	<i>Ley 1119/1997. De productos para la salud y otros</i>	www.cej.org.py/games/Leyes_por_Materia.../LEY%201119.pdf (111)
2000	Regulamento da lei anterior	<i>Decreto 7442/2000. Requisitos para el registro de medicamentos fitoterapéuticos y homeopáticos</i>	http://www.blacpma.org/archivos/BLACPMA0801.pdf (150)

Quadro 11 - Principais legislações da Comunidade Europeia para medicamentos fitoterápicos

Publicação	Assunto	Norma	Acesso
2001	Registro de medicamentos	Directive 2001/83/EC. On the Community Code relating to medicinal products for human use	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf (113)
2004	Uso tradicional	Directive 2004/24/EC. Amending, as regards traditional herbal medicinal products	http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_pt.pdf (112)
2006	Controle da qualidade	<i>Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf (114)
2006	Fumigantes	<i>Reflection paper on the use of fumigants</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003352.pdf (151)
2006	Limites e especificações	<i>Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003393.pdf (152)
2006	Boas práticas de cultivo	<i>Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf (153)
2007	Associações	<i>Guideline on quality of combination herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003286.pdf (154)
2008	Elaboração de norma para chás	<i>Concept paper on the development of a guideline on a preparation of herbal teas</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003167.pdf (155)
2008	Marcadores	<i>Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003196.pdf (156)
2009	Estabilidade	<i>Reflection paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf (157)
2010	Nível de purificação	<i>Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations</i>	http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500100375 (158)
2010	Declarações	<i>Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products</i>	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003272.pdf (159)

Quadro 12 - Principais legislações mexicanas para medicamentos e remédios fitoterápicos

Publicação	Assunto	Norma	Acesso
1984	Lei de saúde	<i>Ley general de salud</i>	http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm (160)
1998	Insumos para saúde	<i>Reglamento de insumos para la salud</i>	www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/.../rips.doc (161)
1998	BPFC de medicamentos	<i>NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos</i>	http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/059ssa13.html (162)
2000	Rotulagem de medicamentos	<i>NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de medicamentos</i>	http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/072ssa13.html (163)
2000	BPFC de fármacos	<i>NOM-164-SSA1-1998. Buenas prácticas de fabricación para fármacos</i>	http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/164ssa18.html (164)
2001	Registro de medicamentos	<i>NOM-176-SSA1-1998. Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano</i>	http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/176ssa18.html (165)
2006	Estabilidade	<i>NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos</i>	http://Mex.com.mx/vid/nom-estabilidad-farmacos-28157814 (166)

NOM: Norma Operacional Mexicana

6.3.2 Notificação de drogas vegetais

A RDC 10/2010 abriu uma nova possibilidade de comércio para espécies vegetais medicinais (9). As diferenças entre sua produção e regulamentação, com a situação anterior existente, que era o comércio de plantas medicinais e chás são apresentadas no Quadro 13.

Os Quadros 14 a 16 trazem as principais legislações sanitárias aplicadas a chás, plantas medicinais e drogas vegetais notificadas.

Quadro 13 – Comparação entre a regulação pertinente para comércio de chás, plantas medicinais e a notificação de drogas vegetais

Parâmetros	Chás	Plantas medicinais	Drogas vegetais
Legislações principais	Regulamentos da área de alimentos detalhados no texto	Lei 5991/1973	RDC 10/2010 e RDC 17/2010
Possibilidade de alegações terapêuticas	Não	Não	Sim
Local de venda	Estabelecimento de comércio de alimentos, farmácias e drogarias	Farmácias e ervanarias	Farmácias e drogarias
Controle na produção	O mesmo exigido para alimentos: qualidade e segurança	Sem controle avaliado pela Vigilância Sanitária	Controle determinado em detalhes pela RDC 10/2010: qualidade, segurança e uso tradicional
Produtores	Estabelecimentos produtores de alimentos	Qualquer interessado	Estabelecimento com boas práticas de fabricação certificado pela Anvisa
Restrição de venda	Livre	Livre	Isento de prescrição médica
Tempo de uso	Liberado	Liberado	Há recomendação quanto ao tempo de uso
Forma de disponibilização	Plantas secas em sachês individualizados ou em embalagens maiores	Sem controle	Plantas secas em sachês individualizados ou em embalagens maiores
Designações	Chá	Planta medicinal	Droga vegetal notificada
Embalagem	Embalagem com informações padronizadas	Embalagem com informações padronizadas	Embalagem com informações padronizadas
Controle das matérias-primas	Estabelecidos na área de alimentos	Nenhum	Devem seguir boas práticas de fabricação de insumos
Seleção das espécies	Lista fechada de 51 espécies	Qualquer uma	Lista fechada de 66 espécies
Forma de liberação	Notificação simplificada	Nenhuma	Notificação simplificada

Quadro 14 - Principais legislações brasileiras aplicadas à produção e notificação de chás

Publicação	Assunto	Norma	Acesso
2001	Controle da qualidade	RDC 12/2001 - Aprova o regulamento técnico sobre padrões microbiológicos para alimentos	http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/12_01rdc.htm (167)
2002	Rotulagem	RDC 259/2002 - Regulamento técnico para rotulagem de alimentos embalados	http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/259_02rdc.htm (168)
2003	Controle da qualidade	RDC 175/2003 - Aprova o regulamento técnico de avaliação de matérias macroscópicas e microscópicas prejudiciais à saúde humana em alimentos embalados	http://www.engetecno.com.br/port/legislacao/geral_determ_sujidade.htm (169)
2005	Lista de espécies	RDC 267/2005 - Regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás	http://www.datadez.com.br/content/legislacao.asp?id=15871 (170)
2005	Estabelece a notificação	RDC 277/2005 - Aprova o regulamento técnico para café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis	http://www.datadez.com.br/content/legislacao.asp?id=15882 (25)
2006	Atualiza a lista de espécies	RDC 219/2006 - Aprova a inclusão do uso das espécies vegetais e parte(s) de espécies vegetais para o preparo de chás	http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2006/rdc/219_06.pdf (171)

Quadro 15 - Legislação brasileira que regulamenta o comércio de plantas medicinais

Ano de publicação	Assunto	Norma	Acesso
1973	Comércio de plantas medicinais	Lei 5.991/1973 - Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L5991.htm (3)

Quadro 16 - Principais legislações brasileiras aplicadas a produção e notificação de drogas vegetais

Ano de publicação	Assunto	Norma	Acesso
2010	Regras para produção e notificação	RDC 10/2010 - Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Anvisa	http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?data=10/03/2010&jornal=1&pagina=52&totalArquivos=96 (9)
2010	BPFC de medicamentos	RDC 17/2010 - Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos	http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?data=19/04/2010&jornal=1&pagina=110&totalArquivos=148 (29)

6.4 MODELO DE MONOGRAFIA PARA SISTEMATIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS ESPÉCIES VEGETAIS

Com base na literatura consultada, o seguinte modelo foi proposto:

PROPOSTA DE MODELO DE MONOGRAFIA

1. IDENTIFICAÇÃO

- a. Nomenclatura botânica completa
- b. Sinonímia botânica
- c. Família
- d. Foto da planta
- e. Nomenclatura popular
- f. Distribuição geográfica
- g. Outras espécies correlatas do gênero nativas ou exóticas adaptadas

2. INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

- a. Parte utilizada / órgão vegetal
- b. Descrição macroscópica da parte da planta utilizada
- c. Descrição microscópica da parte da planta utilizada
- d. Informações sobre possíveis espécies vegetais similares que possam ser utilizadas como adulteração

3. INFORMAÇÕES AGRONÔMICAS

- a. Biologia e fenologia:
 - i. Sistema sexual

- ii. Época de floração
- iii. Época de frutificação

- b. Informações sobre sementes
 - i. Forma de dispersão de frutos e sementes
 - ii. Germinação e dormência
 - iii. Peso de mil sementes
 - iv. Colheita e beneficiamento
 - v. Longevidade e armazenamento de sementes
- c. Informações sobre cultivo
 - i. Descrição
 - ii. Formas de propagação
 - iii. Características edafoclimáticas
 - iv. Época de coleta/colheita
 - v. Hábito de crescimento e regeneração
 - vi. Consórcio
 - vii. Sistemas agroflorestais
 - viii. Melhoramento vegetal
 - ix. Pragas e doenças (ocorrência, nível de dano e controle)

- d. Sistema produtivo
 - i. Produtividade
 - ii. Beneficiamento/Processamento
 - iii. Rendimento esperado (de massa vegetal e marcador por hectare)

- e. Informações sobre armazenamento
- f. Embalagem
- g. Informações do efeito da variação sazonal e condições edafoclimáticas sobre marcadores químicos
- h. Informações do efeito do manejo sobre marcadores químicos
- i. Aspectos ecológicos relevantes

4. INFORMAÇÕES DE CONTROLE DA QUALIDADE (A serem preenchidas para a espécie vegetal, principais derivados utilizados e para o produto final)

a. Para a espécie vegetal

- i. Caracteres organolépticos
- ii. Requisitos de pureza
 - 1. Perfil de contaminantes comuns
 - 2. Microbiológicos
 - 3. Umidade
 - 4. Metal pesado

5. Resíduos químicos

6. Cinzas

iii. Granulometria

iv. Prospecção fitoquímica

v. Testes de identificação

vi. Testes de quantificação

vii. Componentes químicos e suas concentrações

1. Descritos

2. Majoritários ou ativos

viii. Outras considerações relacionadas ao controle da qualidade

b. Principais derivados utilizados

i. Descrição

ii. Método de obtenção

iii. Caracteres organolépticos

iv. Requisitos de pureza (idem ao item anterior)

v. Testes físicoquímicos

vi. Prospecção fitoquímica

vii. Testes de identificação

viii. Testes de quantificação

- ix. Componentes químicos e suas concentrações
 - 1. Descritos
 - 2. Majoritários ou ativos
- x. Outras considerações relacionadas ao controle de qualidade

c. Produto final

- i. Forma farmacêutica
- ii. Testes específicos para a forma farmacêutica
- iii. Requisitos de pureza (idem ao item anterior)
- iv. Prospecção fitoquímica
- v. Testes de identificação
- vi. Testes de quantificação
- vii. Componentes químicos e suas concentrações
 - 1. Descritos
 - 2. Majoritários ou ativos
- viii. Outras considerações relacionadas ao controle de qualidade

5. INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

a. Informação de usos populares

b. Se pode fazer parte da notificação de drogas vegetais, preencher as informações*:

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via	Uso	Alegações terapêuticas	Contra indicações	Efeitos adversos	Informações adicionais em embalagem	Referências
-----------------------	----------------------	-----------------	---------------------	--------------------------	-----	-----	------------------------	-------------------	------------------	-------------------------------------	-------------

c. Informações sobre ensaios pré-clínicos

i. Toxicológicos

1. Agudo, incluindo DL₅₀
2. Subcrônico
3. Crônico
4. Mutagenicidade e genotoxicidade
5. Sensibilização dérmica
6. Irritação cutânea
7. Irritação ocular
8. Efeitos sobre a reprodução

ii. Farmacológicos

1. Ensaios farmacológicos pré-clínicos
2. CE₅₀ e CI₅₀

iii. Informações sobre ensaios clínicos

1. Fase I

2. Fase II, incluindo farmacocinética e farmacodinâmica
3. Fase III
4. Fase IV

Para cada um dos itens de segurança e eficácia, preencher as informações:

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Posologia	Metodologia	Modelo	Resultado	Referências

d. Resumo das ações e indicações por derivado de droga estudado

Se pode ser inserido no registro simplificado, preencher as informações**:

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte usada	Padronização/ Marcador	Derivado vegetal	Indicações	Concentração	Via	Restrição de uso

e. Vias de administração

f. Dose diária

g. Posologia (dose e intervalo)

h. Período de utilização

i. Contra indicações

j. Grupos de risco

k. Precauções de uso**l. Efeitos adversos relatados****m. Interações medicamentosas**

i. Descritas

ii. Potenciais

n. Informações de superdosagem

i. Descrição do quadro clínico

ii. Ações a serem tomadas

6. INFORMAÇÕES GERAIS

a. Formas farmacêuticas /formulações descritas na literatura

b. Produtos registrados e informações regulatórias

c. Informações de embalagem e armazenamento

d. Monografias em compêndios oficiais/ não oficiais

e. Patentes solicitadas para a espécie vegetal

f. Diversos

7. Anexo I - Lista de referências citadas na literatura

Nº	Artigo	Ano de publicação	Área	Referência
----	--------	-------------------	------	------------

* Para decisão sobre a sugestão de inclusão da espécie vegetal no anexo da RDC 10/2010 (Notificação de drogas vegetais), alguns critérios de inclusão foram determinados. A espécie vegetal medicinal deve:

- ter comprovação de uso tradicional na padronização indicada;
- ter indicação de uso isenta de prescrição médica;
- ter indicação para agravos episódicos;
- preferencialmente ser uma espécie utilizada em programa(s) de fitoterapia no Brasil;
- não oferecer risco tóxico ao usuário na posologia recomendada.

** Para decisão sobre a sugestão de inclusão da espécie vegetal na IN 5/2008 (Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado), alguns critérios de inclusão foram determinados. A espécie vegetal medicinal deve ter segurança e eficácia comprovadas por meio de:

- ensaios pré-clínicos e clínicos;
- revisões sistemáticas ou metanálises de ensaios pré-clínicos e clínicos;
- obtenção de pontos conforme sistema de pontuação previsto na RDC 14/2010.

Todos os estudos avaliados e considerados devem referir-se à padronização recomendada da droga vegetal notificada ou do medicamento fitoterápico.

O Quadro 17, abaixo descrito, traz os itens presentes no modelo proposto em comparação com os modelos nacionais e internacionais de monografias presentes na Lista de referências para comprovação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos (IN 05/2008) (118):

Quadro 17 - Comparação entre os itens presentes no modelo de monografia proposto e as diferentes monografias presentes na IN 05/2008 (continua)

Itens presentes no modelo de monografia proposto		<i>WHO Monographs</i>	<i>ESCOPE - Monographs</i>	<i>American herbal pharmacopeia</i>	Monografias da Fiocruz	<i>British herbal compendium</i>	<i>Expanded Commission E monographs</i>	<i>Vademécum nacional de plantas medicinales</i>	<i>Plantas medicinales iberoamericanas</i>
Identificação	Nome científico	X	X	X	X	X	X	X	X
	Nome popular	X	X	X	X	X	X	X	X
	Sinonímia botânica	X	-	X	X	X	-	X	X
	Família	-	-	X	X	X	X	X	X
	Foto	-	-	X	X	-	X	X	X
	Distribuição geográfica	X	-	X	X	-	X	X	X
Botânica	Parte utilizada	X	X	X	X	X	X	X	X
	Descrição macroscópica	X	-	X	X	-	-	X	X
	Descrição microscópica	X	-	X	X	-	-	-	-
	Espécies contaminantes	-	-	X	X	-	-	-	-
Agronomia	Biologia e fenologia	-	-	X	-	-	X	X	X
	Sist. produtivo	-	-	X	-	-	-	X	-
	Sementes	-	-	X	-	-	-	X	-
	Cultivo	-	-	X	X	-	X	X	-
	Beneficimento	-	-	X	-	-	-	-	-
	Armazenamento	-	-	X	-	-	-	-	-
	Avaliação de marcadores	-	-	X	-	-	-	-	-
Ecologia	-	-	X	-	-	-	-	-	

Quadro 17 (conclusão) - Comparação entre os itens presentes no modelo de monografia proposto e as diferentes monografias presentes na IN 05/2008

Itens presentes no modelo de monografia proposto		<i>WHO Monographs</i>	<i>ESCOPE - Monographs</i>	<i>American herbal pharmacopeia</i>	Monografias da Fiocruz	<i>British herbal compendium</i>	<i>Expanded Commission E monographs</i>	<i>Vademécum nacional de plantas medicinales</i>	<i>Plantas medicinales iberoamericanas</i>
Controle da qualidade	Granulometria	-	-	-	-	-	-	-	-
	Métodos de obtenção dos derivados	-	-	X	-	-	-	-	-
	Testes físico-químicos	-	-	-	-	-	-	-	-
	Caracteres organolépticos	X	-	X	X	-	-	-	-
	Requisitos de pureza	X	-	X	X	-	-	-	-
	Testes de identificação	X	-	X	X	X	-	-	-
	Testes de quantificação	X	-	X	X	X	-	-	-
	Principais componentes	X	X	X	X	X	X	X	X
	Testes por forma farmacêutica	-	-	-	-	-	-	-	-
Segurança e eficácia	Uso tradicional	X	-	X	X	X	X	X	X
	Estudos pré-clínicos	X	X	X	X	X	X	X	X
	Estudos clínicos	X	X	X	X	X	X	X	X
	Posologia	X	X	X	X	X	X	X	-
	Cuidados no uso	X	X	X	X	X	X	X	-
Itens gerais	Situação regulatória	-	-	X	-	X	-	-	-
	Presença em monografias	-	-	X	-	-	-	X	-
	Informações de embalagens	X	-	X	X	-	-	-	-
	Patentes	-	-	-	-	-	-	-	-

X: item presente na monografia; - : item ausente na monografia

6.5 MONOGRAFIA A PARA ESPÉCIE VEGETAL *Maytenus officinalis* Mabb. E VALIDAÇÃO DO MODELO

1. IDENTIFICAÇÃO

a. Nomenclatura botânica completa

Maytenus officinalis Mabb. (1-3). A nomenclatura botânica utilizada até muito recentemente era *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek (2), porém, a espécie foi reclassificada.

Todos os estudos avaliados para preenchimento dessa monografia ainda citam a nomenclatura *Maytenus ilicifolia*, porém, como o nome oficial atualmente aceito é *M. officinalis* essa foi a nomenclatura utilizada na monografia.

b. Sinonímia botânica

Maytenus ilicifolia fo. *angustior* Briq. (4), *Celastrus spinifolium* Larranaga (5).

c. Família

Celastraceae (1-3).

d. Foto da planta



Figura 6 Frutos e ramos de *M. officinalis*. Foto utilizada com permissão do autor (6).

e. Nomenclatura popular

Espinheira-santa, cancerosa (7), cancorosa-de-sete-espinhos, cancorosa, cancosa, espinheira-divina, maiteno, erva-cancrosa, erva-santa, erva-cancerosa, congorça, coromilho-do-campo, espinho-de-Deus, maiteno, salva-vidas, sombra-de-touro, erva-santa (5-6, 8-10). Denominada quebrachillo na Argentina e no Uruguai; sombra-de-toro no Rio da Prata; e

concorosa no Uruguai. Nomes em espanhol: congorosa, cangorosa, capororoca, molle espinoso, cancerosa, sombra de toro, quebrachillo e pus pus (5, 11).

f. Distribuição geográfica

É uma espécie de origem nativa, porém não é endêmica do Brasil. Sua distribuição geográfica no Brasil abrange as regiões Centro-Oeste (Mato Grosso do Sul), Sudeste (São Paulo) e Sul (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) (1, 12). Também é distribuída no Paraguai, Bolívia, leste da Argentina (13) e Uruguai (5, 14).

M. officinalis tem grande distribuição no Rio Grande do Sul, à exceção da região de planícies costeiras e formações pioneiras (15).

g. Outras espécies correlatas do gênero nativas ou exóticas adaptadas

A espécie *Maytenus aquifolium* Mart. é popularmente utilizada indistintamente junto a *M. officinalis*.

2. INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

A família Celastraceae compreende entre 50 e 55 diferentes gêneros com 800 a 850 espécies distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais (16). Outras previsões mais recentes relatam que na família Celastraceae estão agrupados 98 gêneros e cerca de 1264 espécies (17). O gênero *Maytenus* é um dos maiores na família, com 77 espécies relatadas na flora brasileira (15, 18).

a. Parte utilizada / órgão vegetal

Folhas (19).

b. Descrição macroscópica da parte da planta utilizada

Segundo descrição da Farmacopeia Brasileira, as folhas são simples, inteiras, de formato oval-lanceolado quando jovens, passando a elíptico-lanceolado com o amadurecimento. Lâmina com 2,1 cm a 9,0 cm (raramente até 15,0 cm) de comprimento, e 1,0 cm a 3,1 cm (raramente até 7,0 cm) de largura, coriáceas a subcoriáceas, glabras, com ápice mucronado, base aguda a obtusa, peninérvias, com nervura principal proeminente na face abaxial. A nervação é do tipo craspedódroma mista, com nervuras secundárias partindo em ângulo agudo em relação à principal, terminando na margem da lâmina, ou ramificando-se nas proximidades dela, ou ainda seguindo em direção à margem, onde se reúnem com a superior subsequente, formando arcos. Na margem foliar, tanto as nervuras secundárias quanto as que delas partem, unem-se com a nervura marginal, formando projeções pontiagudas, de 9 a 14 unidades por folha, dispostas, mais frequentemente, na metade apical da lâmina. As aréolas são predominantemente retangulares, com terminações ramificadas. Pecíolo curto, com 0,2 cm a 0,5 cm de comprimento. Nas amostras secas, a face adaxial do limbo mostra-se relativamente mais escura que a abaxial, esbranquiçada (10).

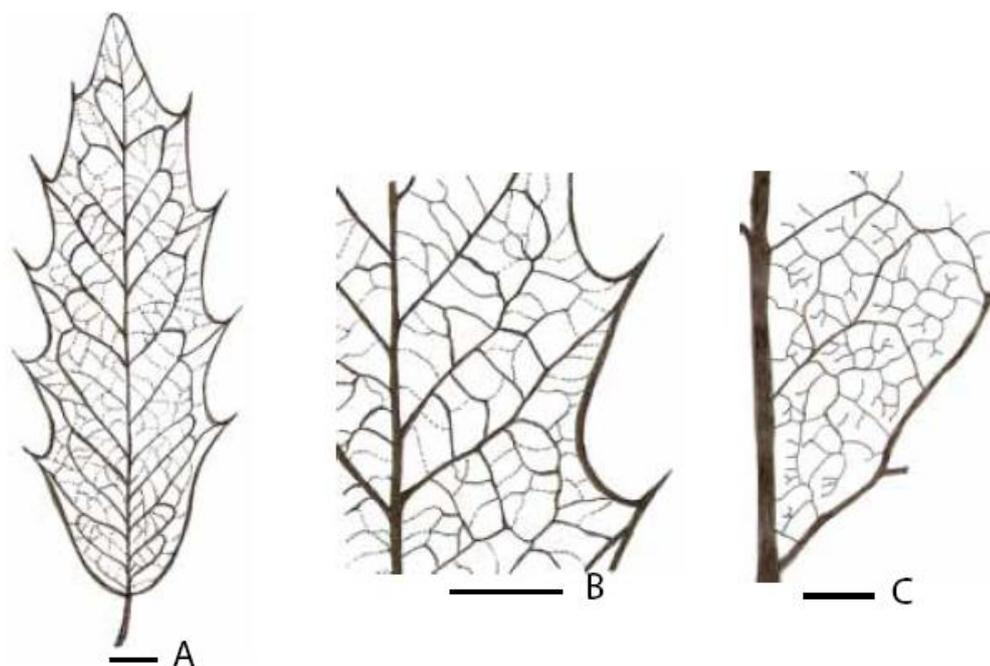


Figura 7 Aspectos macroscópicos em *Maytenus officinalis* Mabb.

A – aspecto geral da lâmina foliar.

B – detalhe da nervação foliar na face adaxial, em vista frontal.

C – detalhe de porção da lâmina foliar, na face adaxial, em vista frontal, mostrando as aréolas e terminações xilemáticas: aréola (ar).

As escalas correspondem em A e B a 5 mm; em C a 1 mm (10).

Há outras descrições na literatura científica: *M. officinalis* é um arbusto perene, dióico, de até cinco metros de altura (no interior da Mata Atlântica pode alcançar 10 metros de altura), caracterizada por apresentar folhas simples e inteiras, coriáceas alternas, com pecíolos de 1,5 a 5 cm de largura, lâminas elípticas de 2 a 7 cm de largura e 1,5 a 3 cm de altura, ápice agudo, com margens dentadas espinhosas (2 a 7 pares) base cuneada ou arredondada, feixe verde brilhante e inferior mais claro. A margem possui poucos dentes espinhosos. A superfície foliar é coriácea e glabra, e a nervura central é mais proeminente na face abaxial. Inflorescências dispostas em fascículos axilares amarelados ou isolados, pluri ou pauciformes, brácteas avermelhadas. Flores actinomorfas pequenas, brevemente pediceladas; com cinco sépalas unidas à base, fimbriados, suborbiculares, avermelhados; cinco pétalas, livres, amareladas, ovalar, inteiras ou denticuladas; cinco estambres; disco 5-emarginado; ovário 2-locular, 4-ovulado, incluído ou emergendo do disco. O fruto é uma cápsula ovóide ou elipsoidal, com arilo fino, avermelhado, bivalve, de 1 cm de largura, com 1 a 4 sementes avermelhadas em seu interior (5, 16).



Figura 8 Aspecto de ramo apical de *M. officinalis* (16)

c. Descrição microscópica da parte da planta utilizada

Segundo a Farmacopeia Brasileira, a folha é hipoestomática e de mesófilo dorsiventral. Os estômatos são do tipo laterocítico, com 1 a 3 células subsidiárias para cada célula-guarda, situados pouco acima, ou na mesma altura das demais células epidérmicas. O espessamento interno das células-guardas é proeminente e, devido à espessa cutícula foliar, sobre o poro estomático, formam-se projeções, originando um átrio supraestomático. As demais células epidérmicas, em ambas as faces da lâmina, são poligonais, de dimensões variadas, com paredes anticlinais retas, maiores na face adaxial. Em secção transversal observa-se epiderme uniestratificada, com paredes espessadas, recoberta por camada de cutícula também espessada, formando flange cuticular, alcançando, em média, 7,8 μm na face adaxial e 4,8 μm na face oposta, sempre mais proeminente na região da nervura principal, onde ocorrem ornamentações cuticulares na forma de estrias e papilas. Nas células epidérmicas estão presentes estilóides de pequenas dimensões (folhas jovens) ou cristais prismáticos retangulares (folhas maduras), ambos de oxalato de cálcio. O parênquima paliçádico é formado por 2 estratos de células longas e finas, em paliçada típica, ou ainda, por 2 a 3 estratos de células cúbicas ou pouco alongadas, dependendo da amostra analisada. O parênquima esponjoso é formado por 6 a 9 estratos de células com expansões braciformes curtas, com formação de amplos espaços intercelulares, mais compactado em direção à região abaxial. No mesófilo são comuns células contendo compostos fenólicos, isoladas ou em grupos, com destaque para aquelas pertencentes ao parênquima paliçádico, além de estilóides e cristais prismáticos de pequenas dimensões. Na nervura principal, biconvexa em secção transversal, ocorrem 3 a 4 camadas de colênquima angular junto à face adaxial e 2 a 3 na face oposta, as quais reagem positivamente ao cloreto férrico SR (substâncias fenólicas). O feixe vascular da nervura principal é único, do tipo colateral em arco aberto, circundado por uma bainha de células parenquimáticas de paredes delgadas e com calotas de fibras sobre ambos os pólos de tecidos condutores, também presentes nos feixes de menor ordem. A distribuição dos tecidos

nos feixes vasculares não é constante, podendo variar de acordo com a porção da lâmina e o grau de amadurecimento do órgão (10).

O floema apresenta cristais rômnicos de oxalato de cálcio, esclereídes e células contendo compostos fenólicos. As fibras que o acompanham apresentam parede celular espessa, com pontoações simples. Folhas maduras podem apresentar feixe vascular bicolateral ou concêntrico (anficrival), sempre circundado por esclerênquima. Na região da margem foliar, o feixe vascular, que constitui a nervura marginal, encontra-se envolto por 250 a 280 fibras de paredes muito espessadas. O pecíolo apresenta contorno circular a plano-convexo, em secção transversal e, em direção à porção distal da folha, ocorrem aletas laterais e uma leve convexidade na porção adaxial. A epiderme do pecíolo é uniestratificada, coberta por espessa camada de cutícula. Tanto as células epidérmicas, quanto dos estratos subjacentes, apresentam pequenos cristais de oxalato de cálcio e conteúdo denso, de coloração marrom, que reage positivamente ao cloreto férrico SR. O parênquima possui espessamentos em celulose, colenquimatoso, podendo conter estilóides, semelhantes aos da lâmina, e cristais prismáticos de pequenas dimensões. Braquiesclereídes isolados, com parede muito espessada e pontoações simples, ocorrem ao acaso no parênquima fundamental. O feixe vascular é único, concêntrico, cilíndrico a levemente côncavoconvexo, circundado por uma bainha esclerenquimática composta por fibras isoladas ou em grupos de 2 a muitos elementos. Algumas células parenquimáticas do floema e as dos raios parenquimáticos reagem positivamente ao cloreto férrico SR (10).

Células radiais perfuradas foram comumente encontradas em espécies de *Maytenus* (Celastraceae), sendo descritas no xilema de nove espécies estudadas, incluindo a casca da raiz, podendo auxiliar no diagnóstico no nível do gênero (20).

Essa descrição pode ser complementada pelos dados disponíveis no artigo publicado por Duarte e Debur (16).

Descrição microscópica do pó

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a), o pó é inodoro, levemente refrescante e de coloração verde-amarelada; possui fragmentos de epiderme com paredes periclinais retas, recobertas por cutícula espessa e contendo pequenos estilóides ou cristais prismáticos em abundância; fragmentos de epiderme com estômatos laterocíticos; fragmentos de parênquima paliçádico com 2 ou 3 estratos celulares, completamente distendidos ou não; fragmentos de fibras de grosso calibre com pontoações simples (10).

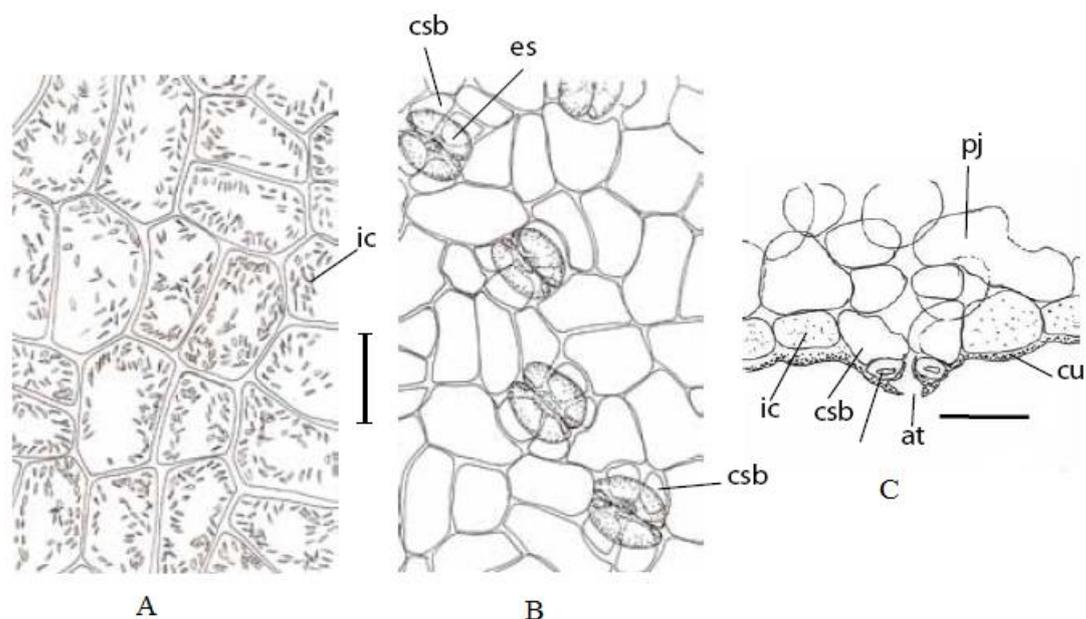


Figura 9 Aspectos microscópicos em *M. officinalis*

As escalas correspondem a 30 μ m

A e B – detalhe parcial da epiderme voltada para a face adaxial e abaxial, respectivamente, em vista frontal: idioblasto cristalífero (ic); célula subsidiária (csb); estômato (es).

C – detalhe parcial da lâmina foliar, em secção transversal, mostrando um estômato: parênquima esponjoso (pj); cutícula (cu); átrio supra-estomático (at); célula-guarda (cg); célula subsidiária (csb); idioblasto cristalífero (ic) (10).

d. Informações sobre possíveis espécies vegetais similares que possam ser utilizadas como adulterantes

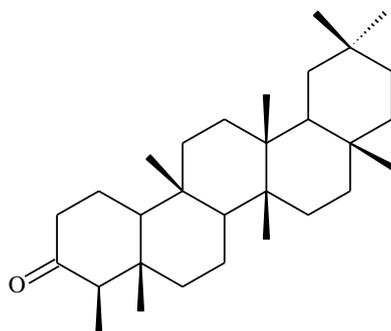
Algumas espécies vegetais são frequentemente utilizadas como adulterantes em *M. officinalis* como: *Sorocea bonplandii* (Baill) W. C. Burger LANJ. & Wess. Bóer (Moraceae), *Zollernia ilicifolia* (Brongn.) Vogel (Fabaceae), *Jodina rhombifolia* Hook. & Arn. ex Reissek (Santalaceae), *Citronella gongonha* (Mart.) R. A. Howard (Icacinaceae) e outras espécies de *Maytenus* como a *M. aquifolium* Mart. e *M. robusta* Reissek (4, 21-24) .

No Rio de Janeiro, há evidências que folhas de *Sorocea bonplandii* são utilizadas como adulterante de *M. officinalis* (22). Contudo, características particulares podem ser utilizadas na diferenciação das espécies: as folhas de *M. officinalis* são oblongas estreitas, as de *S. bonplandii* são obovata oblanceolata, enquanto as de *Z. ilicifolia* são elípticas estreitas. As folhas das três espécies são bifaciais e hipostomáticas. Apenas *Z. ilicifolia* apresenta uma camada de células sem cloroplastos sob a epiderme na superfície adaxial. Os estômatos são paracíticos em *M. officinalis* e *Z. ilicifolia* e anomocíticos em *S. bonplandii*. Ocorrem raios em *Z. ilicifolia* e em *S. bonplandii*, não sendo encontrados em *M. officinalis*. Apenas *S. bonplandii*

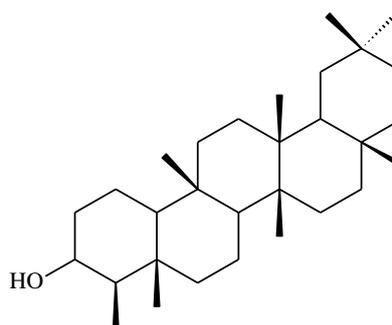
apresenta canais laticíferos. A forma e disposição dos tecidos na nervura, na borda e no pecíolo apresentam diferenças nas três espécies (25).

A comparação entre as características anatômicas de *M. officinalis* e *M. aquifolium* com *S. bonplandii* mostrou que as folhas das duas espécies de *Maytenus* apresentam semelhanças entre si, caracterizando-se pela presença de células epidérmicas com paredes retas, parênquima paliçado bisseriado, sistema vascular do pecíolo representado por feixe anficrival único e esclereide abundantes no caule. Quanto às folhas de *S. bonplandii*, essas diferem das folhas de *Maytenus* sp. por apresentarem células epidérmicas com paredes onduladas, parênquima paliçádico unisseriado, sistema vascular do pecíolo representado por vários feixes colaterais e fibras gelatinosas em abundância. Tricomas tectores e glandulares, bem como laticíferos, ocorrem em *S. bonplandii* e não nas espécies de *Maytenus* (26).

A ocorrência de adulteração pode ser constatada por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) usando friedelina (1) e friedelinol (2), presentes em *M. officinalis* e ausentes tanto em *S. bonplandii* quanto em *Z. ilicifolia* (21). A cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência (CCDAE) também pode ser utilizada para avaliação de contaminação por *S. bomplandii* por monitoração do conteúdo de flavonóides (glicosídeos de quercetina e kaempferol), e revelação com reagente NP-PEG (éster do ácido 2-aminoetildifenilbórico/polietilenoglicol 4000) (23).

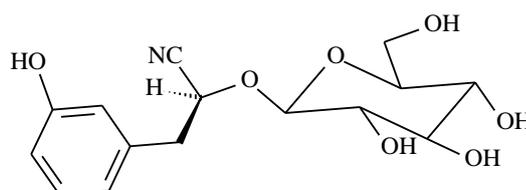
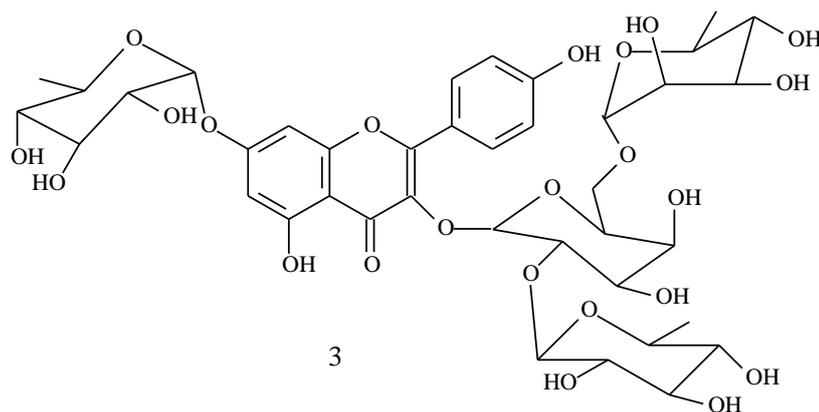


1 friedelina



2 friedelinol

É possível diferenciar *Z. ilicifolia* de *Maytenus* sp. utilizando cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com detector de varredura de diodos (CLAE-DAD), a partir da constatação da presença do flavonóide 3-O- β -L-ramnopiranosil(1 \rightarrow 2)- β -L-ramnopiranosil(1 \rightarrow 6)]- β -D-galactopiranosídeo)-7-O- β -L-ramnopiranosilkaempferol (3), bem como do glicosídeo cianogênico (S)-zierina (4), ausentes em espécies de *Maytenus* (27).



Quanto à adulteração de *M. officinalis* por *M. aquifolium*, as espécies são muito parecidas, usadas e estudadas indistintamente (28-29). *M. officinalis* e *M. aquifolium* são espécies alógamas, apresentando cruzamento natural. Existe grande proximidade filogenética entre elas, com alelos comuns, o que sugere que podem ter sofrido especiação recentemente e que ainda não tenham sido desenvolvidos mecanismos capazes de isolá-las reprodutivamente. De modo geral, *M. officinalis* difere das populações de *M. aquifolium* em termos de frequência gênica. No entanto, considerando-se a significativa diferenciação que também ocorre em *M. aquifolium*, não há indícios que a magnitude das diferenças possa ser maior entre espécies do que dentro da espécie (30-31).

A diferença macroscópica entre as duas espécies de espinheira-santa são a presença de ramos jovens tetra ou multicarenados, angulosos em *M. officinalis*, enquanto que em *M. aquifolium* os ramos são arredondados ou achatados, lisos. Além disso, a disposição das folhas nos ramos em *M. officinalis* é de forma helicoidal e em *M. aquifolium* é paralela (29).

Outro parâmetro que pode ser utilizado para diferenciar as duas espécies é a coloração do fruto: o fruto de *M. officinalis* é de coloração vermelho-alaranjada, enquanto o de *M. aquifolium* é castanho-amarelada (32). *M. officinalis* também tem ramos com estrias longitudinais, não presentes em *M. aquifolium* (12).

A comparação entre diferentes quimiotipos das duas espécies em relação a teores de triterpenos, fenóis totais e taninos e sua correlação com os aspectos morfológicos mostrou que os teores de metabólitos secundários variaram significativamente entre diferentes genótipos da mesma espécie e entre as espécies estudadas. Não há correlação entre a quantidade de espinhos nas folhas e o teor de metabólitos, mostrando que essa característica fisiológica (diminuição ou profusão de espinhos) não pode ser utilizada para avaliar a autenticidade da

espécie. Em resumo, não há correlação direta entre a produção das substâncias estudadas e as características morfológicas observadas (33).

Os métodos desenvolvidos e utilizados para detectar contaminações em amostras de espinheira-santa não são eficientes para diferenciar *M. officinalis* de *M. aquifolium*. O perfil cromatográfico de extratos acetato de etila e aquoso de folhas de ambas as espécies apresentam-se muito semelhantes, quer por cromatografia gasosa (CG), quer por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) (34-36).

3. INFORMAÇÕES AGRONÔMICAS

a. Biologia e fenologia:

i. Sistema sexual

A espécie é alógama (realiza fertilização cruzada) (37), com elevada variabilidade genética entre e dentro suas populações (38), podendo ocorrer mudança da bissexualidade para a unisexualidade entre as flores (39).

ii. Época de floração

O florescimento ocorre entre os meses de setembro a dezembro (primavera) (5).

iii. Época de frutificação

A frutificação ocorre entre os meses de outubro a fevereiro (verão) (5), durante um período relativamente longo, iniciando no Estado do Rio Grande do Sul, seguido por Santa Catarina e pelo Paraná (11).

As plantas apresentam três fluxos de florescimento, entretanto, a frutificação é decorrente apenas da primeira florada. A frutificação não é uniforme, há flores e frutos com diferentes níveis de maturação, num mesmo ramo, o que dificulta a qualidade da derriça. A presença de folhas aculeadas no ramo frutificado é outro fator que dificulta este processo, pois o ramo lasca-se e desprende com facilidade (40).

b. Informações sobre sementes

A espécie possui sementes de pequenas a médias, ($\pm 0,3$ cm) (41). Variam em número e peso por fruto, mas são, em média, de uma a quatro, com 78,5% dos frutos contendo apenas uma semente, 17,4% duas e 3,9% três. O peso das sementes é inversamente proporcional ao número de sementes por fruto (42).

O fruto de *M. officinalis* é do tipo cápsula, bivalvar, orbicular, com pericarpo maduro, de coloração vermelho-alaranjado. As sementes são completamente cobertas pelo arilo, tendo a testa rija, lisa e brilhante de coloração escura e endosperma abundante (43). À medida que amadurecem apresentam, seqüencialmente, coloração verde, verde-amarelada, amarelo-alaranjada, laranja avermelhada, vermelho-amarronzada e marrom. Na penúltima fase, o

epicarpo rompe e as sementes ariladas ficam expostas, mas envoltas pelo mesocarpo membranoso (40).

i. Forma de dispersão de frutos e sementes

Quando rompe o epicarpo (na fase vermelho-amarronzada), as sementes ariladas ficam expostas, mas envoltas pelo mesocarpo membranoso. Nesta fase, são bastante atrativas aos pássaros, seus agentes de dispersão natural e, se não são dispersas pelos pássaros, caem junto da planta formando um banco de sementes no solo (40).

ii. Germinação e dormência

As sementes apresentam baixa taxa de germinação, sua longevidade é pequena e o crescimento é lento, devendo ser armazenadas antes da utilização. Mantêm alta capacidade de germinação por 60 dias, tanto em condições ambientais, quanto na câmara seca [15° C e 45% de umidade relativa (UR)] ou na câmara fria (5° C e 85% UR) (44).

Segundo Rosa e Barros (1997), as melhores condições de armazenamento foram obtidas a 5° C e 85% UR, apresentando taxa germinativa de 85% após 120 dias em temperaturas alternadas de 20 e 30° C (44).

Outro estudo sugere que o armazenamento ocorra a 5° C e -20° C por 72 h, sem secagem, resultando num percentual de germinação de 93 e 85% respectivamente (37).

O poder germinativo de *M. officinalis* é maior em sementes escuras provenientes de fruto com valvas abertas do que de frutos com pericarpo com valvas fechadas ou sementes claras provenientes de fruto com valvas fechadas (44). As sementes de pericarpo de cor acastanhada indicam maturidade e a razão de sua germinação é maior (98%) que as sementes esverdeadas ou imaturas (28%) (40).

A espécie não apresenta dormência (45).

iii. Peso de mil sementes

Peso médio de 26,90 g, calculado com base na informação disponível de que a média de peso para 100 sementes é 2,69 g (44).

iv. Colheita e beneficiamento

A colheita dos frutos, antes da abertura do pericarpo, através de derriça manual, é descrita como o momento e o método mais adequado para a colheita eficiente dos propágulos. Devido ao contraste do pericarpo marrom-avermelhado com o arilo branco ser bastante atrativo para os potenciais dispersores, e como as sementes caem com facilidade do fruto recém-aberto, a colheita anterior a esta fase minimiza perdas (40).

v. Longevidade e armazenamento de sementes

Os estudos realizados quanto ao armazenamento até o momento são controversos. Sementes de *M. officinalis* podem ser classificadas como ortodoxas e podem ser armazenadas

a -20° C por longo prazo em câmaras frias (37, 46). Depois de 120 dias, a germinação das sementes mantidas em câmara fria é superior à daquelas mantidas em condições de ambiente. Pode-se utilizar tetrazólio 0,25% e 30° C, e germinação sobre papel, em rolo de papel ou areia, a 25° C, para determinação da qualidade fisiológica das sementes. A melhor temperatura para germinação está entre 20 e 30° C (40).

Scalone e colaboradores (2005) sugerem que as sementes podem ser armazenadas por 120 dias, no máximo, envoltas em papel ou alumínio (15±2° C), sem necessitar de tratamentos pré-germinativos para alcançar altos graus de germinação (43).

c. Informações sobre cultivo

i. Descrição

M. officinalis era obtida, até pouco tempo, exclusivamente por extrativismo (38). As primeiras tentativas de cultivo foram difíceis devido à baixa taxa de germinação das sementes e pelo crescimento lento da espécie, favorecendo o extrativismo pedratório, colocando a espécie em risco de extinção e resultando em perda da variabilidade genética (12, 14, 37). Nos habitats naturais, o desflorestamento ou a utilização de terras para a criação de gado ou plantação de grãos tem danificado a espécie (47).

Para sementeira, é recomendado o uso de terra de mata e, no plantio, 5,0 Kg de composto orgânico ou esterco de curral curtido por cova, ou 2,5 Kg de esterco de aves adicionado de 300 a 500 g de fosfato natural. Até o oitavo ano, no início da primavera, deve ser aplicado, em cobertura, 3 Kg de composto orgânico ou esterco de curral curtido, ou 1,5 Kg de esterco de aves adicionado de 75 g de superfosfato simples e 50 g de cloreto de potássio por árvore. A partir do oitavo ano, pode ser utilizada a adubação orgânica com 5 Kg de esterco de curral curtido ou composto orgânico, ou 2,5 Kg de esterco de aves por árvore. Devem ser aplicados 20 g de sulfato de amônio/planta/ano (12).

ii. Forma de propagação

Pode ocorrer por via sexuada, por sementes, ou assexuadamente, por rebentos nascidos das raízes, alporquia e mergulhia e estacas caulinares herbáceas, como também por meio da micropropagação (48).

A propagação por sementes deve observar alguns critérios: colher os frutos quando estes estiverem com as valvas abertas expondo o arilo; colher somente aqueles frutos que contém sementes marron-escuras (raspa-se o arilo para tal observação); e remover o arilo manualmente antes da semeadura. A presença do arilo na semeadura de *M. officinalis* parece influenciar no comprimento das partes aéreas, dependendo da constituição genética da população, não influenciando em outros fatores como a quantidade de dias da semeadura, a emergência, a porcentagem de emergência em canteiros, o diâmetro da base do caule e número de folhas por planta. Quando a semente for armazenada por um período maior que 60 dias, é recomendada a retirada do arilo das sementes e posterior armazenamento sob condições estabelecidas (49).

Uma vantagem de se propagar a *M. officinalis* por sementes, além de permitir a produção de mudas em larga escala, é a formação da raiz pivotante, que não ocorre nos sistemas por estacas ou por cultura de tecidos (12), porém, plantas propagadas por sementes apresentam maior variabilidade genética e morfológica do que as por propagação vegetativa (33).

M. officinalis é uma espécie de difícil enraizamento. As estacas provenientes de plantas matrizes adultas fornecem material vegetativo com maior dificuldade de enraizamento (50). Estacas caulinares semilenhosas e herbáceas não respondem à aplicação de auxinas, como ácido naftalenoacético (ANA) e ácido indolbutírico (AIB), respectivamente (48). Uma combinação de recipiente saco plástico de tamanho pequeno (1515 cm³) e substrato solo (horizonte A de um podzólico vermelho amarelo) adicionado de casca de arroz carbonizada, na proporção 1:1 v/v é sugerido como um bom meio para produção de mudas (32).

Para produção de plantas uniformes em grande escala, são mais indicadas as técnicas de estaquia ou micropropagação. Devido à dificuldade de enraizamento, é mais indicada a micropropagação para obtenção de quimiotipos com multiplicação de características de plantas selecionadas pelo vigor e altas taxas de metabólitos secundários (33, 47).

A propagação por meio de miniestaquia e o enraizamento das miniestacas pode ser realizada em substrato PlantMax HT[®] ou areia (50). Pode ser adicionado 0,05% de ácido ascórbico em solução para imersão de explantes, o que favorece, em meio de cultivo básico MS/2 (Meio Murashige e Skoog, 1962, caracterizado pela sua elevada concentração em diversos sais. MS/2 corresponde a 50 % de concentração desses sais) com ferro reduzido a ¼, 30 g/L de sacarose e 6 g/L de Agar, a regeneração *in vitro* de *M. officinalis* e a menor oxidação dos explantes. Além dos antioxidantes biológicos, a imersão dos tecidos em meio líquido diminui o dano nas células e reduz a exposição do tecido ao oxigênio. A diminuição da luminosidade na câmara de fluxo laminar durante a excisão dos explantes e a manutenção da cultura no escuro no início do cultivo também é benéfica, pois a luz aumenta a produção de fenóis na planta. Foi observado ainda que a redução, em 50 %, da concentração de sais do meio de cultura MS minimizou a oxidação fenólica em espinheira-santa (51).

iii. Características edafoclimáticas

Maytenus officinalis ocorre em regiões onde o tipo climático predominante é o Cfb (clima temperado úmido com verão temperado), conforme classificação de Köppen (52), com temperatura média de mês mais quente de 22° C, temperatura média de mês mais frio superior a 10° C e precipitação média anual de 1500 mm. Estudos apontam populações distribuídas sobre diferentes litologias e solos. A espécie também é tolerante a diferentes regimes de saturação hídrica do solo, porém, quanto mais próximo o lençol freático da superfície, mais rara sua ocorrência (53).

M. officinalis desenvolve-se melhor à sombra, havendo melhor produção de biomassa. No sol, as folhas são menores e com menos espinhos nas margens. Nas regiões de mata nativa, com menor incidência de luz, a dimensão foliar é de cerca de 23 cm de comprimento e

8 a 10 cm de largura. Considerando uma biomassa semelhante, os indivíduos ao sol são mais altos, apresentam caules principais de menor diâmetro e praticamente todas as folhas se inserem nos ramos primários. Em sub-bosques de formações secundárias, os indivíduos apresentam grande quantidade de folhas inseridas no caule principal, altura menor e suas folhas são maiores. Na área sombreada, as plantas que sofrem poda drástica apresentam o maior número de folhas por ramo e a maior área foliar que as ao sol (41, 54).

Segundo Radomski e colaboradores (2004), as plantas que crescem a pleno sol apresentam um maior peso específico (relação entre a massa e a área foliar - a área foliar das folhas foi menor) das folhas, e teor de polifenóis totais maior em relação às plantas à sombra. A intensidade da luz pode influenciar mais a estrutura da folha, o crescimento da planta e a alocação da biomassa do que a qualidade da luz. Sob baixa luminosidade, tem-se observado que a disponibilidade de nutrientes exerça pequeno efeito sobre a capacidade fotossintética das folhas, enquanto sob alta luminosidade, a ausência de nutrientes, especialmente N, provoca a concentração de compostos fenólicos (55).

Outros autores apontam que a luminosidade ótima varia de acordo com a etapa de desenvolvimento, devendo a *M. officinalis* ser mantida sob sombreamento em sua fase inicial e em maior intensidade de luz nos estágios mais avançados de desenvolvimento. O sombreamento favorece a produção de biomassa e o incremento da área foliar pelo menos até 12 meses de idade. A radiação, além de ser uma fonte energética para a planta, funciona como estímulo para o condicionamento do seu desenvolvimento (41).

Espécies que se desenvolveram próximas de vegetação espontânea sem, no entanto, sofrerem competição por luz, água e nutrientes, mostraram-se mais viçosas, mostrando que ambientes de capoeirinhas (cambissolo húmico álico de textura argilosa de baixa fertilidade) podem ser considerados para o desenvolvimento de *M. officinalis*, pelo menos no seu estágio inicial (56).

M. officinalis resiste a diferentes regimes hídricos, provavelmente devido à distribuição do seu sistema radicular. Plantas em ambiente natural apresentam uma concentração de raízes até 20 cm de profundidade no solo onde as reações de redução são menos intensas e é menor a probabilidade de toxidez por elementos como o manganês, comuns em ambientes hidromórficos com processos de gleização. Em ambientes de saturação hídrica, os indivíduos distribuem-se nas áreas em que a saturação hídrica é parcial (lençol freático oscilante, caso dos solos imperfeitamente drenados) e temporários (saturação hídrica ocorre em períodos curtos e poucos freqüentes) (55).

M. officinalis exige irrigações frequentes na sua fase inicial, principalmente até os dois primeiros anos. Depois, a frequência da irrigação suplementar pode ser reduzida, sendo aplicada somente nos casos de estiagem prolongada (12).

A espécie localiza-se naturalmente sob diferentes condições edafoclimáticas, o que implica em prováveis mecanismos de adaptação de populações naturais cujas características químicas podem estar fixadas geneticamente. A avaliação de diferentes parâmetros N, P, K, Ca, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Si, Al, lignina, fenóis totais, fenóis não tanantes, taninos e massa foliar

em populações submetidas a diferentes condições de solo e luminosidade indicam que a espécie apresenta plasticidade ambiental, ocorrendo em diversas condições de fertilidade e condições hidromórficas de solo. A maior quantidade de luz disponível no verão influenciou fortemente na absorção de K e N e na síntese de fenóis totais, resultando em maior produção de biomassa devido à maior alocação de compostos baseados no carbono (53).

A presença de alguns nutrientes no solo influencia na produção de *M. officinalis*. Isso foi demonstrado cultivando-se em casa de vegetação espécies com omissão de N, P e K, solução completa e solução com apenas H₂O desionizada. Os parâmetros avaliados foram: produção de matéria seca aérea e radicular, o volume radicular e os sintomas visuais de deficiência. Os resultados mostraram que a omissão de K não interferiu no crescimento em altura da espécie; a produção de matéria seca da parte aérea e da matéria seca total diminuiu com a omissão de N; na omissão de N, as plantas apresentaram clorose generalizada e baixo crescimento; na omissão de P ocorreu apenas menor expansão do limbo foliar; para o K ocorreu necrose em ponta e bordas das folhas mais velhas (57).

Mossi e colaboradores (2009) avaliaram a diversidade genética utilizando marcadores moleculares RAPD (Polimorfismo de DNA Amplificado ao Acaso) e conservação de populações nativas de *M. officinalis*, incluindo *M. aquifolium* e *M. evonymoidis*. O estudo sugeriu a formação de três distintos grupos no Brasil, o que está ocorrendo possivelmente devido à influência das forças evolutivas, pois os grupos estão se separando de acordo com as condições ambientais (classificação de Köppen). O estudo também mostrou uma relação entre os agrupamentos encontrados e as características edafoclimáticas dos locais de coleta (58).

Mossi e colaboradores (2010), em outro estudo, verificaram a variabilidade entre 18 populações distribuídas em diferentes regiões do País, avaliando o rendimento e composição de compostos voláteis e semivoláteis. O estudo mostrou que houve diferença estatisticamente significativa no rendimento do extrato obtido entre as regiões estudadas, porém, não houve correlação dos rendimentos com parâmetros ambientais como temperatura média anual, clima, vegetação, geomorfologia, latitude e longitude. A explicação para essa diferença pode estar relacionada com fatores genéticos e as condições microambientais dos locais de coleta como, por exemplo, luminosidade, adubação, idade das plantas e das folhas. Também houve diferença significativa na concentração de compostos estudados: estigmasterol, ácido palmítico e triterpenos, mostrando que foi observado um baixo efeito ambiental sobre a composição química dos compostos analisados. Estes resultados são indicativos de que variáveis locais como microclima, insolação, condições nutricionais do solo, posição e idade da folha, variabilidade genética dentro das populações, podem ter grande influência na composição dos compostos analisados, demonstrando um grande potencial no estudo dessas variáveis para maximizar a produção destes compostos com interesse medicinal (17).

Um estudo não conclusivo relatou que não ocorre impacto na estrutura populacional de *M. officinalis* em áreas de pastoreio (59).

iv. Época de coleta/colheita

No Brasil, o período ideal para a poda/colheita é no início da primavera. A primeira colheita pode ser realizada com a poda na altura de 50 cm e, as demais, nos anos seguintes, logo acima das ramificações promovidas pela poda anterior. Pode ser utilizado um sistema de corte anual em cerca de 50% da copa das plantas, tomando-se uma linha imaginária vertical como divisória de cada metade da copa. O sistema alternado de colheita em cada metade da planta proporciona colheitas anuais (41).

O programa integrado de fitoterapia da prefeitura de Curitiba orienta que a colheita de *M. officinalis* deve iniciar-se no sexto ano, na época de primavera/verão, coletando-se 50% dos ramos da espécie (60).

v. Hábito de crescimento e regeneração

A espécie reage muito bem à poda, principalmente em indivíduos crescendo a pleno sol, emitindo várias brotações nas extremidades dos ramos colhidos. Os morfotipos que apresentam folhas com ausência ou menor número de espinhos (1 a 5) predominam entre as progênies oriundas das regiões de Santa Catarina e do Paraná onde a vegetação original é a estepe gramíneo-lenhosa (campos sulinos) associada à floresta ombrófila mista (floresta com araucária) (38).

A planta necessita de dois anos para recuperar a quantidade de folhas de sua copa (41).

A melhor época para o transplante da *M. officinalis* para o campo de cultivo é durante a primavera. Porém, como a formação das mudas é lenta, de 4 a 5 meses, e deve ser iniciada também na primavera, é recomendado que o transplante ocorra no verão. Assim, a semeadura pode ser no início de outubro e o transplante no final de fevereiro. Embora a espécie seja de porte arbóreo-arbustivo, o seu plantio pode ser adensado na linha, uma vez que aceita o sistema de poda. Assim, a densidade recomendada é de 4.000 plantas por hectare, no espaçamento de 1,0 m na linha e 2,5 m entre linhas. O espaçamento entre linhas poder variar (2,0-3,0 m) em função da bitola das máquinas disponíveis (12).

vi. Consórcio

O cultivo pode ser realizado a pleno sol ou em consorciação com outra espécie que forneça sombreamento parcial. Nas entre linhas da cultura, pode-se plantar grama ou alguma espécie leguminosa visando facilitar o controle de ervas invasoras, além de promover incremento de nitrogênio (12).

Há estudo relacionando o cultivo de *M. officinalis* a *Ilex paraguariensis*, avaliando a estrutura foliar da primeira em três condições de luz: 100% (pleno sol), 26,23% (meia-sombra) e 13,83% (sombra). O tratamento à sombra ofereceu maior biomassa por unidade de área e a densidade estomática média foi menor (61).

Extratos etanólicos de *M. officinalis* obtidos com material vegetal seco a diferentes temperaturas promoveram inibição da germinação de *Lactuca sativa*. A atividade alelopática dos extratos etanólicos foi influenciada pela temperatura de secagem do material vegetal (62).

A atividade alelopática da espécie também foi testada contra alface e cebola. Foi investigado um extrato aquoso, obtido por infusão das folhas em água destilada, sobre sementes dessas espécies. O estudo concluiu que o extrato apresentou efeito alelopático sobre sementes de alface (que pode ser explicado pela presença de saponinas, taninos e flavonas) e também efeito citotóxico sobre sementes de alface e de cebola (63).

vii. Sistemas agroflorestais

Uma circular técnica da EMBRAPA avaliou a produção de plantas medicinais, dentre elas a *M. officinalis*, em sistemas agroflorestais em práticas de manejo em ecossistemas naturais. A espécie pode ser indicada para o enriquecimento de capoeiras em estágios iniciais de sucessão. Assim, os agricultores podem aproveitar clareiras naturais existentes nos remanescentes arbóreos e viabilizar áreas inaptas para a agricultura, mas passíveis de cultivos florestais (64).

viii. Melhoramento vegetal

O conhecimento sobre a genética e as variações fenotípicas nas populações de *Maytenus* é necessário para um melhor planejamento do cultivo e reprodução das espécies, como também para evitar diminuição na fertilidade devido à polinização entre diferentes citotipos. A variabilidade intraespecífica para o número de cromossomos foi verificada em seis populações de *M. officinalis*, das quais quatro tiveram $n=32$ cromossomos, uma $n=35$ e outra $n=40$ cromossomos. O índice meiótico variou de 95,8 a 100,0% e a fertilidade do pó de *M. officinalis* variou de 80,9 a 99,4%. Os cromossomos de *M. officinalis* são muito pequenos (0,5 μm) e tendem a se amontoarem ao ser realizada a análise citogenética, especialmente em tecidos somáticos (65).

A Universidade Federal do Paraná (UFPR) estuda a variabilidade genética da *M. officinalis* desde 1995, mantendo coleções de espécies obtidas nos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (46). A Universidade de Ribeirão Preto mantém um banco de germoplasma, desde 1988, com acessos provindos de sementes e plântulas selvagens de *M. officinalis* e *M. aquifolium* obtidas de diferentes regiões do Sul do Brasil. Nesse banco, são preservados materiais vegetais morfologicamente diferenciados inter e intra-espécies (33). A Embrapa Clima Temperado também implantou um banco ativo de germoplasma juntamente a Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (30).

Um trabalho sobre 20 diferentes acessos de *M. officinalis* no Rio Grande do Sul mostrou que existe maior diversidade genética intrapopulacional do que interpopulacional nas populações estudadas (66).

Devido à importância medicinal da espécie, houve aumento no extrativismo das populações naturais, tornando-a uma espécie prioritária para a conservação, a fim de evitar a

erosão genética. A exploração de plantas em populações naturais desta espécie, sem critérios de manejo adequados, pode acabar promovendo redução demográfica drástica das mesmas, bem como perda significativa de diversidade genética. Assim, faz-se necessária a geração de critérios técnico-científicos para o manejo sustentável dessas populações, que fundamentarão a elaboração de planos de manejo e a legislação adequada em relação à atividade de exploração. A forte ação antrópica a que a espinheira-santa vem sendo submetida e a carência de informações sobre a caracterização de germoplasma tem levado à perda de material vegetal e, por consequência, perda da diversidade genética, que é uma medida de biodiversidade baseada na variação genética dentro de cada espécie, tanto entre populações geograficamente separadas como entre os indivíduos de uma dada população (66).

ix. Pragas e doenças (ocorrência, nível de dano e controle)

Não há relato de pragas que promovam danos graves à *M. officinalis*. Pode ocorrer infestação de cochonilhas, vírus, ácaros e pulgões, os quais, quando atacam em grande intensidade, causam o recarquilhamento das folhas. O ataque de formigas cortadeiras pode prejudicar seriamente a cultura se ocorrer na fase de instalação da lavoura, quando as folhas são ainda tenras e pouco coriáceas. Já foram também observados casos isolados de ferrugem das folhas, sem, contudo, causar dano severo nas plantas (5, 12).

Em mudas em viveiro, já se observou ataques pela mosca branca, que paralisa o crescimento e pode até provocar a morte das mudas. Dois tipos de fungos já foram observados, fumagina, associado a ocorrência de colchonilhas nas folhas, e oídio, no início da primavera, mas que não chegaram a causar dano econômico. Também já foi citada a ocorrência de ácaros (13).

A presença de microorganismos endofíticos como *Colletotrichum gloeosporioides* e *Colletotrichum boninense* já foi relatada em *M. officinalis*. Esses fungos vivem assintomaticamente na espécie e são fontes de substâncias antimicrobianas que talvez pudessem estar relacionadas com essa ação na espécie (67).

O fungo *Penicillium avellanum* parasita a planta (28).

Há também relato que a larva *Chorinea licursis* se alimenta de *M. officinalis* (68).

d. Sistema produtivo

i. Produtividade

M. officinalis apresenta uma baixa taxa de crescimento (14), mesmo em condições de alta fertilidade e disponibilidade de luz (55), principalmente na falta de podas, estimulantes da brotação (64).

ii. Beneficiamento/ Processamento

As folhas são coriáceas quando cultivadas a pleno sol e têm baixa umidade, cerca de 50% no estágio de colheita. Como o material colhido é aquele obtido pela poda, folhas e ramos são coletados juntos. A secagem pode ser realizada em secador com ar aquecido, regulado

para temperatura máxima de 40° C. Após a secagem, sendo atingida a umidade de equilíbrio, é feita a separação dos ramos e folhas, de forma manual (12).

Um estudo avaliou a atividade antioxidante de folhas de *M. officinalis* cultivadas a pleno sol e secas em diferentes temperaturas utilizando o método de formação do complexo fosfomolibdênio e a atividade antioxidante em relação à redução do DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila), visando verificar a possível influência das temperaturas de secagens e seu poder antioxidante. Foram utilizadas cinco temperaturas (40, 50, 60, 70 e 80 °C) e uma temperatura de secagem de rotina, de um produtor/beneficiador de plantas medicinais. As folhas secas em menores temperaturas apresentaram as maiores atividades antioxidantes (69).

iii. Rendimento esperado

Um cultivo de *M. officinalis* realizado no espaçamento de 1 x 3 metros produziu, aos 4 anos, 0,67 toneladas de folhas secas/ha/ano, tendo sido cortadas apenas as folhas de 1/3 da copa das plantas. Quanto ao rendimento em princípios ativos, até o momento, não há informações de valores definitivos em função dos processos de seleção e melhoramento genético da espécie (12).

As características fenotípicas em relação ao rendimento de 60 diferentes populações naturais de *M. officinalis* foram avaliadas quanto ao número de ramos primários com ou sem folhas, à altura, ao diâmetro, à altura do colo e à altura da primeira ramificação. Os coeficientes de correlação entre esses parâmetros foram estimados, bem como equações de regressão entre o número de ramos primários com folhas (X) e o rendimento (R): $R = 0,72505 X$ e $R = 1,53459 X$ foram obtidas para populações que vivem ao sol e no sub-bosque de formações secundária, respectivamente. Essas equações podem ser utilizadas para prever o rendimento da espécie (54).

M. officinalis tem um maior rendimento quando plantada no Sul do País, do que no Sudeste e Centro-oeste (33).

e. Informações sobre armazenamento

Em geral, para garantir a qualidade do produto no armazenamento é recomendado que a umidade relativa do ar máxima seja de 60% para evitar o crescimento de fungos (70).

Sugere-se que o local de armazenamento seja escuro, sem umidade e ventilado. As plantas não devem ficar em contato com o chão, mas sobre estrados e prateleiras, evitando-se que absorvam umidade de contato. Devem ser feitas limpezas periódicas nos armazéns para evitar que insetos ou mesmo roedores se instalem (13).

f. Embalagem

A embalagem ideal não deve permitir a passagem de luz, nem o contato com o ar externo. Quando o tempo de armazenamento não for muito longo, pode-se acondicionar em sacos de juta ou nylon trançado. Também se utiliza sacos de papel kraft forrados com sacos

plásticos por impedirem a passagem de luz e absorção de umidade, além da disseminação de insetos (13).

g. Informações do efeito da variação sazonal e condições edafoclimáticas sobre marcadores químicos

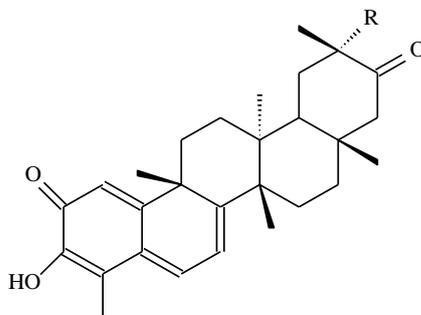
Em avaliação abrangendo 15 populações nativas de *M. officinalis* distribuídas nas regiões Sul e Centro-Oeste do Brasil, verificou-se como se comportam as concentrações de taninos e dos triterpenos, friedelina (1) e friedelanol (2), compostos estes relacionados com a atividade terapêutica, de acordo com variações ambientais, clima, vegetação, geomorfologia, latitude e altitude. Os resultados mostraram que a temperatura média anual e o clima influenciam fortemente sobre a concentração de taninos, sendo o maior teor alcançado com uma temperatura média anual de 23° C. Quanto maior a temperatura, maior a concentração de taninos, indicando que os taninos podem ser produzidos com um fator de proteção a incidência de raios ultravioleta. Nenhuma das variáveis estudadas influenciou na concentração dos triterpenos (71).

h. Informações do efeito do manejo sobre marcadores químicos

A produção de metabólitos secundários na planta não é estável, nem homoganeamente distribuída. Muitas condições influenciam o acúmulo dessas substâncias, como temperatura, luminosidade, chuva, vento, solo, além de fatores técnicos como tipo de colheita, tratos culturais, métodos de propagação e manejo pós-colheita (45), sendo necessária a realização de estudos concomitantes de agronomia e farmacologia para verificar quais condições favorecem a maior concentração de ativos.

A síntese de lignina e taninos pode ser controlada de acordo com a intensidade de luz (53).

Através de estudos *in vivo* é possível a obtenção de triterpenos quinonametídeos em concentração 100 e 3 vezes maior para a maitenina (5a) e 22-β-hidroximaitenina (5b) respectivamente, no sistema *in vitro* quando comparada à planta *in natura* (72). Alguns fatores influenciam a produção desses metabólitos: o volume de gases contido no frasco contendo a cultura parece influenciar o crescimento do calo, sem influenciar a produção dos quinonametídeos. O grau de luminosidade interfere no crescimento do calo (73).



R
5a H maitenina (tingenona)
5b OH 20α-hidroximaitenina

i. Aspectos ecológicos relevantes

M. officinalis ocorre especialmente no sub-bosque de remanescentes de floresta ombrófila mista, restringindo-se muitas vezes a ambientes ciliares e nos agrupamentos arbóreos na região de predomínio dos campos. Também se encontra em dossel de formações secundárias em condições de limitações edáficas severas, especialmente em associações de neossolos litólitos e afloramento de rochas. Esses tipos de solos são freqüentes na região central do Paraná, favorecendo o manejo sustentável (54).

M. officinalis é uma espécie perene de porte arbóreo arbustivo, que cresce em altitudes de até aproximadamente 1200 m, em clima subtropical e temperado, cerca de 1,2 a 2,0 metros anuais (5). Desenvolve-se melhor em solos argilosos por serem bem drenados e com alto teor de matéria orgânica (superior a 2%) (12). Ocorre naturalmente tanto em solos rasos, férteis e bem drenados, como sobre solos com processos de sedimentação e gleização (55). É classificada como planta secundária tardia quanto à sucessão florestal (41).

Faltam estudos em ecologia da polinização e dispersão importantes para a sobrevivência das espécies em seus habitats naturais e estudos sobre dinâmica de populações naturais, importantes para estratégias de conservação, manejo ou domesticação das espécies (13).

4. INFORMAÇÕES DE CONTROLE DA QUALIDADE

a. Para a espécie vegetal

i. Caracteres organolépticos

As folhas secas são inodoras, levemente amargas e adstringentes (10).

ii. Requisitos de pureza

A FB orienta que seja feita a determinação do índice de espuma, conforme método descrito na monografia específica. O índice de espuma deve ser de, no mínimo, 250 (10).

1. Perfil de contaminantes comuns

Devem ser avaliados os contaminantes macroscópicos, conforme método da FB. O limite máximo permitido deve ser de 2% (10).

2. Microbiológicos

O teste deve ser realizado conforme os métodos gerais disponibilizados na FB e os limites permitidos são os disponibilizados nessa farmacopeia, descrito na parte de legislação dessa tese (10).

A legislação brasileira para registro de medicamentos fitoterápicos e notificação de drogas vegetais prevê a realização de testes para detecção de aflatoxinas (19, 74). Um estudo foi realizado para detecção de aflatoxinas B-1, G-1, B-2 e G-2 em folhas de *M. officinalis*. O estudo propõe a utilização de Cromatografia de Alta Eficiência (CLAE) com detector de fluorescência, utilizando colunas de imunoafinidade para purificação da amostra e CLAE com detector de fluorescência sem derivatização. O método mostrou boa acurácia inter-dia

(tendência de valores na faixa de 4,5 a 10,7%) e precisão (5 a 16% de desvio padrão) quando aplicado a determinação em níveis de 7 a 20 ppb na droga vegetal. O limite de detecção para amostras de droga vegetal contaminadas com aflatoxinas foram de 3,5 ng/g para aflatoxina B-1 e G-1, e 0,1 ng/g para B-2 e G-2 (75).

Outro estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a carga de fungos, bolores toxigênicos, contaminação com micotoxinas e os efeitos da radiação gama em quatro tipos de plantas medicinais, incluindo *M. officinalis*, armazenadas antes e 30 dias após a radiação. As amostras foram tratadas usando uma fonte de raios gama de Co^{60} (Gammacell) com doses de 5 e 10 kGy. O processo de radiação gama foi eficiente na redução do número de UFC por grama em todas as amostras de plantas medicinais irradiadas após 30 dias de armazenamento, com uma dose de 10 kGy e mantendo-se as amostras em um pacote protegido. Não foram detectadas aflatoxinas nas amostras avaliadas. O estudo mostrou que o tratamento com radiação gama pode ser utilizado como um método eficaz para prevenir a deterioração fúngica de plantas medicinais a serem armazenados por longo prazo (76).

3. Umidade

Realizar teste de acordo com a FB, 5ª edição, conforme seus métodos gerais. O limite máximo aceito deve ser de 12% (10).

4. Metal pesado

O teste deve ser realizado conforme os métodos gerais disponibilizados na FB e os limites permitidos são os disponibilizados nessa farmacopeia (10). A OMS recomenda que não exista mais do que 10 mg/Kg de chumbo e 0,3 mg/Kg de cádmio em espécies vegetais medicinais. A China recomenda não mais que 20 ppm de metais pesados e a República da Coreia, não mais que 30 ppm. Limites para outros países podem ser obtidos no Guia da OMS com referência a contaminantes e resíduos (77).

5. Resíduos químicos

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Não há metodologia na FB, mas há nos Guias da OMS (10, 77).

O Brasil não tem uma orientação específica sobre quantidade máxima permitida de resíduos químicos em plantas medicinais e fitoterápicos. Esses limites são individualizados por resíduo e podem ser obtidos das pesquisas em alimentos, conforme disposto no Guia da OMS com referência a contaminantes e resíduos (77).

Dois estudos avaliaram a presença de pesticidas em folhas e infusões de *M. officinalis*. A presença de hexaclorobenzeno, lindano, heptaclor, heptaclorepóxido, aldrin, dieldrin, endrin, diclorodifeniltricloroetano (DDT) e diclorodifenildicloroetileno (DDE) pode ser detectada em folhas de *M. officinalis* por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM). A amostra é submetida a extração sólido-líquido (SLE) utilizando *n*-hexano: diclorometano (4:1 v/v), seguida de limpeza por extração em fase sólida (Florisil e sílica-gel). A

quantificação deve ser realizada usando o CG-EM no modo Monitoramento Seletivo de Íons (SIM) (78).

Outro método para detecção de organoclorados (hexaclorobenzeno, lindano, heptaclor, heptacloropóxido, aldrin, dieldrin, endrin, 4-4'-DDE) em infusão de *M. officinalis*, pode ser usada a amostragem por imersão direta, microextração em fase sólida seguida de análise por CG-EM. As condições ótimas para microextração em fase sólida foram obtidas com uma fibra revestida de polidimetilsiloxano de 100 µm por meio de um delineamento composto central. A recuperação obtida foi na faixa de 90 a 108% e a precisão intra-ensaio obtida foi inferior a 17%. Os resultados dessa análise mostraram que ocorre transferência de organoclorados da planta para a infusão, na faixa de 0,34 a 3,4%, correlacionada com a solubilidade de cada composto em água (79).

6. Cinzas

Realizar teste presente na FB, conforme seus métodos gerais. O limite máximo aceito deve ser de 8% para cinzas totais e 12% para cinzas sulfatadas (10).

iii. Granulometria

Não há metodologia na FB, mas há nos Guias da OMS (10, 77).

Em um estudo da avaliação de compostos voláteis e semi-voláteis em 18 diferentes populações naturais de *M. officinalis*, Mossi e colaboradores (2010) propuseram que sejam utilizadas partículas com tamanho superior a 200 mesh e inferior a 100 mesh (17). Em outro estudo, o mesmo autor avaliou variações de granulometria de 35 a 200 mesh, juntamente a outros parâmetros na caracterização química de extratos da espécie obtidos por extração super crítica. Os resultados mostraram que o tamanho da partícula não interferiu no rendimento líquido e na composição química do extrato (18).

iv. Prospecção fitoquímica

A espécie é rica em compostos fenólicos, terpenos, alcalóides sesquiterpênicos, polissacarídeos e esteróis (17, 80-82), devendo ser feita avaliação dessas classes de compostos.

v. Testes de identificação

A FB orienta que seja realizado teste conforme método geral para CCD (10).

Deve-se também verificar a presença das espécies correlatas já citadas.

vi. Testes de quantificação

A FB orienta que seja feita quantificação de taninos totais, por espectrofotometria e de epicatequina (**37b**), por HPLC, conforme métodos presentes na monografia de *M. officinalis*. A droga vegetal é constituída pelas folhas secas da espécie, contendo, no mínimo, 2,0 % de

taninos totais, expressos em pirogalol ($C_6H_6O_3$; 126,11), dos quais, no mínimo, 2,8 mg/g equivalem a epicatequina ($C_{15}H_{14}O_6$; 290,3) (10).

Lopes e colaboradores (2010) propuseram outro método para determinação de epicatequina por HPLC nas folhas de *M. officinalis*, utilizando como fase móvel água (0,05% TFA): acetonitrila (0,05% TFA) em um sistema de gradiente. A análise foi realizada utilizando coluna RPC-18 (5 μ m) como fase estacionária, com vazão de 0,8 mL/min, e comprimento de onda de 210 nm para a detecção e determinação. O método foi validado, conforme RE 899/2003 e determinações do International Conference Harmonization (ICH). Os principais parâmetros de validação do método foram determinados (83). O conteúdo de epicatequina foi determinado com sucesso, com boa reprodutibilidade e recuperação. A avaliação interlaboratorial demonstrou a reprodutibilidade do método com desvio padrão relativo de 14,62% (84).

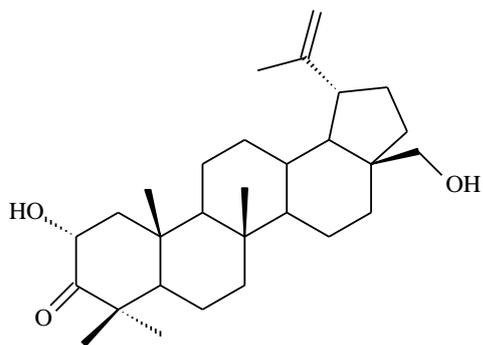
Chabariberi e colaboradores (2009) propuseram um método para determinação espectrométrica no UV-visível de flavonóides totais em folhas de *M. officinalis*. O método consiste de modificação dos procedimentos descritos nas Farmacopeias Francesa e Europeia. O método modificado da Farmacopeia Francesa obteve resultados semelhantes aos obtidos por CLAE-UV. Os métodos foram validados conforme regras do ICH (85).

vii. Componentes químicos nas diferentes fases de produção

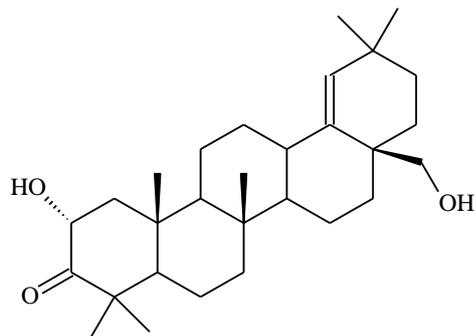
1. Descritos

M. officinalis é rica em compostos fenólicos, terpenos, alcalóides sesquiterpênicos, polissacarídeos e esteróis (17, 80-82).

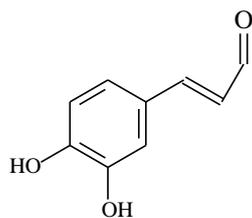
Terpenóides: friedelina (1), friedelan-3-ol (2) (86), tingenona (maitenina) (5a) maitefolinas A (6), B (7) e C (8), betulina (9a), betulina-3-cafeato (9b), -uvaol-3-cafeato (10), eritrodíol (11a), eritrodíol-3-cafeato (11b), moradiol (12), pristimerina (13) (87-90), netzahualcoiona (14), 6-oxopristimerol (15), 7,8-diidroxiuxuarina (16), queiloclina C (17), β -sitosterol (18), 7,8-diidroscutionina (19), ilicifolina (20), estigmasterol (21) (90-93) ilicifolinosídeo A (22), B (23) e C (24), cangorininas EI (25), WI (26a) e WII (26b) (94), cangorinas A (27a), B (27b), C (27c), D (27d), E (27e), F (27f), G (27g), H (27h), I (27i), e J (28), maiteína (29) (94-95), cangoronina (30), cangorosina A (31) e B (32) (96-97), fitol, esqualeno, vitamina E, ácido dodecanóico e acetato de geranila (18).



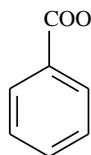
6 maitefolina A



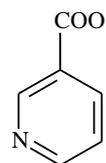
7 maitefolina B



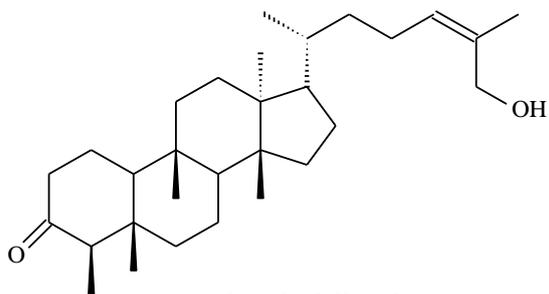
caf = cafeato



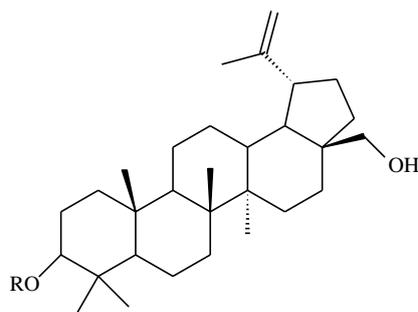
bz = benzoíla



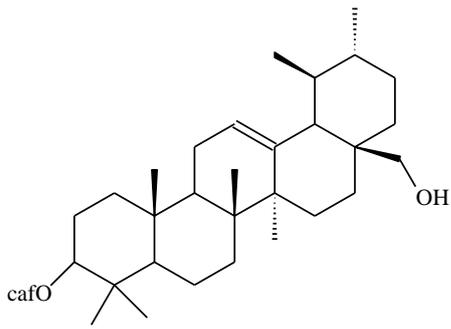
nic = nicotinila



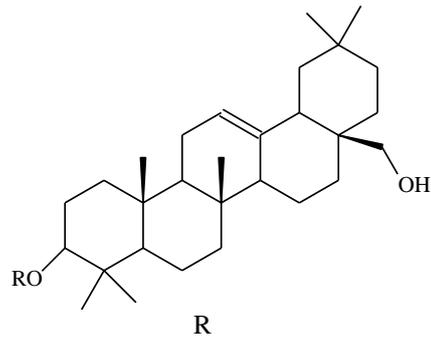
8 maitefolina C



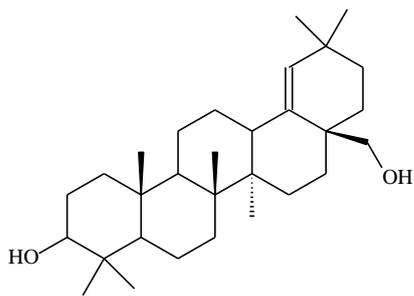
R
 9a H betulina
 9b caf betulina-3-cafeato



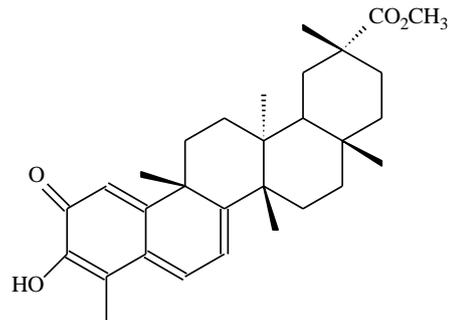
10 cafeato-3-uvaol



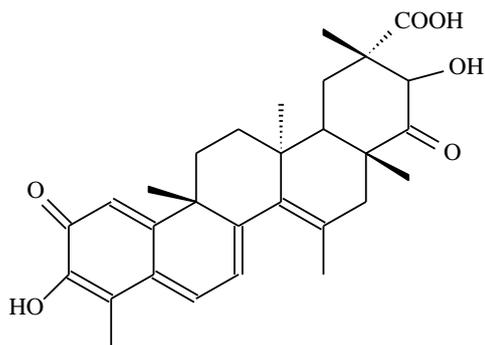
R
11a H eritrodiol
11b caf cafeato-3-eritrodiol



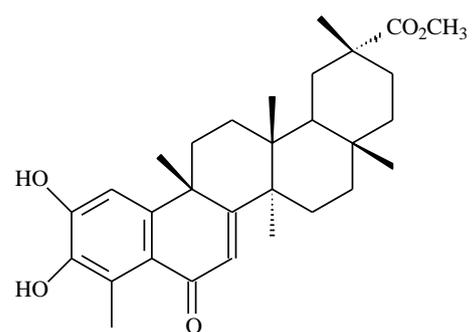
12 moradiol



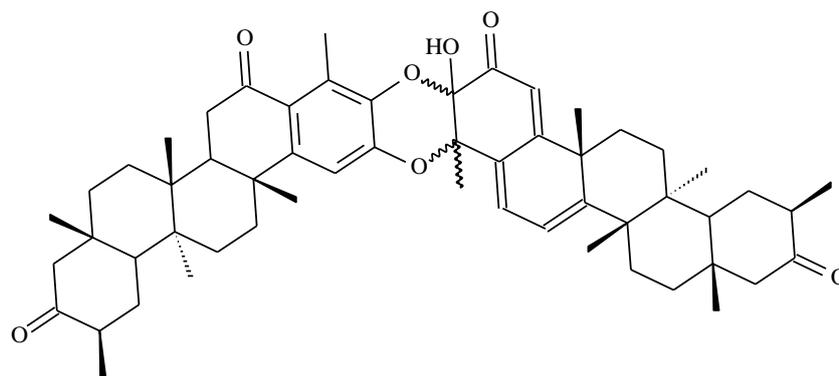
13 pristimerina



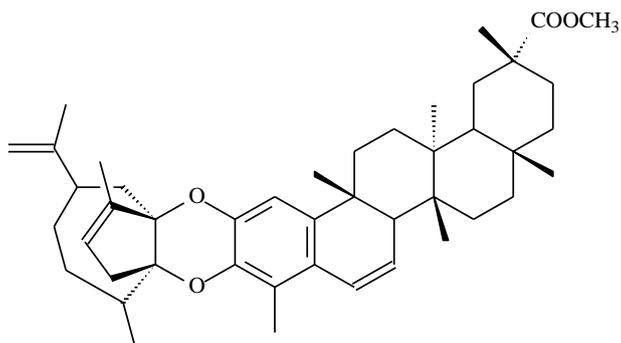
14 netzahualcoiona



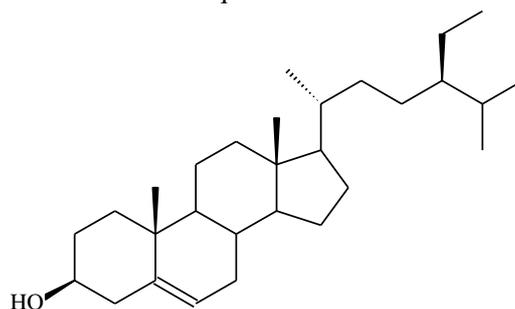
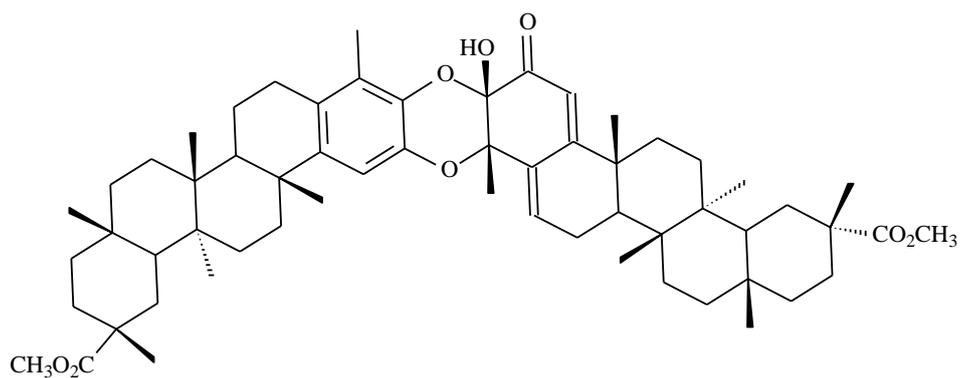
15 6-oxopristimerol



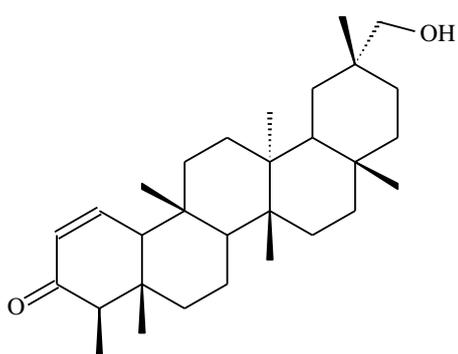
16 diidroxuxuarina



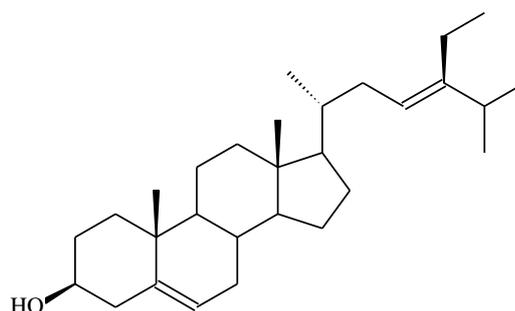
17 queiloclina C

18 β -sitosterol

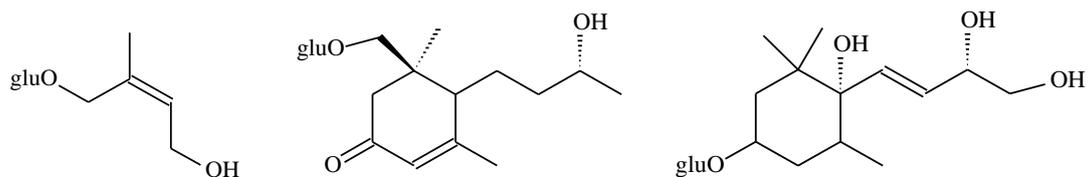
19 diidroscutionina



20 ilicifolina



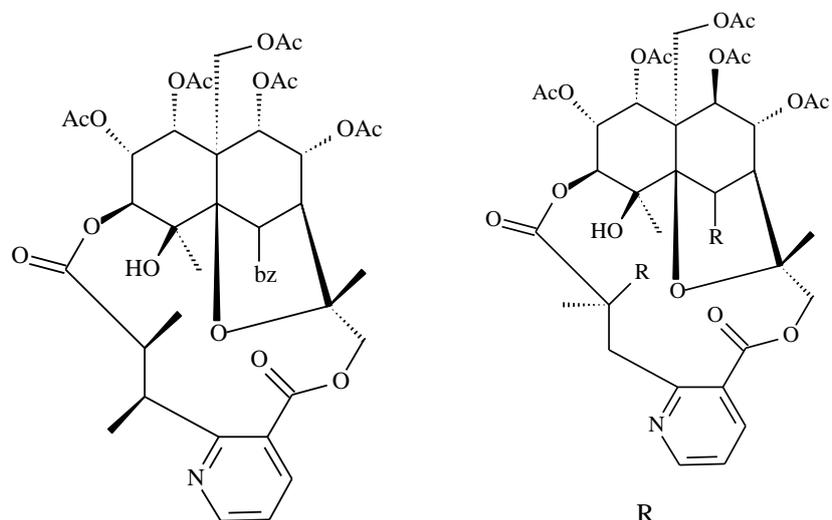
21 estigmasterol



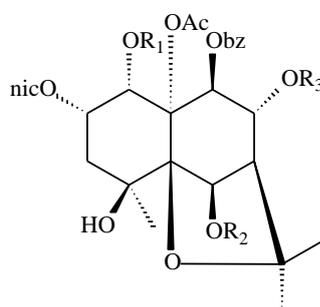
22 ilicifolinosídeo A

23 ilicifolinosídeo B

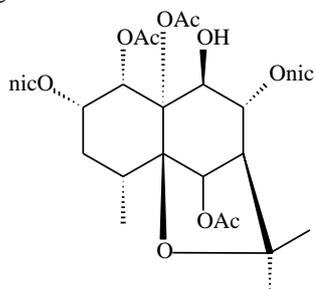
24 ilicifolinosídeo C



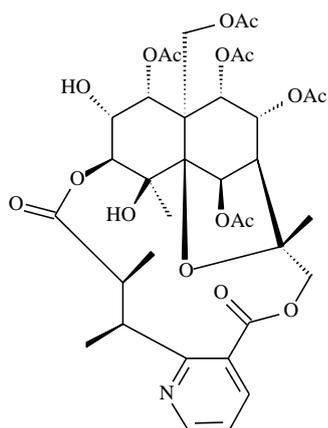
25 cangorinina EI

R
26a bz cangorinina WI
26b nic cangorinina WII

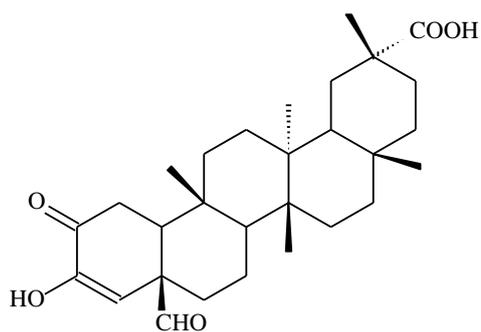
	R1	R2	R3		R1	R2	R3		
27a	Ac	nic	nic	cangorina A	27f	nic	H	bz	cangorina F
27b	nic	bz	nic	cangorina B	27g	nic	nic	nic	cangorina G
27c	Ac	bz	nic	cangorina C	27h	nic	nic	Ac	cangorina H
27d	Ac	Ac	nic	cangorina D	27i	Ac	bz	nic	cangorina I
27e	nic	nic	bz	cangorina E					



28 cangorina J

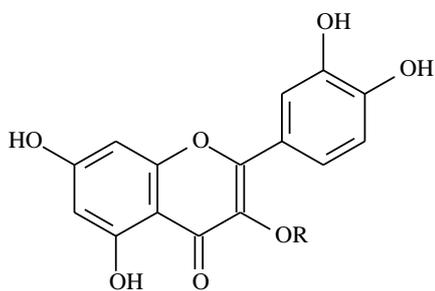


29 maiteína

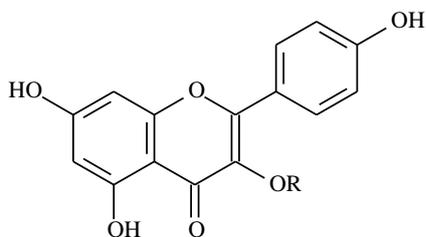


30 cangoronina

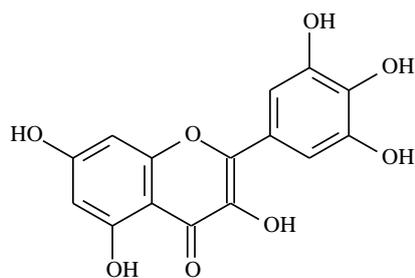
Compostos fenólicos: quercetina (**33a**), quercitrina (**33b**), isoquercitrina (**33c**), rutina (**33d**), hiperosídeo (hiperina) (**33e**), trifolina (**33f**), kaempferol (**34a**), kaempferol-3-O- α -L-rhamnopiranosil (1-6)-O-[α -L-arabinopiranosil (1-3)-O-R-L-rhamnopiranosil (1-2)]-O- β -D-galactopiranosídeo (**34b**), mauritanina (**34c**) (98), miricetina (**35**) (99-101). afzelequina (**36a**) epiafzelequina (**36b**), catequina (**37a**), epicatequina (**37b**), galocatequina (**38a**), epigalocatequina (**38b**) e outras pro-antocianidinas (102). Ácidos clorogênicos (103). Mauritanina, trifolina e os flavonóides P1A, P1B, P13A e P13B (63).



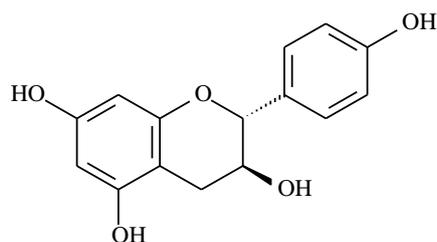
	R	
33a	H	quercetina
33b	ram	quercitrina
33c	gli	isoquercitrina
33d	ram-gli	rutina
33e	gal	hiperosídeo
33f	ram-(ram)-gal	trifolina



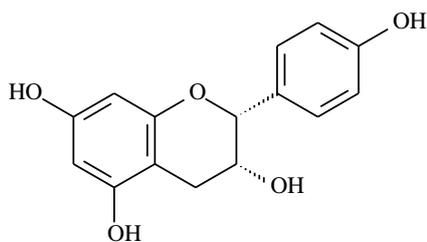
	R	
34a	H	kaempferol
34b	ram-ara-ram-gal	
34c	ram-(ram)-gal	mauritanina



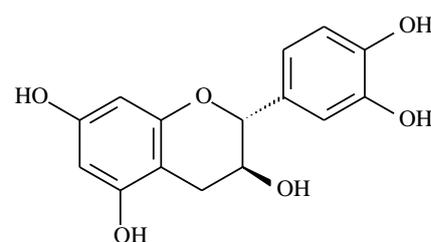
35 miricetina



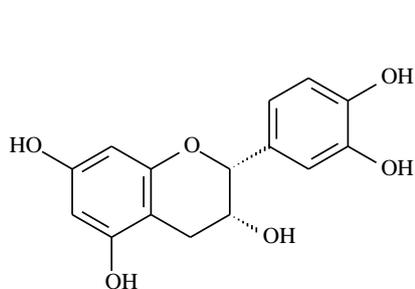
36a afzelequina



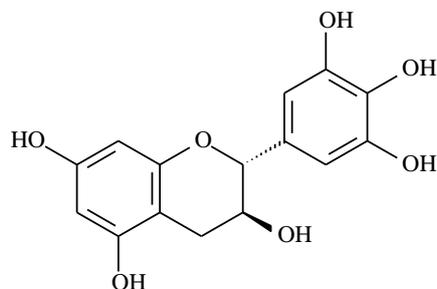
36b epi-afzelequina



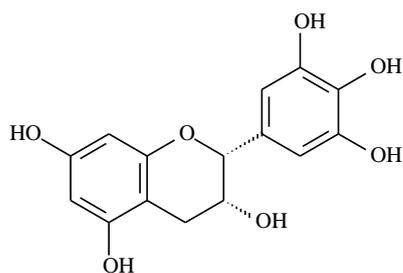
37a catequina



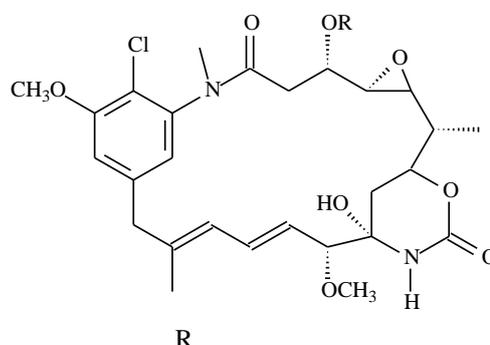
37b epi-catequina



38a galocatequina



38b epi-galocatequina



- R
- | | | |
|-----|--|--------------|
| 39a | COCH(CH ₃)N(CH ₃)COCH ₃ | maitensine |
| 39b | COCH(CH ₃)N(CH ₃)COCH ₂ CH ₃ | maitamprina |
| 39c | COCH(CH ₃)N(CH ₃)COCH ₂ (CH ₃) ₂ | maitambutina |

Taninos catéquicos, consistindo de di, tri, tetra, penta, hexa e heptâmeros; leucoantocianidina (100, 102).

Outros glicosídeos: galactosamina consistindo de arabinose, galactose, ácido galacturônico e ramnose, numa razão molar de 69:20:6:5 (104); um polissacarídeo consistindo de arabinose, galactose, ácido galacturônico, 4-O-metil-ácido glicurônico, ramnose e glicose numa razão molar de 42:41:6:5:4:2, arabinogalactana tipo II (105); heteroxilana ácida (xilose,

galactose, glicose, e 4-O-metil-ácido glicurônico em uma razão molar 76:6:9:9) (45), derivado tetraglicosilado de canferol e galactitol (82).

Glicolípideos: monogalactosildiacilgliceróis, digalactosildiacilgliceróis, trigalactosildiglicerol, tetragalactosildiacilglicerol e sulfoquinovosildiacilglicerol (106).

Maitansinóides como a maitansina (**39a**), maitanprina (**39b**) e maitanbutina (**39c**) (107).

2. Majoritários ou ativos

Taninos totais (10); catequina (**37a**) e epicatequina (**37b**) (108); friedelan-3-ol (**2**) e friedelina (**1**) (34-35).

viii. Outras considerações relacionadas ao controle da qualidade

Possíveis parâmetros a serem utilizados no controle da qualidade: espécies arbóreas perenifólias apresentam uma ampla variação sazonal nos teores de elementos químicos, que também estão relacionados a teores no solo, idade da planta e nível de luminosidade. Um estudo avaliou os teores e percentagens de elementos químicos hidrossolúveis em folhas coletadas em diferentes comunidades arbóreas nativas em diferentes ambientes, luminosidades e solo no Paraná. A fração solúvel em água, em relação ao conteúdo total, apresentou a seguinte concentração de sais: K>Mg>Zn>Si>Mn>Ca>Cu>Al. Essas concentrações poderiam ser estudadas em outras amostras, constituindo-se numa alternativa ao controle de qualidade da espécie, além de demonstrar o teor de minerais disponíveis em produtos obtidos da espécie (55).

b. Principais derivados utilizados

Não há monografia nas farmacopeias oficiais para derivados de *M. officinalis*, assim, são empregados os métodos e especificações estabelecidos para a droga vegetal disponíveis na FB ou métodos e especificações existentes para derivados na literatura científica.

Abaixo, alguns estudos realizados com derivados vegetais:

A parte da *M. officinalis* mais utilizada são as folhas, mas também se encontram estudos realizados com a casca da raiz (80, 109). O derivado mais utilizado é o extrato aquoso, obtido por infusão, conhecido popularmente como abafado, através da extração da folha seca e rasurada em água quente, utilizando usualmente 3 g de planta seca para 150 mL de água (97). Também são utilizados os extratos aquosos liofilizados (110). Contudo, estudos têm sido realizados com vários métodos de extração e solventes diversos (etanol, hexano, acetato de etila, diclorometano, etc.).

Mossi e colaboradores (2004), avaliaram a influência de diferentes parâmetros na extração supercrítica: tamanho de partícula da droga vegetal (35–200 mesh), a razão de fluxo de massa de CO₂ (1–3 g/min), temperatura (20–50 °C), pressão (100–250 bar) e tempo de extração e observaram que a granulometria da droga vegetal ou o fluxo de CO₂ não interferem na extração. O rendimento foi diretamente proporcional à pressão, quando os outros

parâmetros foram mantidos constantes. O aumento da temperatura ou o aumento da densidade do solvente influenciou o teor dos marcadores utilizados no controle do experimento (fitol, esqualeno, vitamina E, estigmasterol (**21**), friedelan-3-ol (**2**), friedelina (**1**), ácido dodecanóico e acetato de geranila) (**18**).

A comparação do conteúdo total de taninos (pelo método de Folin-Denis modificado) e composição (por CCD) entre extratos aquosos obtidos por infusão (rendimento de 2,4% p/p), após secagem por nebulização (*spray drier*) (contendo ou não 20% de SiO₂ – aerosil) ou liofilização, mostrou que ocorre pequena diferença entre o extrato nebulizado contendo aerosil e o liofilizado (0,0206 mg e 0,0245 mg de taninos totais, respectivamente), porém, maior em relação ao extrato nebulizado sem aerosil (0,0178 mg). Não houve diferença no perfil cromatográfico dos extratos obtido por CCD (**111**). Esteiras de secagem são outra alternativa para a secagem de extratos aquosos e hidroetanólicos (**112**).

Oliveira e Petrovick (2010) discutiram sobre a predominância de produtos secos oriundos de vegetais como constituintes de medicamentos fitoterápicos e da técnica de secagem por nebulização como passo tecnológico da obtenção dos mesmos e afirmaram que as deficiências reológicas e compressionais de produtos secos por essa técnica podem ser contornadas pela sua granulação. Observaram ainda que a adição de 10% e 20% de dióxido de silício coloidal em relação ao teor de sólidos na solução extrativa de *M. officinalis* promove uma redução significativa na higroscopia dos produtos secos, não ocorrendo formação de aglomerados (**113**).

c. **PRODUTOS FINAIS**

i. **Forma farmacêutica**

Os estudos disponíveis avaliaram a melhor forma de obter derivados vegetais na forma sólida, provavelmente por possuírem melhores características de estabilidade química, físico-química e microbiológica, mais fácil padronização, maior concentração de compostos ativos e mais elevada capacidade de transformação em diferentes tipos de formas farmacêuticas sólidas (**113**). Extratos de *M. officinalis*, como a maioria dos extratos vegetais, não apresentam características tecnologicamente adequadas para obtenção de comprimidos por compressão direta, mesmo com a adição de diferentes adjuvantes. Porém, a compressão direta de extratos secos nebulizados pode ser utilizada para obtenção de produtos intermediários compactos para posterior utilização como granulados por via seca. Os adjuvantes influenciam na produção dos compactos, sendo que os contendo celulose microcristalina, estearato de magnésio e croscarmelose são os mais adequados por ajudar na friabilidade, originando produtos com tempos adequados de desintegração (**114**).

Para obtenção de produtos de *M. officinalis*, a granulação seca parece ser a técnica mais adequada, devido à higroscopia do extrato. Comprimidos produzidos por compressão direta dos granulados apresentaram menor força de compressão do que aqueles que não passaram pelo processo de granulação. O extrato sem a compactação sofre deformação plástica com tendência a baixo rearranjo num estágio inicial de compressão. Já os granulados

mostraram um intenso rearranjo como consequência da fragmentação e religação. Porém, com uma força de compactação mais forte, os granulados mostraram deformação plástica. As duas técnicas de granulação e a força de compactação em rolo reduzem a deformação plástica. Os comprimidos com altas doses de granulados mostraram uma grande dependência entre a força de esmagamento e o grau de densificação dos grânulos (115).

Um estudo avaliou a influência da força e velocidade de compressão sobre comprimidos com alta concentração de extrato seco de *M. officinalis* obtido por nebulização. Os comprimidos foram produzidos por compressão direta, empregando celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio como adjuvantes. As influências da força e da velocidade de compressão sobre as propriedades de dureza, tempo de desintegração e friabilidade foram avaliadas através de metodologia de superfície de resposta. Modelos matemáticos foram ajustados aos dados experimentais e validados. Enquanto as propriedades mecânicas dos comprimidos, tais como dureza e friabilidade, foram sensíveis apenas à força aplicada, o tempo de desintegração foi influenciado por ambas variáveis independentes. As condições selecionadas para preparação dos comprimidos foram 8 kN para força de compressão e 32 rpm para velocidade da máquina de comprimir. Sob estas condições, os comprimidos obtidos apresentam friabilidade, tempo de desintegração máximo e dureza apropriados (116).

ii. Testes específicos para a forma farmacêutica

Não há monografias nas farmacopeias oficiais sobre formas farmacêuticas contendo espinheira-santa e não foram encontrados, na literatura pesquisada, testes específicos de controle da qualidade de formas farmacêuticas contendo essa droga vegetal. Assim, devem ser realizados os testes gerais para produtos finais constantes da FB, como determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, uniformidade de doses unitárias, pH, densidade, determinação de volume e teste de gotejamento (10).

Para os requisitos de pureza, prospecção fitoquímica e testes de identificação, como não há monografia específica para produtos finais de *M. officinalis* nas farmacopeias oficiais, devem ser empregados os métodos e especificações estabelecidas para a droga vegetal disponíveis na FB ou métodos e especificações existentes para produtos finais na literatura científica.

iii. Testes de quantificação

Marino e colaboradores (2009) propuseram um método espectrofotométrico para determinação do teor de polifenóis em extratos aquosos de plantas medicinais, incluindo *M. officinalis*, com base na redução de Cu (II) a Cu (I) pelos polifenóis, na presença de ácido bicinconínico (BCA) em meio tamponado (acetato de amônia, pH 7,0) com a formação de complexos Cu (I)/BCA (117).

Soares e colaboradores (2004) propuseram a determinação de teor de catequina (**37a**) e epicatequina (**37b**) por CLAE em fase reversa utilizando como amostra um extrato aquoso de

folhas de *M. officinalis* (108) com as seguintes condições de análise: Coluna: C₁₈; eluente: solução acetonitrila:água:ácido acético na proporção 50:49:1 v/v); detecção: UV a 280 nm. Observar o tempo de retenção na co-eluição da amostra com substâncias de referência. O pico de identificação foi baseado no tempo de retenção e por co-cromatografia com substâncias de referência. Os coeficientes de correlação (r^2) para os picos de catequina (**37a**) e epicatequina (**37b**) das soluções-padrão obtidos foram de 0,9996 e 0,9999 respectivamente; da solução amostra: 0,9981 e 0,9982, respectivamente. O método apresentou boa repetibilidade (RSD <1,5%), reprodutibilidade (RSD <5%) e boa acurácia para os picos de catequina e epicatequina (101,4%, RSD = 1,18% e 100,6%, RSD = 2,07%, respectivamente) (108).

iv. Outras considerações relacionadas ao controle de qualidade

A radiação gama pode ser utilizada para a eliminação de contaminantes microbiológicos em fitoterápicos produzidos com *M. officinalis*. Extratos líquidos comerciais foram irradiados e avaliados quanto à diminuição da carga microbiana e possíveis alterações no perfil cromatográfico. As bactérias testadas foram *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Salmonella* sp. A utilização de radiação correspondente a 1 kGy foi suficiente para a eliminação de todos os microorganismos avaliados sem promover alterações fisicoquímicas importantes detectáveis (118).

5. INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

a. Informação de usos populares

Os primeiros registros do uso medicinal de *M. officinalis* são da década de 1920 (118). Essa espécie tem sido utilizada no tratamento de doenças gastrointestinais, como gastrite e úlcera (17, 82, 90, 119-122), dispepsia (80, 122), indigestão, (6, 109), flatulência (40) e no tratamento de distúrbios hepáticos (123). É utilizada ainda como analgésica, antiinflamatória (90), antiespasmódica, contraceptiva, diurética, cicatrizante (17) e no tratamento de câncer de pele (6). Há relatos de utilização no tratamento de tumores, como contraceptivo, antiasmático e antisséptico (123).

Na região da Mata Atlântica, a infusão das folhas é usada contra "dor de barriga", do "ciático", dores nas costas, e como cicatrizante (4, 8).

M. officinalis é utilizada como contraceptivo e emenagoga no Paraguai e como abortiva e emenagoga no norte da Argentina (124). Recentemente tem sido utilizada em outros países fora da América do Sul, como nos Estados Unidos, onde o extrato das folhas é usado em úlceras, para restaurar a flora intestinal e inibir bactérias patogênicas, como laxativo, para regular a produção de ácido clorídrico no estômago e nas desordens nervosas (125).

b. Se pode fazer parte da notificação de drogas vegetais, preencher o quadro:

M. officinalis faz parte da notificação de drogas vegetais, conforme demonstrado no quadro 18 (19).

Quadro 18 – Características de *Maytenus officinalis* no Anexo da RDC 10/2010

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via	Uso	Alegações	Contra indicações	Efeitos adversos	Embalagem
<i>M. officinalis</i>	Espinheira-santa	Folhas	Infusão: 1-2 g (1-2 col chá) em 150 mL (xic chá)	Utilizar 1 xic chá de 3 a 4 x ao dia	Oral	A	Dispepsia (distúrbios da digestão), azia e gastrite. Coadjuvante no tratamento episódico de prevenção de úlcera em uso de antiinflamatórios não esteroidais	Não deve ser utilizado por crianças menores de 6 anos. Não utilizar em grávidas até o terceiro mês de gestação, lactantes, pois promove a redução do leite	O uso pode provocar secura e gosto estranho na boca, náuseas	---

g: grama; mL: mililitro; xic; xícara; x: vezes; A: adulto

O tratamento de sintomatologias relacionadas com gastrite e úlceras gástricas com plantas medicinais é bastante comum na medicina tradicional mundial. Importantes questões relacionadas com essa utilização são a quantidade necessária de planta utilizada, a parte da planta utilizada, a forma tradicional de preparação (infusão, decocção, maceração, etc), a concentração (razão planta/solvente), e a frequência e duração do tratamento. Infelizmente, esta informação básica é frequentemente ausente nos estudos etnofarmacológicos (126).

Os estudos com a *M. officinalis* têm sido realizados utilizando principalmente as folhas, provavelmente por ser a parte da planta que normalmente é utilizada pela população, na forma de infusões, ou pela indústria farmacêutica para elaboração de medicamentos. Porém, alguns estudos foram feitos com a raiz, por existirem relatos do uso desta parte da planta para o tratamento de doenças (11).

Alguns estudos avaliam extratos obtidos de associações de *M. officinalis* e *M. aquifolium* ou as usam indistintamente como espinheira-santa (127-128). A legislação brasileira não permite a apresentação de estudos para o registro de fitoterápicos dessa forma, com dados que não se refiram exclusivamente à *M. officinalis* ou *M. aquifolium*, porém, como demonstrado nos dados anteriormente citados nesse trabalho, há grande similaridade de composição química e ações farmacológicas entre essas espécies (127-130). Assim, deve ser considerada a possibilidade de uso indistinto das duas espécies no registro de medicamentos fitoterápicos e na notificação de drogas vegetais na Anvisa.

Nesse levantamento, diversos estudos pré-clínicos e clínicos foram encontrados com extratos de *M. officinalis*. Os estudos a serem realizados com a *M. officinalis* devem seguir as normas vigentes e ser realizados com derivados específicos, com marcadores determinados e dosados que possam garantir a qualidade e constância da atividade do derivado testado.

Isso ocorre em poucos dos estudos avaliados, os quais se concentram, em grande parte, nas etapas de farmacologia pré-clínica. Também se observa uma diversidade de tipos de extratos testados, nem sempre seguindo a utilização de uso popular. A maioria dos estudos pré-clínicos utiliza a via oral (VO), mas também foram feitos através da via Intraperitoneal (IP), com resultados positivos, mostrando que os efeitos obtidos com a administração de *M. officinalis* podem ser sistêmicos o que aumenta ainda mais o interesse na espécie (131).

M. officinalis é a única espécie brasileira relatada com presença de maitansinóides (substâncias com atividade antitumoral), ansamicinas citotóxicas, como a maitansina (**39a**), maitamprina (**39b**) e maitanbutina (**39c**) (107). Contudo, ainda há controvérsias se essas substâncias ocorrem em *M. officinalis* oriunda do metabolismo da planta ou se pertencem ao metabolismo do fungo *Penicillium avellanum* que parasita a planta (28). Há também controvérsia quanto à toxicidade devido à presença de maitansina (**39a**) e ansamacrólídeos nas infusões da espécie; para alguns autores, sua concentração seria baixa, não resultando em efeitos adversos quando administrado diariamente em doses usuais (47). Mais estudos precisam ser realizados quanto a essas substâncias para que seja confirmada a segurança de uso da espécie.

c. Informações sobre ensaios pré-clínicos

1. Toxicológicos

1. Estudos de toxicidade aguda, incluindo DL₅₀

Três estudos de toxicologia pré-clínica aguda foram encontrados na literatura pesquisada. Dois foram realizados com abafados liofilizados utilizando tanto *M. officinalis* como *M. aquifolium* e um com um extrato liofilizado do qual não são dadas maiores informações, por ser objeto de patente de uma indústria farmacêutica. Os estudos apontam aparente atoxicidade do extrato, mesmo em doses bem mais altas do que as utilizadas pelo homem. Os dois primeiros estudos testaram doses progressivas a partir da usualmente utilizada pelo homem, tentando a extração mais próxima possível da usual.

O problema dos estudos avaliados é que o único que se refere apenas à utilização de extratos de *M. officinalis*, não informa maiores detalhes da obtenção do extrato, não sendo possível avaliá-lo em detalhes. Assim, não se conseguiu nesse levantamento uma boa informação específica sobre toxicidade aguda de *M. officinalis*, embora em associação com *M. aquifolium*, não se observou sinais de toxicidade.

Três estudos foram encontrados sobre toxicidade de doses repetidas, sendo que dois utilizaram exclusivamente *M. officinalis* e outro *M. officinalis* e *M. aquifolium* em iguais proporções. O primeiro estudo que avaliou apenas *M. officinalis* utilizou doses até 360 vezes maior que a humana, por até três meses, não encontrando efeitos tóxicos potenciais. No estudo com a associação, em dosagens também de até 360 vezes a utilizada pelo homem, não foram encontrados efeitos tóxicos, sugerindo segurança de uso dos extratos testados em animais por maior período de tempo.

O terceiro estudo realizado por Tabach e colaboradores, 2001, com um extrato padronizado, objeto de patente, faz parte de uma avaliação que abrangeu toxicidade aguda, crônica e reprodutiva, além de farmacologia pré-clínica, sendo citado em quatro partes desse trabalho. Não são dadas maiores informações sobre o extrato, mas sabe-se que é um produto comercial, objeto de patente por uma empresa que não demonstrou efeitos tóxicos em todos os testes realizados, além de proteger contra as úlceras gástricas e aumentar o volume e pH do suco gástrico nos animais testados (132).

Quadro 19 - Estudos de toxicidade aguda relatados na literatura de extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/Posologia	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folha (quatro amostras, sendo que uma delas pode ser de <i>M. aquifolium</i>)	Abafado: 3 g de folha / 150 mL de água (igual a 3,4 mg de resíduo). Calcula-se a C1 referente a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos. Liofilizado: C10 e múltiplos	Não informada	Doses de C600 a 1600 para DL ₅₀ (que correspondem a 5,4 – 10,8 g/Kg). Para outros testes: camundongos: C1= 2 mL/Kg e múltiplos; ratos: C1 = 0,2 mL/Kg na C10 e múltiplos	Toxicologia aguda. Atividade anticonvulsivante (convulsão induzida por eletrochoque transcorneal e por pentilenotetrazol), neuroléptica (bloqueio da estereotipia induzida por apomorfina). Atividade analgésica (placa quente e <i>writhing</i> pelo ácido acético). Testes de coordenação motora, atividade locomotora, potenciação do sono induzido por pentobarbital e determinação da DL ₅₀	Camundongos e ratos, machos, VO e IP	Os abafados e liofilizados se mostraram desprovidos de efeitos tóxicos quando administrados agudamente por VO e não apresentaram efeito depressor sobre o SNC. Doses de até 400 vezes a usada pelo homem não produziram efeito tóxico em camundongos. A administração não foi letal até sete dias de observação. Não foi detectada alteração nos outros testes realizados com os abafados e liofilizados	(133)
Folhas de <i>M. officinalis</i> e <i>M. aquifolium</i> em partes iguais	Abafado: 3 g de folha / 150 mL de água (igual a 3,4 mg de resíduo). Calcula-se a C1 referente a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos. Liofilizado: C10 e múltiplos	Não informada	Doses de 680 a 2720 mg/kg, VO, e 6 a 1360 mg/kg, IP, e ainda doses de 2720 a 10880 mg/kg para determinação da DL ₅₀	Avaliação do estado geral. Atividade depressora, hipnótica, anticonvulsivante e analgésica. Determinação de DL ₅₀	Camundongo, VO e IP	As diferentes concentrações testadas não apresentaram efeitos tóxicos, mesmo com doses equivalentes a 400 vezes a humana. DL ₅₀ > 1,09 g/Kg. Efeito depressor e hipnótico foi observado apenas após administração IP	(127)
Folhas de <i>M. officinalis</i>	Extrato aquoso seco por aspersão a partir de uma solução extrativa aquosa contendo 20% de dióxido de silício altamente disperso	Não informada	Doses de até 10880 mg/kg	Toxicologia pré-clínica aguda	Ratos	Os extratos não apresentaram atividade neurotóxica e não potencializaram o tempo de sono induzido por barbitúricos, não alteraram o peso, nem parâmetros bioquímicos séricos e hematológicos. A DL ₅₀ , não foi calculada pois não apresentou índice significativo de letalidade quando comparados ao grupo controle	(132)

g: grama; mL: mililitro; Kg: quilo; VO: via oral; IP: intraperitoneal; DL₅₀: Dose letal 50; C: concentração.

2. Toxicidade subcrônica e/ou crônica

Quadro 20 - Estudos de toxicidade subcrônica e/ou crônica de extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/Posologia	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas de <i>M. officinalis</i>	Abafado: 3 g/ 150 mL de água, (3,4 mg de resíduo). Calcula-se a C1 correspondendo a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos. Liofilizado: C10 e múltiplos	Não informada	Doses até 360 vezes maiores do que a usada pelo homem	Toxicologia subcrônica: administração diária, por 2 a 3 meses, em três modelos: administração diária por 2 a 3 meses para ratos e camundongos; administração prolongada por gavagem em ratos (C20 e C40); e ingestão voluntária prolongada por ratos e camundongos (C5)	Rato e camundongo, VO	Não houve alterações de peso, comportamento, temperatura, parâmetros bioquímicos séricos e hematológicos nos animais testados, sugerindo atoxicidade do extrato	(134)
Folhas de <i>M. officinalis</i> e <i>M. aquifolium</i> em iguais partes	Abafado: 3 g/ 150 mL de água (igual a 3,4 mg de resíduo). Calcula-se a C1 correspondendo a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos	Não informada	1) Ratos: doses de 136 ou 272 mg/kg (24-40 vezes a humana) por 2 meses (uma dose diária). 2) Ratos e camundongos tinham livre acesso a uma solução com concentração de 17 e 3,4 mg/kg, respectivamente; 3) como único líquido disponível por 3 meses (cerca de 360 vezes maior que a dose humana)	Toxicologia subcrônica: avaliação geral, temperatura, glicemia, ingestão de líquidos, e ganho de peso. Rota-rod, avaliação hematológica, bioquímica e patológica	Rato e camundongo, VO	As diferentes concentrações testadas não apresentaram efeitos tóxicos. Não houve mudanças no comportamento dos animais que ganharam peso na mesma medida dos controles. Não foram observadas alterações bioquímicas, hematológicas e patológicas	(127)
Folhas de <i>M. officinalis</i>	Extrato aquoso seco por aspersão a partir de uma solução extrativa aquosa contendo 20% de dióxido de silício altamente disperso	Não informada	Não informada	Toxicidade de doses repetidas	Ratos	Os extratos não apresentaram atividade neurotóxica e não potencializaram o tempo de sono induzido por barbitúricos, não alterou o peso, nem parâmetros bioquímicos séricos e hematológicos	(132)

g: grama; mL: mililitro; Kg: quilo; %: porcentagem; VO: via oral; C: concentração.

Os dados apontam aparente atoxicidade de extratos de *M. officinalis* nos estudos de toxicologia pré-clínica de doses repetidas.

3. Estudos de mutagenicidade e genotoxicidade

A legislação sobre toxicologia pré-clínica de fitoterápicos, RE 90/2004 (135), solicita a realização de estudos de genotoxicidade, quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos, dividindo-se em avaliação *in vitro* da reversão da mutação em bactérias, incluindo ativação metabólica ou de dano a cromossomas de células de mamíferos ou de linfoma de camundongos e/ou (o que não fica claro na legislação, se é um e outro, ou se são excludentes) avaliação *in vivo* do dano em cromossomas em células hematopoiéticas de roedores (teste de micronúcleo).

Os estudos realizados estão englobados dentre os *in vitro* previstos na legislação e não apontam efeitos mutagênicos dos extratos de *M. officinalis*, mas sim, antimutagênico em todos os testes realizados, provavelmente devido aos taninos e fenóis presentes no extrato, que podem proteger contra a oxidação, evitando a criação de radicais de oxigênio, sendo um capturador de radicais livres gerados por oxidação.

Nos testes frente à oxidação por SnCl_2 , o extrato oxidou o íon estanoso, podendo agir como metal quelante, evitando a formação de radicais livres, como captador de radicais livres, protegendo as células de oxidação, ou com compostos oxidantes que podem agir no íons estanoso, reduzindo seu feito letal (136).

4. Irritação cutânea

Não foram encontrados estudos de irritação cutânea na literatura pesquisada.

5. Irritação ocular

Não foram encontrados estudos de irritação ocular na literatura pesquisada.

A falta de estudos nesses três itens anteriores, de avaliação dérmica, justifica-se pela pouca utilização tópica de *M. officinalis*. Há relatos de uso popular no tratamento de câncer de pele (6), porém, não há estudos com formulações tópicas e nem produtos registrados na Anvisa para essa via de administração (137).

a. Sensibilização dérmica

Não foram encontrados estudos de sensibilização dérmica na literatura pesquisada.

Quadro 21 - Estudos de mutagenicidade e genotoxicidade de extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/Posologia	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Infusão das folhas <i>in natura</i>	Não informada	3,5 mg/mL (correspondente a dose usual humana) e 35 mg/mL	Avaliação da mutagenicidade e citotoxicidade no ciclo celular de cromossomos	<i>In vivo</i> : cebola (<i>Allium cepa</i> L.) RTC e Wistar rat bone-marrow cells (BMC)	Não houve efeito citotóxico ou genotóxico. Os autores sugerem que pelos fenóis e taninos pode ter efeito antimutagênico	(138)
Pó, mas não informa de que parte da planta	Infusão com solução de 1,15 mL de NaCl 0,9% para 60,5 mg do pó (\pm 60 mg/mL)	Não informada	33 μ l (5 mg/mL)	Inativação induzida por SnCl ₂ em <i>E. coli</i>	<i>In vitro</i> . Inativação bacteriana (<i>E. coli</i>)	Protegeu contra o efeito do SnCl ₂ possivelmente por suas propriedades redox: podem quelar os íons estanosos, protegendo-os contra a oxidação e evitando a formação de radicais de oxigênio, ser um capturador de radicais livres gerados pela oxidação do SnCl ₂ e/ou ter composto que possam oxidar os íons estanosos, abolindo ou reduzindo os efeitos do SnCl ₂	(125)
Folhas	Extrato aquoso (infusão)	Não informada	Os ensaios foram realizados nas concentrações de 25, 75, 125, 250, 375 e 500 mg/placa de matéria seca	Ensaio <i>Salmonella</i> /microsomo	<i>In vitro</i>	Inibição metabólica. Diminuição na mutagenicidade induzida. Importante papel na proteção do DNA	(139)
Pó seco, não informa de que parte de planta	Infusão: 1 mL de soro fisiológico para 5 mg do material vegetal pulverizado (5 mg/mL)	Não informada	25 mg/mL	Inativação induzida por SnCl ₂ em <i>E. coli</i>	<i>In vitro</i> . Inativação bacteriana (<i>E. coli</i>)	Redução do dano celular por SnCl ₂ . O extrato age como quelante, evitando a formação de radicais livres, como captador de radicais livres, protegendo as células de oxidação, ou com compostos oxidantes que podem agir no íon estanoso, reduzindo seu efeito letal	(136)

g: grama; mL: mililitro; Kg: quilo; μ l: microlitro; %: porcentagem; NaCl: cloreto de sódio; SnCl₂: cloreto estanoso; VO: via oral; C: concentração; RTC: root-tip cells; BMC: rat bone-marrow cells; DNA: ácido desoxirribonucléico; *E. coli*: *Escherichia coli*

6. Estudo de efeitos sobre a reprodução

A RE 90/2005 não prevê a realização de estudos de toxicidade reprodutiva. Isso poderia ser entendido como uma falha, considerando que esses dados são importantes para se avaliar indícios de toxicidade na utilização de fitoterápicos tanto na gravidez, como em adultos na fase reprodutiva (135). Porém, a correlação que existe entre resultados encontrados em roedores e humanos ainda não está bem definida em estudos de toxicidade reprodutiva, principalmente para extratos vegetais. Assim, o mais indicado e prudente, é que seja desaconselhado o uso de extratos vegetais durante a gravidez, principalmente nos três primeiros meses (140).

Há relatos de utilização da *M. officinalis* como contraceptivo, emenagogo e abortivo (124), o que pode indicar um possível efeito sobre a reprodução. Nesse sentido, cinco estudos foram encontrados avaliando a toxicidade reprodutiva da espécie. O primeiro estudo citado foi realizado em camundongos fêmeas, utilizando doses de até 1000 mg/kg/dia, o que equivaleria a doses de cerca de 100 vezes a utilizada pelo homem (esse dado não é informado no artigo, foi extrapolado das doses utilizadas nos outros estudos avaliados), encontrou alteração na fase de pré-implantação, sugerindo o risco de usar o extrato nas fases iniciais da gravidez (140). Quando utilizado em camundongos machos, em doses de até 800 mg/kg/dia, por 30 dias, promoveu pequenas alterações microscópicas nas células embrionárias e ultraestruturais em células de Sertoli e espermátides iniciais nos animais tratados na maior dose. Mesmo com essas mudanças estruturais, o extrato não impediu a espermatogênese (124).

Os outros estudos avaliados mostraram que não houve mudanças significativas que possam indicar toxicidade reprodutiva com a utilização de extratos obtidos de folhas de *M. officinalis*, mesmo em doses de 1088 mg/kg/dia e em associação com folhas de *M. aquifolium*. Deve-se, no entanto, atentar para o risco da utilização desses extratos nas fases iniciais da gravidez.

Quadro 22 - Estudos do efeito sobre a reprodução de extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/Posologia	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Hidroalcoólico liofilizado (rendimento = 32 %)	Não informada	1000 mg/kg/dia	Administração no período de pré-implantação, implantação e pós-implantação	Camundongo, fêmea, VO, entre o 1º e 3º, 4º e 6º e o 7º e 9º dia de gravidez	A fase da gravidez susceptível ao extrato foi a da pré-implantação. Não houve efeito sobre a implantação ou organogênese. Não apresentou embriotoxicidade e não causou alterações morfológicas da mucosa uterina e ovários. Exibiu atividade estrogênica, que pode ser relacionada às alterações na pré-implantação. O estudo sugere o risco de usar o extrato nas fases iniciais da gravidez	(140)
Folhas	Etanólico (rendimento = 17 %)	Não informada	Doses de 200 mg/kg/dia, IP, por 20 dias, e 800 mg/kg/dia, VO, por 30 dias	Avaliação de características morfológicas por microscopia ótica e eletrônica	Camundongo Swiss, macho, VO e IP	O epitélio germinativo não apresentou diferenças significativas em relação ao controle. Ocorreram algumas células embrionárias esfoliadas imaturas, ocasionalmente morte, e poucos túbulos seminíferos vacuolizados. Gotículas lipídicas maiores foram encontradas nas células de Sertoli e acrossomos inchados ocorreram nas espermátides iniciais nos animais tratados na maior dose. Apesar dessas mudanças estruturais, o extrato não impediu a espermatogênese	(124)
Folhas de 3 origens diferentes	Abafado: 3 g de folha/ 150 mL de água, (igual a 3,4 mg de resíduo). Calcula-se a C1 correspondendo a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos	Não informada	1) C40 e C80 por 30 dias; 2) C80 por 45 dias; 3) C20 e C40, do acasalamento ao parto; 5) C20 e C40 por 60 dias	1) avaliação sobre o ciclo estral; 2) fertilidade e prole de ratas submetidas à administração prévia do abafado antes do cruzamento; 3) fertilidade e prole de ratas submetidas à administração durante a prenhez; 4) comportamento da prole adulta nascida de ratas tratadas durante as prenhas; 5) fertilidade de ratos machos e desenvolvimento da prole nascida destes animais	Rato - administração diária, VO	A administração prévia por 30-45 dias não alterou o número de estros e dias de intervalo entre eles. As fêmeas foram fertilizadas normalmente e tiveram número de filhos iguais ao controle. Quando administrada durante a prenhas, não interferiu em sua evolução. Também não houve diferença nas proles. Não houve lesões teratológicas. Não houve ainda influência sobre a fertilidade de ratos machos nem nas proles resultantes. Os filhotes que nasceram das mães que receberam a droga durante a prenhez não tiveram alterações em relação ao controle, indicando não induzir teratogênese comportamental	(141)

Quadro 22 (conclusão) - Estudos do efeito sobre a reprodução de extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/ Posologia	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas de <i>M. officinalis</i> e <i>M. aquifolium</i> em partes iguais	Abafado: 3 g/ 150 mL de água (3,4 mg de resíduo). Cálculo da C1 correspondendo a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos. Liofilizado: C10 e múltiplos	Não informada	1) Fêmeas: 272 a 544 mg/kg por 45 dias 2) fêmeas: 544 mg/kg por 45 dias 3) 136 ou 272 mg/kg durante toda a gravidez 4) 136 ou 272 mg/kg por 60 dias	1) Avaliação sobre o ciclo estral, 2) administração prévia antes do cruzamento, 3) administração durante a gravidez 4) tratamento de ratos antes do cruzamento	Ratos machos e fêmeas, VO	Não foram observados efeitos potenciais na fertilidade de ratos machos e fêmeas. Nenhum efeito teratogênico potencial. Nenhuma alteração no número de ciclos estrais e no intervalo entre os ciclos, na duração da gravidez ou no número de filhotes por animal. Filhotes tiveram mesmo peso e desenvolvimento comportamental e neurológico até a idade adulta. Não foram detectadas malformações congênitas	(127)
Folhas	Extrato aquoso seco por aspersão a partir de uma solução extrativa aquosa contendo 20 % de dióxido de silício altamente disperso	Não informada	Doses de até 10880 mg/kg	Avaliação do efeito sobre o ciclo estral de ratas, capacidade reprodutiva de ratos e ratas e avaliação do desenvolvimento de filhotes	Rato, Machos e fêmeas	Não alterou o ciclo estral de ratas, não prejudicou a capacidade reprodutiva de machos e fêmeas e os filhotes nascidos de mães que receberam o extrato desenvolveram-se normalmente	(132)

g: grama; mg: miligrama; mL: mililitro; Kg: quilo; %: porcentagem; VO: via oral; IP: intraperitoneal; C: concentração.

ii. Estudos de atividade farmacológica pré-clínica de extratos de espinheira-santa

A maior parte dos estudos com extratos de *M. officinalis* foram realizados na área de farmacologia pré-clínica, já sendo testada a atividade antioxidante, proteção contra úlcera gástrica, parasiticida, efeitos sobre radiofármacos, atividade relaxante sobre músculo liso de traquéia e corpo cavernoso, prevenção da ototoxicidade e inibição do esvaziamento gástrico e mobilidade intestinal.

Nos estudos avaliados foram utilizados, geralmente, extratos aquosos das folhas; porém, também foram utilizados extratos das cascas do caule e raiz, obtidos por meio de diferentes solventes, conforme detalhado no quadro 23. Alguns estudos trazem informações fitoquímicas, como teor de taninos e fenóis totais que auxiliam na padronização dos extratos utilizados.

A atividade antioxidante foi mostrada em cinco estudos, que são complementados pelos já anteriormente apresentados no item de mutagenicidade. Dois foram realizados com extratos etanólicos brutos da casca da raiz, um complementado por frações hidroalcoólica e hexânica. Outro estudo foi realizado com extrato etanólico bruto das folhas e frações: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol. Um quarto estudo foi realizado com o extrato bruto das folhas, frações semipurificadas e três substâncias isoladas. Um quinto estudo foi realizado com extrato diclorometano bruto das cascas de raízes de mudas. Os cinco estudos mostram que o extrato é uma boa fonte de substâncias antioxidantes por seu potencial de captura de radicais, provavelmente promovido pelos polifenóis. O último estudo sugere que os triterpenos quinonametídios também estão envolvidos com a atividade antioxidante.

Devido à larga utilização popular de *M. officinalis* no tratamento de úlceras gástricas, a maior parte dos estudos desenvolvidos encontra-se nessa área. Foram encontrados doze estudos avaliando diferentes extratos em concentrações variáveis nos diversos modelos de indução de úlcera gástrica (indometacina, estresse por imobilização a frio, etanol, aspirina e reserpina), em mucosa de rato, camundongo e sapo, tanto em estudos agudos como crônicos. Todos os estudos avaliaram as folhas, sendo sete exclusivos de *M. officinalis*, um com amostras separadas de *M. officinalis* e *M. aquifolium* (128) e um estudou uma amostra de iguais proporções das duas espécies (129). Um estudo avaliou as substâncias isoladas friedelina (1) e friedelanol (2) não obtendo resultado efetivo, mostrando que o efeito antiulcerogênico não está relacionado com essas substâncias ou que as mesmas podem não estar em concentração suficiente no extrato testado (86).

Os estudos apontam para efeito antiulcerogênico relevante, comparável a cimetidina. Também ocorre significativo aumento no volume de secreção e pH gástrico nos extratos testados em relação ao controle, provavelmente pelos polifenóis presentes, flavonóides e taninos predominantemente nos extratos aquosos (142-143) e esteróides e triterpenos nos extratos acetônicos e acetato de etila (144).

Embora ainda desconhecido, o mecanismo de ação da *M. officinalis* na hiperacidez pode estar relacionado a sua interferência na liberação e efetividade das substâncias secretogogas ácido-base (143). No estudo realizado por Baggio e colaboradores (2007), ocorreu potente redução da hipersecreção gástrica acompanhada por uma redução na liberação de NO₂, sugerindo importante

papel do mecanismo óxido nítrico-dependente. Os autores sugeriram que a inativação da bomba H^+K^+ ATPase e a modulação das interações NO_2 -dependente são os principais mecanismos de ação gastroprotetora (84, 145). Ferreira e colaboradores (2004) afirmaram que a diminuição da secreção basal ocorreu de maneira dose dependente no estudo realizado na mucosa gástricas de sapos, por ação inibitória nos receptores histamínicos H_2 , o que é também balizado pelos estudos que mostram efeito semelhante à cimetidina, conhecido antagonista dos receptores da histamina H_2 (143). Essa ação pode estar relacionada com os taninos condensados do extrato (128, 143). Triterpenos ativos em *Maytenus* sp. (146-147) também são capazes de estimular a produção de fatores de proteção, como muco, ou de manter o nível ótimo de prostaglandinas gástricas na mucosa (148). Flavonóides de *M. officinalis*, incluindo quercetina (**33a**) e catequinas apresentaram efeito antiulcerogênico e/ou inibidor da secreção ácido-gástrica tanto *in vivo* como *in vitro* (145). Ainda, frações contendo tri e tetraglicosídeos flavônicos mauritianina (**34c**) e o derivado tetraglicosilado do kaempferol (**34a**) estariam relacionadas ao efeito gastroprotetor da espécie (82).

Extratos liofilizados teriam um melhor efeito que os nebulizados, devido ao calor aplicado nessa técnica que pode degradar alguns ativos presentes, como os taninos condensados (111).

No estudo realizado por Macaúbas e colaboradores (2008) foi observado um efeito protetor marcadamente pronunciado para o liofilizado administrado intraperitonealmente, o que demonstra que o efeito produzido pela administração do extrato de *M. officinalis* pode ser sistêmico, favorecendo ainda mais seu perfil de utilização. Os autores ainda relataram que o efeito se manteve com extratos obtidos de folhas colhidas há mais de um ano, mostrando estabilidade dos constituintes ativos. Essa manutenção da ação também é informada por Carlini e Braz (1988), que avaliaram extratos obtidos de folhas colhidas há 16 meses (128) e Souza-Formigon e colaboradores (1991), que avaliaram extratos de folhas colhidas há 15 meses (129).

A atividade parasiticida foi avaliada em três estudos, um contra protozoários do gênero *Leishmania* (81), e dois outros contra fungos (149-150). No primeiro caso testado, alguns extratos das raízes mostraram-se efetivos sobre *L. amazonensis* e *L. donovani*, mostrando que mais estudos precisam ser realizados para promover o uso da *M. officinalis* para essa ação. No segundo estudo, extratos obtidos das folhas e caules foram testados contra oito tipos de fungos e 13 tipos de leveduras, porém, apenas o extrato diclorometano do caule foi ativo contra o *T. mentagrophytes*. Já no segundo estudo de atividade antifúngica, Cunico e colaboradores, 2008, mostraram que o extrato etanólico inibiu o crescimento micelial apenas do *Fusarium oxysporum* (10%) e algumas frações o de *Cylindrocladium spathulatum*, além de estimular o crescimento de *Colletotrichum acutatum* (mais de 30%) (150). Esses fungos são fitopatogênicos e o desenvolvimento de extratos que reduzissem seu crescimento seria importante na substituição do uso de agrotóxicos.

A avaliação do efeito do extrato de *M. officinalis* na marcação de hemácias e proteínas plasmáticas frente aos radionuclídeos e seu agente redutor ($SnCl_2$), realizado por Tomografia computadorizada de emissão de pósitrons único (SPECT) pode ser interessante por estar relacionado ao efeito antioxidante do extrato. Nos estudos apresentados nesse levantamento, o extrato reduziu a fixação da radioatividade, apontando a existência de agentes oxidantes. A alteração na radiomarcação ocorre porque os compostos presentes no extrato poderiam quelar íons estanosos

protegendo contra a redução e evitando a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), ou ser um capturador de ROS gerados pela oxidação de SnCl_2 e/ou ter compostos oxidantes que oxidariam os íons estanosos (151).

Estudos de radiomarcção têm sua importância por avaliar o efeito do extrato na alteração de radiofármacos e exames de medicina nuclear. A eficiência da radiomarcção e biodisponibilidade de radiofármacos pode ser alterada por medicamentos sintéticos/fitoterápicos e podem dificultar análises em medicina nuclear. Produtos naturais podem alterar a marcação provavelmente pela presença de compostos com atividade oxidante, oxidando ou quelando SnCl_2 , promovendo mudanças na membrana plasmática ou competindo pelos mesmos sítios de ligação com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. O extrato de *M. officinalis* foi capaz de alterar a captação de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ no fígado, hemácias, proteínas plasmáticas e celulares, em todas as concentrações, nos compartimentos testados, sendo importante, enquanto não se realizam mais testes nesse sentido, que seja descontinuado seu uso antes de realização de estudos de medicina nuclear (152).

A atividade relaxante sobre músculo cardíaco foi obtida com a fração etanólica do extrato metanólico das folhas. Uma fração obtida por partição do sobrenadante entre H_2O e EtOAc mostrou-se ainda mais potente, sendo capaz de relaxar completamente anéis de aorta com endotélio intacto, provavelmente envolvendo produção de NO, ativação de guanilato ciclase e abertura de canais de potássio (91). A atividade relaxante também foi investigada sobre músculo liso do corpo cavernoso de cobaia. Os extratos diclorometano e metanólico das partes aéreas da espécie apresentaram resultados significantes, cerca de 70% de relaxamento em baixas concentrações (153). Esses estudos apontam para mais uma linha de investigação farmacológica para *M. officinalis*, podendo ampliar sua utilização terapêutica. Para tanto, novos estudos devem ser desenvolvidos, ampliando-se a investigação para a área clínica.

Outra atividade testada foi a utilização do extrato aquoso de *M. officinalis* na prevenção da ototoxicidade promovida por cisplatina, porém, o estudo não apresentou efeitos significativos (154).

Por fim, um estudo recente propôs mais uma ação diferenciada para a *M. officinalis*. O estudo testou o efeito de um extrato rico em flavonóides e suas frações bioguiadas na inibição do esvaziamento gástrico e mobilidade intestinal por meio de administração intraperitoneal. O extrato reduziu o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal. Os efeitos observados foram ainda superiores para uma das frações testadas. A ação das substâncias avaliadas estaria relacionada com efeitos muscarínicos, mostrando potencial uso no tratamento de distúrbios da mobilidade gastrointestinal, como, por exemplo, em diarreias (120).

Quadro 23 - Estudos de atividade farmacológica pré-clínica de extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/Posologia	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Atividade antioxidante							
Casca da raiz	Extrato etanólico bruto	Não informada	ABTS: CI = 2.0±0.07 µg/mL. HOCl: CI = 1.9±0.2 µg/mL	Atividade antioxidante (captura de ABTS e HOCl)	<i>In vitro</i>	Boa fonte de antioxidantes por seu potencial de captura de radicais	(80)
Casca da raiz	200 g do pó (35 g do extrato etanólico bruto, 29,6 g da fração hidroalcoólica e 1,86 g da fração hexânica)	Não informada	Variável de acordo com o teste realizado	Atividade antioxidante anti-radicalar comparada com trolox e ácido úrico por sua habilidade de capturar DPPH [•] , ABTS ^{•+} , O ₂ ^{•-} , HOCl e NO	<i>In vitro</i>	A fração hidroalcoólica teve maior efeito que a hexânica. Extrato bruto e a fração hidroalcoólica: atividade antioxidante contra todos os radicais testados, inibiram a oxidação de guaiacol catalizada por peroxidases ou por seu grupo prostético. O efeito foi concentração-dependente	(109)
Folhas	Extrato bruto (EB) (500 g de folhas=127 g de extrato), frações semipurificadas (aquosa (FA) e acetato de etila (FAE)) e substâncias isoladas: epicatequina (37b), epigallocatequina (38b), catequina (37a), procianidina B1 e procianidina B2	Polifenóis totais: EB: 26,24 ± 0,48; FA: 12,85 ± 0,65; FAE: 78,12 ± 1,84	DPPH: extratos e frações: 0,1; 0,02; 0,01; 0,005 e 0,0025 mg/mL; substâncias isoladas: 10; 5; 2,5; 1,25 e 0,625 µM. Fosfomolibdênio: 0,3 mL com concentração de 200 µg/mL	Atividade antioxidante: radical DPPH (todos) e formação do complexo fosfomolibdênio (só os extratos e frações)	<i>In vitro</i>	FAE apresentou maior atividade que trolox e ácido ascórbico em ambos os testes. As substâncias isoladas com maior número de radicais OH apresentaram maior atividade, também influenciada pela estereoquímica dos compostos. A atividade antioxidante foi diretamente proporcional ao teor de polifenóis totais	(155)
Folha	Extrato bruto (5 g de folhas maceradas em 150 mL de álcool a 70% por 72 h) e frações: hexano,	Informa que foram calculados os teores extrativos, mas não diz qual o	1000 µg/mL para extratos brutos. Os extratos que tiveram atividade significativa no teste preliminar foram avaliados em detalhes (dose dependência) em diferentes	Atividade antioxidante por meio do radical DPPH. É considerado um método válido e fácil para avaliação da atividade sequestradora dos antioxidantes, uma vez que o radical é estável e não	<i>In vitro</i>	O extrato hidroalcoólico mostrou intensa atividade antioxidante na concentração 1000 µg/mL, apresentando a inibição de 90,1±1,1%. O extrato fracionado mostrou atividade nos extratos polares: acetato de etila e	(156)

	diclorometano, acetato de etila e metanol: 10 g do pó para 100 mL do solvente	resultado	concentrações a partir de diluições realizadas: 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25 e 15,62 µg/mL	precisa ser gerado, como acontece em outros métodos. Foi feita comparação com quercetina (33a) na concentração de 100 µM		metanol com inibição de 95,4 e 95,7% respectivamente	
Cascas de raízes de mudas	12,9 g/ 0,06 g de extrato bruto diclorometano	Não informado	Não informado	Atividade antioxidante avaliada por voltametria cíclica e detector coulométrico acoplado a CLAE	<i>In vitro</i>	A avaliação do extrato demonstrou que os triterpenos quinonaméticos e compostos fenólicos são os principais responsáveis pela ação antioxidante	(90)
Proteção contra úlcera gástrica							
Folha	Extrato hexânico (HE, 1,9% de rendimento) e acetato de etila (AE, 3,7% de rendimento) em relação às folhas secas	EH: esteróides e triterpenos (friedelan-3-ona e friedelan-3-ol) (2). AE: mostrou uma mistura de taninos condensados e flavonóides	Na avaliação de lesão gástrica, os extratos foram administrados na concentração de 320 mg/kg, VO. Não informa a concentração nos outros testes	Atividade antiinflamatória, antinociceptiva. Proteção contra úlcera gástrica, incluindo citoproteção e cicatrização	Ratos Wistar e camundongo Swiss	Os extratos apresentaram efeito antiinflamatório e antinociceptivo e promoveram redução da lesão gástrica. O efeito antiulcerogênico e cicatrizante foi comparável ao da cimetidina. Houve aumento no volume de secreção e pH gástrico em relação ao controle	(144)
Folhas	Fração rica em flavonóides (rendimento = 1,7 %)	Galactitol (25 %), epicatequina (37b) (3.1 %) e catequina (37a) (2 %) foram identificados como componentes majoritários	1) 3, 10, 30 mg/kg, dose única, para os tratados com álcool e no teste de hipersecreção por ligadura de piloro e duas vezes no teste agudo com indometacina 2) 10, 30 e 100 mg/kg, duas vezes ao dia, por 7 dias, iniciando 7 dias depois da indução da lesão	Indução de úlcera 1) aguda, 2) crônica, com determinação de conteúdo de glutatona e de muco, indução de hipersecreção por ligadura do piloro e determinação de óxido nítrico (NO _x) no suco gástrico	Rato, IP	Proteção contra lesões agudas e crônicas induzidas por etanol e indometacina. Não alterou a quantidade diminuída de glutatona citoprotetora e muco na mucosa gástrica danificada. Redução da hipersecreção gástrica acompanhada por uma redução na liberação de NO ₂ , sugerindo importante papel do mecanismo óxido nítrico dependente. Os dados sugerem que a inativação da bomba H ⁺ K ⁺ ATPase e que a modulação das interações NO ₂ ⁻ dependente são os principais mecanismos de ação gastroprotetora	(145)

Folhas		friedelanol (2) e friedelina (1)	300 mg/kg	Teste de atividade antiulcerogênica promovida por indometacina	Rato	Não houve diminuição na úlcera gástrica quando testado no modelo induzido por indometacina, propondo que friedelan-3b-ol e friedelina não são os princípios responsáveis pela atividade antiulcerogênica	(86)
Folhas secas	Aquoso liofilizado (3 g/ 150 mL de água). Rendimento: 7 a 28 %	Não informada	Não informada	Atividade anti-secretória	Mucosa gástrica isolada de sapo	Diminuiu a secreção ácida basal de maneira dose dependente por antagonizar receptores histamínicos H ₂ . Diminuiu a secreção ácido gástrica induzida por aumento na concentração de histamina. O efeito é provavelmente relacionado à presença de compostos fenólicos (taninos condensados)	(143)
Folhas secas	Extrato aquoso obtido por infusão. 1 g/10 mL de água. Rendimento de 2,4 %. Seguiram-se três modos de secagem: nebulização (contendo 20 % de SiO ₂ (SDP2) ou não (SDP1)) e liofilização (FDE)	Taninos totais. Nas folhas, concentração de 3,11 % g. SDP1: 5,91 % g; SDP2: 5,42 % g; FDE: 8,16 % g;	Todos os animais tratados receberam 20 mg/kg de indometacina subcutânea. O grupo controle recebeu água e o controle positivo recebeu indometacina. Os grupos tratados receberam: SDP1: 300 mg/kg; SDP2: 375 mg/kg; FDE: 300 mg/kg e o grupo A recebeu 75 mg de aerosil	Atividade antiulcerogênica (quantificação de área de lesão gástrica)	Ratos <i>Wistar</i> machos, VO	Houve redução, comparado ao controle negativo, na área de lesão dos grupos tratados com os extratos e cimetidina. FDE promoveu proteção de 73,5% em relação ao controle, SDP1 = 40,1%, SDP2 = 76,7%, A = 80,8 %. O extrato obtido por nebulização apresentou menor efeito do que o por liofilização, provavelmente pelo calor empregado, mesmo que por pouco tempo (apresentou conteúdo em taninos 27% menor). O aerosil também promoveu redução das lesões e não preveniu a perda de taninos	(111)
Folhas	Extrato aquoso bruto seco: 10 g da droga/200 mL de água	Não informada	Não informada	Atividade protetora contra úlcera induzida por administração de álcool absoluto	Ratos machos, VO	O extrato protegeu contra o dano induzido por etanol, provavelmente devido ao efeito dos flavonóides presentes no extrato aquoso	(142)
Folhas de duas amostr	Abafado: 3 g/ 150 mL de água, resultando em 3,4 mg de	Não informada	Concentrações significativamente ativas: C20 do abafado, oral. Liofilizado: C50 VO e IP;	Atividade protetora contra úlcera induzida por administração de aspirina, indometacina, rezerpina ou estresse por imobilização a frio (4	Ratos, VO e IP	Tanto o abafado como o liofilizado, VO e IP, mostraram relevante efeito protetor de úlceras induzidas pelos quatro	(131)

as distintas de <i>M. officinalis</i>	resíduo. Calcula-se a C1 correspondendo a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos. Liofilizado: C10 e múltiplos		C20 VO; C25 IP	°C)		métodos testados. O liofilizado, IP, foi particularmente ativo, demonstrando poder haver um efeito sistêmico. Parte dos experimentos foi realizado com folhas colhidas há mais de um ano, mostrando estabilidade das substâncias ativas	
Folhas de <i>M. officinalis</i> (três amostras) e <i>M. aquifolium</i> (duas amostras)	Abafado: 3 g/ 150 mL de água, resultando em 3,4 mg de resíduo. Calcula-se a C1 correspondendo a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos. Liofilizado: C10 e múltiplos	Dosagem de fenóis totais: 19,4%; taninos gálicos: 0,2% e taninos condensados: 0,0%	Dose testada: múltiplas de C1: 6,8 mg/kg; C12,5: 85 mg/Kg; C25: 170 mg/kg); C50: (340 mg/Kg)	Indução de úlcera por administração de indometacina e estresse por imobilização a frio	Ratos, IP	Apresentou efeito protetor em todas as amostras, dose- dependente, persistente por, no mínimo, 16 meses após a coleta da planta, equiparável aos efeitos de cimetidina e ranitidina. Doses de C20 e C50 reduziram o índice e número de úlcera a menos de 20 % do controle. Os liofilizados produziram marcante aumento da secreção gástrica com conseqüente redução da acidez	(128)
Folhas de <i>M. officinalis</i> e <i>M. aquifolium</i> em iguais concentrações	Abafado: 3 g/ 150 mL de água, (3,4 mg de resíduo). Calcula-se a C1 correspondendo a dose usual humana: 6,8 mg/kg e administram-se seus múltiplos. Liofilizado: C10 e múltiplos	19,4% de fenóis totais, 0,2% de taninos gálicos e 0% de taninos condensados	Doses de 1 a 50 vezes a usual (85, 136, 170, 340 mg/kg) em diferentes esquemas posológicos, administradas em um único dia, ou por 5 dias, ou ainda por um período de até 15 meses nos intervalos: 3, 5, 7 e 15 meses	Proteção contra úlceras induzidas por indometacina e estresse por imobilização em baixa temperatura	Ratos, VO e IP	Os dois tipos de administração (VO e IP) mostraram potente efeito protetor, dose dependente, contra os dois modelos testados. O extrato aumentou o volume e pH do suco gástrico comparável a cimetidina. O extrato mostrou efeito mesmo após 15 meses de armazenamento	(129)
Folhas	Extrato aquoso seco por aspersão a partir de uma solução aquosa contendo 20%	Não informada	Doses de até 10880 mg/kg	Proteção contra úlceras induzidas por estresse por imobilização em baixa temperatura	Ratos	Protegeu contra as úlceras, além de aumentar o pH e volume do suco gástrico	(132)

	de dióxido de silício altamente disperso						
Folhas	Extrato hidroalcoólico com adição de sílica (15,82% em água)	Não informada	140, 280 e 420 mg/kg	Atividade protetora contra úlceras e aumento do pH e volume do suco gástrico por estresse e por imobilização em frio	Rato, IP	Houve significativa redução no índice de ulceração, aumento no volume e pH do suco gástrico para todas as doses administradas	(157)
Folhas	Extrato aquoso liofilizado e frações	O extrato aquoso foi obtido na proporção 3:1. Utilizou 400 g de folha p/ 78 g do extrato com rendimento de 19,5%	140 mg/kg do extrato + frações (14 mg/kg cada)	Efeitos sobre o volume e pH da secreção gástrica	Ratos	As frações contendo tri e tetraglicosídeos flavônicos mauritanina e derivado tetraglicosilado do canferol promoveram aumento significativo sobre o volume e pH gástrico mostrando que essas substâncias estão relacionadas ao efeito gastroprotetor da espécie	(82)
Atividade parasiticida							
Raiz e partes aéreas de espécies de duas regiões do Paraguai	Extrato aquoso e etanólico	Não informada	5 a 100 µg/mL	Atividade leishmanicida contra: <i>Leishmania amazonensis</i> , <i>L. donovani</i> e <i>L. brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	Os extratos das raízes foram ativos contra <i>L. amazonensis</i> . O extrato etanólico da região leste apresentou atividade contra <i>L. donovani</i> e <i>L. amazonensis</i> . O extrato aquoso da região oeste mostrou atividade contra <i>L. amazonensis</i>	(81)
Folhas e caule	Folhas: extrato aquoso (rendimento = 16,7%), diclorometano (3,9%) e etanólico (13%). Caule: Extrato aquoso (31,8%), diclorometano (3,3%) e etanólico (12,1%)	Não informada	Testados nas concentrações de 5 e 10 mg por disco	Atividade antifúngica contra 8 tipos de fungos e 13 de leveduras	<i>In vitro</i> – difusão em placa contra: <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. niger</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cladosporium cladosporioides</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Microsporium gypseum</i> , <i>Penicillium purpurogenum</i> , <i>Saccharomyces</i>	Apenas o extrato diclorometano do caule foi ativo contra o <i>T. mentagrophytes</i> nas duas concentrações testadas	(149)

						<i>cerevisiae</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> var. <i>pinaster</i> , <i>N eurospora crassa</i>	
Folhas	Extrato etanólico	Sem padronização em marcadores	Não informa o rendimento final, mas testou as concentrações 0,2, 0,4 e 0,6 mg/mL	Crescimento de fungos fitopatogênicos 1) por difusão em placa e 2) por bioensaio em cromatografia	<i>In vitro</i> 1) <i>Colletotrichum acutatum</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> 2) <i>Cylindrocladium spathulatum</i>	Inibiu em mais de 10% o crescimento micelial de <i>F. oxysporum</i> nas concentrações avaliadas, estimulou o crescimento de <i>C. acutatum</i> em mais de 30% e algumas frações inibiram o desenvolvimento de <i>C. spathulatum</i>	(150)
Efeito sobre radiofármacos							
Folhas	Solução	Não informada	200 mg/mL	Efeito na marcação de hemácias e proteínas plasmáticas com ^{99m}Tc	<i>In vitro</i>	O extrato reduziu a fixação da radioatividade, sugerindo efeito antioxidante	(158)
Folha	Extrato aquoso obtido com 1 mL de NaCl 0,9% em ebulição adicionado a 0,025 g do pó (0,025 mg/mL)	Não informada	6,25; 12,5; 25; 50; e 100%	Alteração na radiomarcagem de hemácias, biodisponibilidade do radiofármaco pertecnato de sódio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) e sobrevivência de <i>Escherichia coli</i>	<i>In vitro</i> . Hemácias, células hepáticas e <i>E. coli</i>	Alterou a captação de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ no fígado, reduziu a captação de ^{99m}Tc das hemácias, das proteínas plasmáticas e celulares em todas as concentrações nos compartimentos testados. Foi capaz de proteger as células de <i>E. coli</i> contra a ação lesiva de SnCl_2 , além disso, não interferiu na sobrevivência da cultura de <i>E. coli</i>	(152)
Atividade relaxante sobre músculo cardíaco							
Folhas	Fração etanólica do extrato metanólico	Análise por ^{13}C RMN mostrou presença de catequina	Primeira partição: 190–210 $\mu\text{g/mL}$. Segunda: 3.9–4.8 $\mu\text{g/mL}$	Relaxamento em anéis de aorta de rato	<i>Ex vivo</i>	Promoveu relaxamento concentração e endotélio-dependente em anéis de aorta pré-contraídos com EC_{50} de 199.7 (190–210) $\mu\text{g/mL}$. Partição do sobrenadante entre H_2O e EtOAc gerou uma fração mais potente (insolúvel) capaz de relaxar completamente anéis de aorta com endotélio intacto com EC_{50} de 4.3 (3.9–4.8) $\mu\text{g/mL}$, provavelmente envolvendo produção de NO, ativação de guanilato ciclase e abertura de canais de potássio. O extrato	(91)

						aquoso bruto relaxou anéis pré-contraídos com fenilefrina de modo concentração e endotélio-dependente em concentração maior (900 µg/mL)	
Atividade relaxante sobre músculo liso do corpo cavernoso							
Partes aéreas	Extrato aquoso (rendimento = 10% p/p), diclorometano (3% p/p) e etanólico (7% p/p)	Detectada presença de flavonóides	0.625; 1.25; 2.50; 5.00 e 10.00 mg/mL	Atividade relaxante em músculo liso usando anéis do corpo cavernoso pré-contraídos com L-fenilefrina, em comparação com <i>Turnera diffusa</i> e citrato de sildenafil	Cobaia	Os extratos diclorometano e metanólico apresentaram cerca de 70% de relaxamento a 10 mg/mL	(153)
Prevenção da ototoxicidade							
Folhas	Extrato aquoso (rendimento = 5%)	Não informada	1 e 3 g/kg/dia	Proteção contra a ototoxicidade promovida por cisplatina	Cobaia fêmea albina, VO, cisplatina, IP	O extrato não foi capaz de prevenir a ototoxicidade	(154)
Inibição do esvaziamento gástrico e mobilidade intestinal							
Não informado	Extrato rico em flavonóides e frações bioguiadas	A fração insF possui 4 agliconas (catequina, epicatequina, quercetina e kaempferol), 29 flavonóis glicosilados e 8 taninos	Fração insF (9.7 mg/kg, IP)	Atividade sobre o esvaziamento gástrico e mobilidade intestinal por meio de administração intraperitoneal	Rato	Reduziu o esvaziamento gástrico (ED ₅₀ = 89 mg/kg) e o trânsito intestinal (ED ₅₀ = 31 mg/kg). Os efeitos inibitórios da fração insF foram de 12 a 14 vezes superiores. Esse efeito foi revertido pela co-administração de bethanechol (10 mg/kg, SC) mas não de metoclopramida (30 mg/kg, VO), indicando efeitos muscarínicos mas não dopaminérgicos dos produtos testados, mostrando potencial uso no tratamento de distúrbios da mobilidade gastrointestinal	(120)

g: grama; mL: mg: miligrama; mililitro; Kg: quilo; µg: micrograma; µM: micromolar; %: porcentagem; SC: subcutânea; VO: via oral; OP: intraperitoneal; C: concentração; CI: Concentração inibitória; °C: graus Celsius; HOCl: ácido hipocloroso; NaCl: Cloreto de sódio; ABTS: 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid); DPPH: 2,2 difenil-1-picrilhidrazila; EB: extrato bruto; FA: fração aquosa; FAE: fração acetato de etila; CLAE: cromatografia líquida de Alta Eficiência; HE: extrato hexânico; AE: a cetato de etila; NO_x: óxido nítrico; SiO₂: dióxido de silício; SDP2: extrato seco por nebulização contendo sílica; SDP1: extrato seco por nebulização sem sílica; FDE: extrato liofilizado; Na^{99m}TcO₄: pertechinato de sódio; ^{99m}Tc: Tecnécio-99m; C: Carbono; RMN: Ressonância magnética nuclear; H₂O: água; ED₅₀: dose efetiva para 50% da população exposta.

iii. Informações sobre ensaios clínicos

1. Ensaios clínicos fase I

Dois estudos avaliaram os efeitos de *M. officinalis* em seres humanos saudáveis, um com sete (134) e o outro com 24 pacientes (159). Nos dois estudos não foram encontradas alterações significativas que pudessem contraindicar o uso da espécie vegetal. Nos estudos avaliados não se teve o cuidado de comparar os extratos de *M. officinalis* nem com tratamentos padrão nem com placebo.

O segundo estudo foi realizado com um extrato do qual não se tem maiores detalhes por ser objeto de patente em parceria dos pesquisadores com uma indústria brasileira, desenvolvido na forma de comprimidos.

Nenhum dos extratos testados era padronizado.

A segurança demonstrada nos estudos de fase I, mesmo com um número pequeno de sujeitos de pesquisa, associada ao uso tradicional do produto, permite a confirmação da utilização da espécie sem danos e a realização de estudos de fase II.

Quadro 24 - Ensaios clínicos fase I utilizando extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/Posologia	Metodologia	Modelo/número de sujeitos de pesquisa	Resultado	Referência
Folhas	Abafado	Não informada	Dobro da dose popular: 6 g/150 mL de água	Administração diária por 14 dias. Sem controle, comparado aos resultados basais	7 sujeitos, sadios	O extrato não mostrou toxicidade, os voluntários não tiveram dificuldades em ingerir e não relataram efeitos colaterais. Não houve alteração no ECG, dosagens bioquímicas, hematológicas e no exame de urina em relação às dosagens basais	(134)
Não informada	Extrato aquoso, seco por aspersão, obtido em torre de secagem por aspersão a partir de uma solução aquosa contendo 20% de dióxido de silício altamente disperso	Não informada	Doses crescentes intervaladas de uma semana: 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg e 2000 mg	Administração por 6 semanas. Sem controle, comparado aos resultados basais	24 sujeitos, sadios (12 homens e 12 mulheres)	Doses de até 2000 mg foram bem toleradas, sem apresentar efeitos tóxicos e nem eventos adversos significativos. Dentre os encontrados, os mais comuns foram: boca seca, náusea, tremor nas mãos e poliúria. Não houve alterações na avaliação neuropsicológica, exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, hormonais e de sais) e função renal e hepática	(159)

g: grama; mg: miligrama; mL: mililitro; ECG; eletrocardiograma.

1. Ensaio clínico Fase II

O estudo clínico fase II encontrado avaliou o efeito terapêutico de um extrato de *M. officinalis* obtido das folhas em pacientes pertencentes a dois grupos: um com dispepsia alta não ulcerosa e outro com úlceras pépticas. Ambos tiveram um grupo placebo comparativo e foram duplo-cego. O primeiro grupo tratado mostrou resultados efetivos quando comparado ao grupo que recebeu placebo. Essa observação não pôde ser feita em relação ao segundo, o que pode ter ocorrido pelo pequeno número de indivíduos avaliados, que diminuiu ainda mais com as desistências, seja no grupo tratado ou controle (160).

A legislação brasileira atual não permite o uso de grupo comparador placebo, ou seja, que não recebeu tratamento padrão para a doença a ser tratada, tanto por questões éticas como pela necessidade de se ter um grupo tratado com um medicamento de reconhecida eficácia para parâmetros de comparação (161).

Seria interessante a realização de mais estudos clínicos em pacientes portadores de sintomatologia dispéptica ou de úlceras, ou mesmo das outras indicações para as quais é utilizada popularmente a *M. officinalis*, confirmada por estudos pré-clínicos. Porém, antes da realização dos ensaios, seria importante que se fizesse a padronização dos extratos a serem testados, com base numa preparação similar a utilizada popularmente.

Não foram encontrados dados na literatura pesquisada sobre estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Quadro 25 - Ensaio clínico Fase II utilizando extratos de *M. officinalis*

Parte da planta	Extrato	Padronização do extrato	Doses/Posologia	Metodologia	Modelo/número de sujeitos de pesquisa	Resultado	Referência
Folhas de <i>M. officinalis</i>	Cápsulas do abafado liofilizado: 30 g / 150 mL de água	Não informada	200 mg, duas vezes ao dia	Duplo cego, administração durante 28 dias	1) 23 sujeitos de pesquisa com dispepsia alta não ulcerosa (13 receberam tratamento e 11 placebo) 2) 20 sujeitos com úlceras pépticas (10 receberam tratamento e 10 receberam placebo)	1) O grupo tratado apresentou melhora significativa quanto à sintomatologia dispéptica global e particularmente nos sintomas da azia e da dor. Não houve queixas de efeitos colaterais 2) Cinco pacientes desistiram no grupo tratado e quatro no placebo, diminuindo consideravelmente a amostra, o que atrapalhou o estudo. Os resultados finais não diferiram significativamente provavelmente devido a pequena quantidade de sujeitos de pesquisa restante ao fim do estudo (5 no grupo tratado e 6 no placebo)	(160)

g: grama; mg: miligrama; mL: mililitro.

2. Ensaio clínico fase III utilizando derivados de *M. officinalis*

Não foram encontrados dados na literatura pesquisada.

3. Ensaio clínico fase IV utilizando derivados de *M. officinalis*

Não foram encontrados dados na literatura pesquisada.

d. Resumo das ações e indicações por derivado de droga estudado

Os extratos de *M. officinalis* apresentaram atividades citoprotetora, antioxidante, antimutagênica, gastroprotetora, antiulcerogênica, analgésica, vasorelaxante e inibidora do esvaziamento gástrico e motilidade intestinal em testes pré-clínicos (80, 91, 144).

Em seres humanos, promoveu a melhora na sintomatologia dispéptica geral (160).

Como a proteção contra úlcera gástrica e dispepsia foi a atividade mais estudada, sendo a única avaliada em ensaios clínicos, os resultados posteriores serão apresentados em relação a essa indicação terapêutica.

Se pode ser inserido no registro simplificado, preencher o quadro:

A *M. officinalis* já faz parte da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (162).

Quadro 26 - *M. officinalis* na lista de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte usada	Padronização/Marcador	Derivado vegetal	Indicações	Concentração	Via	Restrição de uso
<i>M. officinalis</i> Mabb	Espinheira-santa	Folhas	Taninos totais	Extratos/tintura	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal	60 a 90 mg de taninos totais	Oral	Venda sem prescrição médica

mg: miligrama

e. Vias de administração

Oral (9).

f. Dose diária

Segundo a legislação brasileira, a dose diária deve estar entre 60,0 e 90,0 mg de taninos totais (9, 162).

Carlini e Braz (2008) propuseram a dose usual a partir de um abafado feito com 3 gramas da folha para 150 mL de água. A administração de 2 mL/Kg, equivalente a 6,8 mg/kg de resíduo seco, corresponderia à dose usual humana, ou seja, um homem de 70 quilos, tomaria usualmente, cerca de 140 mL desse abafado (128).

g. Posologia (dose e intervalo)

A dose diária pode ser dividida em duas doses antes das principais refeições (almoço e jantar) (160).

h. Período de utilização

O estudo clínico avaliado propõe a utilização por 28 dias (160).

i. Contra indicações

Extratos de *M. officinalis* são contraindicados para pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia reconhecida à espécie vegetal ou outras espécies da família *Celastraceae*. Não deve ser utilizado por menores de 12 anos de idade, devido à falta de estudos disponíveis e durante a amamentação e gravidez, visto que pode diminuir a secreção de leite e provocar contrações uterinas. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C, não devendo ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista (9).

j. Grupos de risco

Gestantes (9).

k. Precauções de uso

Não utilizar durante a gravidez, nem em menores de 12 anos (9). Suspender o uso quando da realização de exames de medicina nuclear (152, 158).

l. Efeitos adversos relatados

Não foram relatados, até o momento, efeitos adversos graves ou que coloquem em risco a saúde dos pacientes utilizando extratos de *M. officinalis* nas doses recomendadas. Raramente,

podem ocorrer casos de hipersensibilidade. Neste caso, suspender o uso e procurar orientação médica (9).

No estudo clínico fase II anteriormente citado, apenas um sujeito de pesquisa relatou aumento do apetite com o uso do medicamento e um relatou um mal estar indefinido. Os outros sujeitos de pesquisa toleraram muito bem o tratamento (160).

No estudo de fase I realizado por Tabach e colaboradores (2002) são citados alguns efeitos adversos que não levaram à interrupção do tratamento, como: boca seca, gosto estranho na boca, náusea, tremor nas mãos e poliúria (159), mas isso ocorreu em sujeitos de pesquisa que receberam dosagens até 10 vezes maior que a usual humana. No outro estudo clínico fase I avaliado, não foram citados efeitos adversos pelos usuários do medicamento (134).

m. Interações medicamentosas

i. Descritas

Nenhum estudo foi desenvolvido avaliando a interação real de extratos de *M. officinalis* com medicamentos. A legislação brasileira sugere que a administração concomitante de *M. officinalis* com bebidas alcoólicas e outros medicamentos não é recomendada, pois não existem estudos disponíveis (9).

ii. Potenciais

Compostos polifenólicos podem ser precursores de quinonas ou de intermediários quinonametídeos que são inativadores das CIP (163). Da mesma forma, a pristimerina (**13**), um triterpenóide quinonametídeo (88) também pode agir como inibidor da CIP alterando o efeito de diversos medicamentos.

Testes *ex vivo* mostraram que quercetina (**33a**), kaempferol (**34a**) e outros compostos fenólicos podem modular a atividade da PgP (Phosphoglycolate Phosphatase) (164), alterando o metabolismo de outros medicamentos. Assim, plantas medicinais que os contenham devem ser evitadas por usuários de polifarmácia.

Pode ocorrer interação com esteróides anabolizantes, metotrexato, amiodarona e cetoconazol, por possível dano hepático, e com imunossupressores por apresentar efeitos antagonistas (165).

n. Informações de superdosagem

Não há relatos de intoxicações por superdosagem de *M. officinalis* na literatura pesquisada.

Plantas ricas em fenóis totais, como a *M. officinalis*, quando usadas em doses excessivas, podem causar irritação da mucosa gástrica e intestinal, gerando vômitos, cólicas intestinais e diarreia (9).

i. Descrição do quadro clínico

Informação não encontrada na literatura pesquisada, já que não foi encontrado relato de intoxicação com a espécie vegetal.

ii. Ações a serem tomadas

Em caso de superdosagem, suspender o uso, procurar orientação médica de imediato para que sejam adotadas as medidas habituais de apoio e controle das funções vitais (9).

6. INFORMAÇÕES GERAIS

a. Formas farmacêuticas /formulações descritas na literatura

A literatura consultada cita cápsulas com extratos secos de *M. officinalis* e administração do abafado.

b. Produtos registrados e informações regulatórias

M. officinalis foi inserida no elenco de referência de medicamentos e insumos complementares para a assistência farmacêutica na atenção básica em saúde no Brasil (166).

Na Anvisa, possui registro simplificado como medicamento fitoterápico e bula padronizada. Também faz parte da lista de drogas vegetais notificadas (9, 19, 162).

Foi aprovada como agente antiulcerogênico na atenção primária de saúde na província de Missões, Argentina (5).

Quadro 27 - Medicamentos fitoterápicos registrados tendo como ativo a *M. officinalis*

Produto	Laboratório	Forma farmacêutica/Peso médio	Padronização
Boldo composto (<i>Peumus boldus</i> Molina / <i>M. officinalis</i>)	Vitalab	Cápsula de 420 mg com 350 mg de extrato	Sem informação de padronização
Ulcerazine	MDCpharma	Cápsula de 380 mg	Extrato seco (3,5 % de taninos)
Espinheira santa EC	Ervas curam	Tintura de 12 mg/mL - 100 mL Cápsula de 500 mg	Tintura contendo 20 g de extrato seco Extrato seco
Espinheira santa Herbarium	Herbarium	Cápsula de 380 mg	Extrato seco padronizado em 3,5% de taninos
Espinheira santa Klein	Klein	Tintura de 1 mL/mL - 120 mL	Extrato fluido hidroalcoólico de folhas, equivalente a 3,4 mg/mL taninos
Espinheira santa Orient	Orient Mix	Cápsula de 420 mg	Extrato seco
Gastriless Bionatus	Bionatus	Cápsulas de 380 mg	Padronizado em 3,5 % de taninos totais
Gastrinon	Vitalab	Cápsulas de 400 mg	Extrato seco - 14 mg de taninos
Gastroherb	Tiaraju	Cápsulas de 520 mg	Mínimo 3,5 % de taninos totais expressos em ácido tânico
		Solução oral 1 mL/mL -30 mL	Extrato fluido padronizado (mínimo 1,5% de taninos totais)
Gastronan	Pharmascience	Cápsulas de 380 mg	Equivalente a 15,50 mg de taninos totais
		Solução oral 0,100 mL/mL - 240 mL	Equivalente a 1,4660 mg de taninos totais
Gastrosil	Apis flora	Emulsão oral 20mL/100mL - 150 mL	Extrato fluido - 1,5% de taninos
		Cápsulas de 380 mg	Extrato seco - 3,5% de taninos
Mayten	Ativus	Cápsulas de 375 mg	Extrato seco
Tintura de Espinheira divina composta Klein (<i>M. officinalis</i> e <i>Jateorhiza palmata</i> Miers)	Klein	Tintura 0,1 + 0,1 g/mL – 100 mL	Equivalente a 3,6 mg/mL (0,36%) calculados como taninos totais
Espinheira Santa	Cibecol	Cápsulas de 540 mg	Extrato seco hidroalcoólico das folhas, equivalente a 1,32% de taninos
Gastrofim	Pronatus	Cápsulas de 500 mg	Extrato seco a 4 %

g: grama; mg: miligrama; mL; mililitro; %: porcentagem.

c. Informações de embalagem e armazenamento

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor (9).

d. Informações de rotulagem

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

e. Monografias em Compêndios oficiais/ não oficiais

Há monografia oficial para a *M. officinalis* apenas na FB 5ª edição (10).

Em revistas científicas, há monografias publicadas no Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas (BLACPMA) (5), Revista de Fitoterapia (167) e na Revista Brasileira de Farmacognosia (122).

Esforços vêm sendo realizados para ampliar o conhecimento ecológico e agrônômico de algumas espécies vegetais medicinais nativas, dentre elas a *M. officinalis*. Em 2001, por iniciativa do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente (IBAMA) e da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) / Centro Nacional de Pesquisa de Recursos Genéticos e Biotecnologia (CENARGEN), foi realizada a primeira reunião técnica sobre recursos genéticos de plantas medicinais e aromáticas, envolvendo pesquisadores em todo o Brasil e apontando espécies medicinais prioritárias para investigação em conservação e manejo (60). Nessa reunião, a espinheira-santa foi considerada prioritária. Ocorreu em seguida a “I reunião sobre conservação e manejo sustentável de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (Espinheira-santa)”. As discussões da reunião permitiram estabelecer as áreas com os maiores avanços e principais deficiências sobre a espécie e, desse trabalho, resultou o livro “Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus* spp., Espinheira-Santa.” englobando o estado da arte dos estudos disponíveis, principalmente na área de agronomia, sobre espécies comumente conhecidas como espinheira-santa (13).

Há ainda monografias publicadas nos livros: Coletânea científica de plantas de uso medicinal (168) e 270 plantas medicinales iberoamericanas (8).

f. Patentes solicitadas para a espécie vegetal

Para responder a esse item, as buscas foram feitas utilizando-se a nomenclatura botânica e popular da espécie nos diferentes escritórios de patentes: INPI, EPO e WIPO (110, 169-171). As patentes informadas são apenas as de uso medicinal humano.

Foram encontrados no banco de dados do INPI, em pesquisa realizada em 05/07/09 e atualizada em 15/02/2011, quatro depósitos de patentes para extratos de *M. officinalis*, sendo um em associação.

Quadro 28 - Patentes solicitadas para a *M. officinalis* no INPI

Depósito	Título	Detalhes
04/06/07	Medicamento fitoterápico a base de Cavalinha (<i>Equisentum arvense</i>), Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Martius) e Erva tayuya (<i>Cayaponia tayuya</i>) e processos de fabricação	Patente da associação para tratamento de problemas ligados ao esôfago, estômago e duodeno
13/03/03	Processo de obtenção de extrato potencializado de <i>Maytenus</i> spp, fração ou extrato, composição, unidade de dosagem, método para prevenir, inibir ou suspender processo ulcerativo, método de tratamento de processo ulcerativo e uso	Compreende fração ativa de planta como componente eficaz, composições farmacêuticas que a contêm e sua utilização em úlceras, como imunomodulador e imunoestimulante
06/04/99	Droga antiulcerogênica e <i>Maytenus ilicifolia</i> e processo de obtenção do mesmo	Produto seco por aspersão, obtido de extrato aquoso. O processo de obtenção é constituído de diversas etapas. O produto é obtido em torre de secagem por aspersão a partir de uma solução extrativa aquosa contendo 20% de dióxido de silício altamente disperso
29/03/04	Espinheira-santa efervescente	Apresenta a mistura de elementos fracionada e acondicionada em sachês com dosagem individual

No EPO foram encontradas duas solicitações, sendo que uma é para um medicamento contendo as substâncias isoladas isoquercetrina (**33c**) e compostos tipo friedelano:friedelina (**1**) e friedelan-3-ol (**2**) isolados do extrato alcoólico de *M. officinalis* com atividade antiinflamatória – analgésica. A outra solicitação é para um extrato metanólico de *M. officinalis* com efeito antiulcerativo. Ambas foram solicitadas em 04/06/1997.

A WIPO traz informações sobre os diferentes escritórios de patentes, repetindo as informações já apresentadas para o INPI e EPO.

g. Diversos

Antigos catálogos de preparados fitoterápicos exaltavam as propriedades terapêuticas da espinheira-santa. Uma comunicação, datada de 1922, salienta a eficácia da planta nas doenças lesionais do estômago, atuando como cicatrizante e aliviando a dor (130).

7. Lista de referências citadas na literatura

Quadro 29 - Lista de referências utilizadas na monografia de *M. officinalis*

	Artigo	Publicação	Área	Referência
1	A comparative chemical study of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Reiss and <i>Maytenus robusta</i> Reiss (Celastraceae)	2001	Fitoquímica	(172)
2	A lyophilized aqueous extract of <i>Maytenus ilicifolia</i> leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa	2004	Farmacologia pré-clínica	(143)
3	A polysaccharide from a tea (infusion) of <i>Maytenus ilicifolia</i> leaves with anti-ulcer protective effects	2006	Fitoquímica	(105)
4	A potent and nitric oxide-dependent hypotensive effect induced in rats by semi-purified fractions from <i>Maytenus ilicifolia</i>	2009	Farmacologia pré-clínica	(173)
5	Acidic heteroxylans from medicinal plants and their anti-ulcer activity	2008	Fitoquímica	(45)
6	Activity of lupane triterpenoids from <i>Maytenus</i> species as inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E2	2006	Farmacologia pré-clínica	(174)
7	Advances in biological and chemical studies of south Brazilian species of the genus <i>Maytenus</i>	2006	Geral	(175)
8	Agrotecnologia para o cultivo da Espinheira santa	2002	Agronomia	(12)
9	An arabinogalactan isolated from the medicinal plant <i>Maytenus ilicifolia</i>	2004	Fitoquímica	(104)
10	An SPME-GC-MS method for determination of organochlorine pesticide residues in medicinal plant infusions	2005	Controle da qualidade	(79)
11	Análise cromatográfica de fitoterápicos a base de Espinheira-santa (<i>Maytenus Ilicifolia</i>)	2002	Controle da qualidade	(21)
12	Analysis of flavonol glycoside isomers from leaves of <i>Maytenus ilicifolia</i> by offline and online high performance liquid chromatography–electrospray mass spectrometry	2008	Controle da qualidade	(101)
13	Analysis of the polyphenols content in medicinal plants based on the reduction of Cu(II)/Bicinchoninic Complexes	2009	Fitoquímica	(117)
14	Anticytomegalovirus activity of pristimerin, a triterpenoid quinone methide isolated from <i>Maytenus heterophylla</i> (Eckl. & Zeyh.)	2007	Farmacologia pré-clínica	(176)
15	Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine	2001	Farmacologia pré-clínica	(149)
16	Antimicrobial substances from higher plants. XXXVI. On the presence of maytenin and pristimerine in the cortical part of the roots of <i>Maytenus ilicifolia</i> from the South of Brazil.	1971	Farmacologia pré-clínica	(93)
17	Antimutagenic activity of extracts of natural substances in the Salmonella/microsome assay	2003	Farmacologia pré-clínica	(139)
18	Antioxidant activity of <i>Maytenus ilicifolia</i> root bark	2006	Farmacologia pré-clínica	(80)
19	Antiproliferative activity of pristimerin isolated from <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae) in human HL-60 cells	2008	Toxicologia pré-clínica	(88)
20	Anti-ulcer activity of spray-dried powders prepared from leaf extracts of <i>Maytenus ilicifolia</i> Martius ex Reiss	2003	Farmacologia pré-clínica	(111)
21	Antiulcerogenic effects of two <i>Maytenus</i> species in laboratory animals	1991	Farmacologia pré-clínica	(129)
22	Antiviral activity of Brazilian plant extracts	2004	Farmacologia pré-clínica	(177)
23	Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pig	2003	Farmacologia pré-clínica	(153)
24	Assessment of the effect of <i>Maytenus ilicifolia</i> (Espinheira santa) extract on the labeling of red blood cells and plasma proteins with technetium-99m	2000	Farmacologia pré-clínica	(158)
25	Antioxidant activity of extracts and condensed tannins from leaves of <i>Maytenus ilicifolia</i> MART. ex REISS	2009	Farmacologia pré-clínica	(155)

26	Antioxidant activity of "espinheira-santa"- <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss., leaves dried in different temperatures.	2009	Controle da qualidade	(69)
27	Atividade alelopática e citotóxica do extrato aquoso de espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss.)	2005	Agronomia	(63)
28	Avaliação da atividade antioxidante de extratos das folhas de <i>Bixa orellana</i> (bixaceae) e <i>Maytenus ilicifolia</i> (celastraceae)	2009	Farmacologia pré-clínica	(156)
29	Avaliação da qualidade de amostras comerciais de <i>Maytenus ilicifolia</i> (Espinheira-santa) comercializadas no estado do Paraná	2008	Controle da qualidade	(178)
30	Avaliação da viabilidade de compressão direta de formulações contendo alto teor de produto seco nebulizado de <i>Maytenus ilicifolia</i>	2000	Controle da qualidade	(114)
31	Avaliação de características fenotípicas para a determinação do rendimento foliar em Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Martius)	2003	Agronomia	(54)
32	Behaviour of <i>Maytenus ilicifolia</i> seeds in different periods and storage conditions	1997	Agronomia	(44)
33	Biological evaluation, structure-activity relationships, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship studies of dihydro-beta-agarofuran sesquiterpenes as modulators of P-glycoprotein-dependent multidrug resistance.	2007	Farmacologia pré-clínica	(179)
34	Bioprospecting highly diverse endophytic <i>Pestalotiopsis</i> spp. with antibacterial properties from <i>Maytenus ilicifolia</i> , a medicinal plant from Brazil	2007	Fitoquímica	(180)
35	Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil	2004	Controle da qualidade	(123)
36	Cangorins F-J, five additional oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from <i>Maytenus ilicifolia</i>	1994	Fitoquímica	(94)
37	Caracteres fisiológicos em progênies de Espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> e <i>M. aquifolium</i>)	2007	Botânica	(14)
38	Características anatômicas de Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss e <i>Maytenus aquifolia</i> Mart.) e Mata-olho (<i>Sorocea bonplandii</i> (Baill.) Burg Lanj. & Boer.) para o controle de qualidade da matéria-prima	2003	Controle da qualidade	(26)
39	Características fenotípicas de 44 progênies de Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss) cultivadas no município de Ponta Grossa, PR	2008	Agronomia	(38)
40	Caracterização de ambientes de ocorrência natural e sua influência sobre o peso específico e o teor de polifenóis totais de folhas de Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.)	2004	Fitoquímica	(55)
41	Caracterização ecológica e fitoquímica de quatro populações naturais de <i>Maytenus ilicifolia</i> no estado do Paraná.	2010	Agronomia e fitoquímica	(53)
42	Characterization of adulteration of "Espinheira santa" (<i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>Maytenus aquifolium</i> , Celastraceae) hydroalcoholic extracts with <i>Sorocea bomplandii</i> (Moraceae) by high-performance thin layer chromatography	1998	Controle da qualidade	(23)
43	Chemical constituents from the infusion of <i>Zollernia ilicifolia</i> Vog. and comparison with <i>Maytenus</i> species	2003	Fitoquímica	(27)
44	Chemical variability of volatile and semi-volatile organic compounds in native populations of <i>Maytenus ilicifolia</i>	2010	Agronomia e fitoquímica	(17)
45	Chemical variation of tannins and triterpenes in Brazilian populations of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reiss	2009	Fitoquímica	(71)
46	Chlorogenic acids and related compounds in medicinal plants and infusions	2009	Controle da qualidade	(103)
47	Chromosome number variability in the south american medicinal plant <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss (Celastraceae)	2004	Genética	(65)

48	Conservation of medicinal and aromatic plants in Brazil	1999	Agronomia	(46)
49	Constituents from <i>Maytenus ilicifolia</i> leaves and bioguided fractionation for gastroprotective activity	2010	Fitoquímica e farmacologia pré-clínica	(82)
50	Contribuição ao estudo dos efeitos farmacológicos da <i>Maytenus ilicifolia</i> , Martius (Espinheira santa)	1989	Farmacologia	(181)
51	Conventional inner diameter short capillary columns: an approach to speeding up gas chromatographic analysis of medium complexity samples	2001	Controle da qualidade	(182)
52	Cytotoxic effects of decoctions of the medicinal plant <i>Maytenus ilicifolia</i> cangorosa	1976	Toxicologia pré-clínica	(183)
53	Citotoxic effects of stannous salts and the action of <i>Maytenus ilicifolia</i> , <i>Baccharis genistelloides</i> and <i>Cymbopogon citratus</i> aqueous extracts	2004	Toxicologia pré-clínica	(136)
54	Comparison between the different methods for evaluating the physiological quality of seeds of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss. - Celastraceae	1997	Agronomia	(184)
55	Contribuição ao estudo alelopático de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reiss., Celastraceae	2005	Agronomia	(62)
56	Contribuição ao estudo da atividade antifúngica de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reiss., Celastraceae	2002	Farmacologia pré-clínica	(150)
57	Controle de qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: erva-doce (<i>Pimpinella anisum</i> L.), quebra-pedra (<i>Phyllanthus</i> spp.), espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.) e camomila (<i>Matricaria recutita</i> L.)	2005	Controle da qualidade	(185)
58	Crescimento e sintomas em mudas de espinheira-santa com omissão de nitrogênio, fósforo e potássio	2009	Agronomia	(57)
59	Cytotoxic aromatic triterpenes from <i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>Maytenus chuchuhuasca</i>	1994	Fitoquímica	(146)
60	Description of early stages of <i>Chorinea licursis</i> (Fabricius) (Riodinidae)	2009	Agronomia	(68)
61	Desenvolvimento da Espinheira-santa sob diferentes intensidades luminosas e níveis de poda	2008	Agronomia	(41)
62	Desenvolvimento e produção de massa foliar de Espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>) a pleno sol, em cambissolo húmico no município de Colombo-PR	1997	Agronomia	(56)
63	Detecção de adulterações em amostras comerciais de "Espinheira-santa" por cromatografia gasosa de alta resolução (HRGC)	1997	Controle da qualidade	(186)
64	Determination of seed number and weight in the fruit of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart ex Reiss (Espinheira santa)	1996	Agronomia	(42)
65	Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of <i>Maytenus ilicifolia</i>	2004	Controle da qualidade	(108)
66	Development and validation of an HPLC method for the determination of epicatechin in <i>Maytenus ilicifolia</i> (Schrad.) Planch., Celastraceae	2010	Geral	(84)
67	Development and validation of a method for the quantitative determination of aflatoxin contaminants in <i>Maytenus ilicifolia</i> by HPLC with fluorescence detection	2005	Controle da qualidade	(75)
68	Domesticação de plantas medicinais: a experiência da Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss)	2005	Agronomia	(187)
69	Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts	2005	Controle da qualidade	(115)
70	Efeito da força e da velocidade de compressão sobre as propriedades de comprimidos contendo alta concentração de extrato seco vegetal	2003	Controle da qualidade	(116)
71	Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de <i>Maytenus</i> Sp (espinheira-santa) contra úlcera gástrica experimental em ratos	1988	Farmacologia pré-clínica	(128)
72	Efeitos do pastoreio de bovinos na estrutura populacional de plantas em fragmentos de floresta ombrófila mista	2007	Agronomia	(59)

73	Efeitos farmacológicos de administração aguda de Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)	1998	Farmacologia	(133)
74	Effect of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. on pregnant mice	2002	Toxicologia pré-clínica	(140)
75	Effect of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.ex. Reiss on spermatogenesis	1998	Toxicologia pré-clínica	(124)
76	Effect of phyto regulators and physiological characteristics of the explants on micropropagation of <i>Maytenus ilicifolia</i>	1995	Agronomia	(47)
77	Effect of the <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>Baccharis genistelloides</i> extracts against the stannous chloride oxidative damage in <i>Escherichia coli</i>	2001	Toxicologia pré-clínica	(125)
78	Effects of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. and <i>Bauhinia candicans</i> Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells	2002	Farmacologia pré-clínica	(138)
79	Enraizamento de miniestacas de Espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reiss) em diferentes substratos	2009	Agronomia	(50)
80	Equilibrium moisture content models for <i>Maytenus ilicifolia</i> leaves	2006	Agronomia	(70)
81	Espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reiss): efeitos no pH, volume e índice de úlceras estomacais – estudos experimentais e clínicos	2001	Farmacologia clínica	(132)
82	Estabilidad por cromatografía en capa delgada de mezclas de tinturas de Quassia amara y <i>Maytenus ilicifolia</i> .	2009	Controle da qualidade	(188)
83	Estudo da eventual ação antiúlcera gástrica do Bálsamo (<i>Sedum</i> sp), Folha-da-fortuna (<i>Bryophyllum calycinum</i>), Couve (<i>Brassica oleraceae</i>) e da Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>) em ratos	1988	Farmacologia pré-clínica	(131)
84	Evaluation of antioxidant capacity and synergistic associations of quinonemethide triterpenes and phenolic substances from <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae)	2010	Farmacologia pré-clínica	(90)
85	Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of <i>Maytenus ilicifolia</i>	2004	Farmacologia pré-clínica	(144)
86	Evaluation of fungal burden and aflatoxin presence in packed medicinal plants treated by gamma radiation	2010	Controle da qualidade	(76)
87	Evaluation of <i>Maytenus aquifolia</i> Mart. and <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. chemotypes for tannins, total phenols and triterpenes	2005	Fitoquímica	(33)
88	Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of a dry extract of <i>Maytenus ilicifolia</i> Martius ex. Reiss produced by a jet spouted bed dryer	2003	Farmacologia clínica	(157)
89	Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3b-ol and friedelin isolated from <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae)	2000	Farmacologia	(86)
90	Extraction and characterization of volatile compounds in <i>Maytenus ilicifolia</i> , using high-pressure CO ₂	2004	Fitoquímica	(18)
91	First observations on the topical use of Primin, Plumbagin and Maytenin in patients with skin cancer	1974	Farmacologia pré-clínica	(189)
92	Flavonoid-rich fraction of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H ⁺ ,K ⁺ -ATPase activity and formation of nitric oxide	2007	Farmacologia pré-clínica	(145)
93	Folate receptor-specific antitumor activity of EC131, a folate-maytansinoid conjugate	2007	Toxicologia pré-clínica	(190)
94	Four new triterpenoids from <i>Maytenus ilicifolia</i>	2004	Fitoquímica	(87)
95	Fundamentos para o manejo de populações naturais de espinheira-santa, <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss.(Celastraceae)	2004	Agronomia	(191)
96	GC-MS determination of organochlorine pesticides in medicinal plants harvested in Brazil	2007	Controle da qualidade	(78)
97	Genetic divergence among "espinheira-santa" (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss. and <i>M. aquifolium</i> Mart.) accessions based on morphological and physiological traits	2010	Agronomia	(29)
98	Genetic diversity of "espinheira-santa" (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss.) accessions collected in Rio Grande do Sul State, Brazil	2010	Agronomia	(66)

99	Genotoxicity of plant extracts	1991	Toxicologia pré-clínica	(192)
100	Germinação de sementes de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reissek: armazenamento, embalagens e tratamentos pré-germinativos	2005	Agronomia	(43)
101	Heart-cutting two-dimensional (size exclusion reversed phase) liquid chromatography–mass spectrometry analysis of flavonol glycosides from leaves of <i>Maytenus ilicifolia</i>	2009	Fitoquímica	(63)
102	High-performance liquid chromatographic separation and quantitation of maytansinoids in <i>Maytenus ilicifolia</i>	1981	Fitoquímica	(107)
103	High resolution gas chromatography analysis of 'Espinheira santa' (<i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>M. aquifolium</i>): analysis of crude drug adulterations	1994	Controle da qualidade	(34)
104	High temperature capillary GC analysis of phytopreparations of "Espinheira santa" (<i>Maytenus ilicifolia</i> M. and <i>Maytenus aquifolium</i> M. - celastraceae), a brazilian antiulcer plant	1995	Controle da qualidade	(35)
105	Hoja de congorosa (<i>Mayteni folium</i>)	2005	Monografia	(167)
106	HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of <i>Maytenus ilicifolia</i>	2008	Fitoquímica	(102)
107	HRGC-MS analysis of terpenoids from <i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>Maytenus aquifolium</i> ("Espinheira Santa")	1999	Fitoquímica	(36)
108	Identification of flavonols in leaves of <i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>M. aquifolium</i> (Celastraceae) by LC/UV/MS analysis	2007	Controle da qualidade	(99)
109	In vitro culture nodal segments of "Espinheira-santa" (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart)	2003	Agronomia	(193)
110	In vitro propagation of <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae) as potential source for antitumoral and antioxidant quinomethide triterpenes production. A rapid quantitative method for their analysis by reverse-phase high-performance liquid chromatography	2004	Agronomia	(72)
111	Indução de metabólitos bioativos em culturas de células de <i>Maytenus ilicifolia</i>	2002	Agronomia	(194)
112	Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of <i>Maytenus ilicifolia</i>	2001	Controle da qualidade	(195)
113	Influência da retirada do arilo na germinação de sementes de Espinheira santa	2000	Agronomia	(196)
114	Insecticidal activity of <i>Maytenus</i> species (Celastraceae) nortriterpene quinone methides against codling moth, <i>Cydia pomonella</i> (L.) (Lepidoptera: tortricidae)	2000	Farmacologia pré-clínica	(197)
115	Intra and inter populational genetic variability in <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss. 1861, through RAPD markers	2007	Agronomia	(39)
116	Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from brazilian beverages (<i>Maytenus ilicifolia</i> and <i>M. aquifolium</i>)	2001	Fitoquímica	(98)
117	Knowledge associated with the use of medicinal plants by farmers elderly residents in a nursing home	2010	Uso tradicional	(24)
118	Leishmanicidal activity of <i>Maytenus ilicifolia</i> roots	2008	Farmacologia pré-clínica	(81)
119	Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados-MS	2010	Geral	(119)
120	Lupane triterpenoids from <i>Maytenus</i> species	2005	Fitoquímica	(198)
121	Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants	2006	Controle da qualidade	(199)
122	Maiteine, calcium and magnesium in <i>Maytenus ilicifolia</i>	1960	Fitoquímica	(89)
123	<i>Maytenus ilicifolia</i>	1960	Geral	(200)
124	<i>Maytenus</i> : A Folk Medicine	1976	Geral	(201)
125	<i>Maytenus ilicifolia</i> as source of antioxidants and antiradicals agents and its action on neutrophils	2008	Farmacologia pré-clínica	(109)

	peroxidase (myeloperoxidase)			
126	<i>Maytenus ilicifolia</i> Martius (congorosa)	2007	Monografia	(5)
127	<i>Maytenus ilicifolia</i> ("Espinheira santa"), peptic ulcer and <i>Helicobacter pylori</i>	1994	Farmacologia pré-clínica	(202)
128	Medicinal plants and radionuclides: a review	2007	Farmacologia pré-clínica	(151)
129	Metabólitos secundários e propriedades medicinais da Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss. e <i>M. aquifolium</i> Mart.)	2007	Farmacologia	(97)
130	Molecular and morphological markers for rapid distinction between 2 <i>Colletotrichum</i> species.	2009	Agronomia	(67)
131	Morfo-anatomia foliar comparativa de espécies conhecidas como Espinheira-santa: <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae), <i>Sorocea bonplandii</i> (Moraceae) e <i>Zollernia ilicifolia</i> (Leguminosae)	2004	Botânica	(203)
132	Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart ex. Reissek	2009	Farmacologia pré-clínica	(120)
133	New triterpene dimers from <i>Maytenus ilicifolia</i>	1990	Fitoquímica	(204)
134	Nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by extractive solutions and fractions of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart ex Reissek (Celastraceae) leaves	2006	Farmacologia pré-clínica	(91)
135	O conhecimento popular associado ao uso da Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> e <i>M. aquifolium</i>)	2007	Etnofarmacologia	(11)
136	O uso de <i>Maytenus ilicifolia</i> na prevenção da ototoxicidade induzida pela cisplatina	2008	Farmacologia pré-clínica	(154)
137	Occurrence and non-detectability of maytansinoids in individual plants of the genera <i>Maytenus</i> and <i>Putterlickia</i>	2003	Fitoquímica	(28)
138	Oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from <i>Maytenus ilicifolia</i>	1993	Fitoquímica	(205)
139	On the distribution of <i>Maytenus</i> species in Rio Grande do Sul	2000	Distribuição	(15)
140	Optimization of tablets containing a high dose of spray-dried plant extract: a technical note	2005	Controle da qualidade	(206)
141	Perfil cromatográfico dos componentes polifenólicos de <i>Maytenus ilicifolia</i> MART. (CELASTRACEAE)	1996	Fitoquímica	(100)
142	Perforated ray cells in root and stem of <i>Maytenus</i> (Celastraceae)	2007	Botânica	(20)
143	Pharmacologic and toxicologic effects of two <i>Maytenus</i> species in laboratory animals	1991	Farmacologia e toxicologia pré-clínica	(127)
144	Pharmacologically active compounds in plant tissue culture of <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae)	1992	Farmacologia	(207)
145	Phylogeny of the celastraceae inferred from phytochrome b gene sequence and morphology	2001	Agronomia	(208)
146	Physiological behaviour of <i>Maytenus ilicifolia</i> seeds during storage	1995	Controle da qualidade	(37)
147	Plantas medicinais: a coerência e a confiabilidade das indicações terapêuticas	1989	Farmacologia	(7)
148	Plantas medicinais: cura segura?	2005	Geral	(165)
149	Plant-derived natural product research aimed at new drug discovery	2008	Geral	(209)
150	Plants with antiulcer activity	2009	Geral	(121)
151	Potential pitfalls in the nuclear medicine imaging: Experimental models to evaluate the effect of natural products on the radiolabeling of blood constituents, bioavailability of radiopharmaceutical and on the survival of <i>Escherichia coli</i> strains submitted to the treatment with stannous ion	2006	Farmacologia pré-clínica	(152)
152	Presença do arilo na produção de mudas de <i>Maytenus ilicifolia</i>	2005	Agronomia	(49).
153	Produção de plantas medicinais em sistemas agroflorestais: resultados preliminares de pesquisas participativas com agricultores familiares	2003	Agronomia	(64)
154	Propriedades gastropotectoras de plantas medicinais. Estudios fitoquímicos y farmacológicos	2007	Farmacologia	(142)
155	Quantitative analysis of triterpenes friedelan-3- β -ol and friedelin in <i>Maytenus aquifolium</i> by high-resolution gas chromatography and high-temperature capillary gas chromatography	2000	Fitoquímica	(210)
156	Quantitative determination of cytotoxic friedo-nor-oleanane derivatives from five morphological types	2002	Fitoquímica	(73)

	of <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae) by reverse-phase high-performance liquid chromatography			
157	Radiossensitividade gama de extrato de <i>Maytenus ilicifolia</i> : desenvolvimento de protocolo para controle de qualidade	2008	Controle da qualidade	(118)
158	Recipientes e substratos na produção de mudas de <i>Maytenus ilicifolia</i> e <i>Apuleia leiocarpa</i>	2000	Agronomia	(32)
159	Regeneração <i>in vitro</i> de Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.)	1998	Agronomia	(51)
160	Revisão da <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas.	2009	Monografia	(122)
161	Revised structures of Cangorosins, triterpene dimers from <i>Maytenus ilicifolia</i>	1997	Fitoquímica	(96)
162	Screening of plants used in south Brazilian folk medicine	1991	Fitoquímica	(211)
163	Secagem por aspersão (spraydrying) de extratos vegetais: bases e aplicações	2010	Controle da qualidade	(113)
164	Sesquiterpene pyridine alkaloids from <i>Maytenus ilicifolia</i>	1994	Fitoquímica	(212)
165	Spectrometric determination of flavonoids from <i>Maytenus</i> (Celastraceae) and <i>Passiflora</i> (Passifloraceae) leaves and comparison with an HPLC-UV method	2009	Fitoquímica	(85)
166	Spices, herbal xenobiotics and the stomach: Friends or foes?	2010	Farmacologia	(213)
167	Stem and leaf morphoanatomy of <i>Maytenus ilicifolia</i>	2005	Botânica	(16)
168	Substratos e auximas no enraizamento de estacas caulinares de Espinheira santa	2008	Agronomia	(48)
169	Technical aspects of the production of dried extract of <i>Maytenus ilicifolia</i> leaves by jet spouted bed drying	2005	Controle da qualidade	(112)
170	Tecnologia de produção de sementes de Espinheira -santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss. - CELASTRACEAE)	1999	Agronomia	(40)
171	Teores de elementos químicos hidrossolúveis em folhas de Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>) (Schrad.) Planch	2004	Fitoquímica	(214)
172	Terpenoids from the medicinal plant <i>Maytenus ilicifolia</i>	2007	Fitoquímica	(92)
173	Three glucosides from <i>Maytenus ilicifolia</i>	1998	Fitoquímica	(215)
174	Toxicologia clínica (Fase I) da Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)	1988	Toxicologia clínica	(134)
175	Toxicologia pré-clínica da Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)	1988	Toxicologia pré-clínica	(141)
176	Traditional medicine and gastroprotective crude drugs	2005	Farmacologia	(126)
177	Tratamento de pacientes portadores com dispepsia alta ou úlcera péptica com preparações de Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)	1988	Farmacologia clínica	(160)
178	Triagem de glicolipídios em plantas medicinais	2006	Fitoquímica	(106)
179	Triterpenes from <i>Maytenus ilicifolia</i>	1991	Fitoquímica	(95)
180	Um novo extrato de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart ex-Reiss (Toxicologia Clínica - Fase I) avaliação em seres humanos	2002	Farmacologia clínica	(159)
181	Variabilidade em matrizes de acessos de Espinheira-santa	2008	Agronomia	(30)
182	Variabilidade isoenzimática em populações naturais de Espinheira-santa <i>Maytenus aquifolia</i> Mart. e <i>M. ilicifolia</i> Mart. ex Reiss: e suas implicações para o manejo da conservação	2002	Agronomia	(31)
183	Venda livre de <i>Sorocea bomplandii</i> Bailon como Espinheira santa no município de Rio de Janeiro - RJ	2004	Controle da qualidade	(22)

REFERÊNCIAS DA MONOGRAFIA

1. BRASIL. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Lista de espécies Flora do Brasil. Brasília: Ministério do Meio ambiente; 2010 [acesso em 21 dez. 2010]. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2010/>.
2. IPNI. The International plant name index. 2008 [acesso em 01 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>.
3. MOBOT. Missouri botanical garden. 2009 [acesso em 01 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.mobot.org/>.
4. Gilbert B, Ferreira JLP, Alvez LP. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba: ABIFISA; 2005.
5. Alonso J, Desmarchelier C. *Maytenus ilicifolia* Martius (Congorosa). Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2007; 6(1):11-22.
6. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas. 2 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2008.
7. Mentz LA, Schenkel EP. Plantas medicinais: a coerência e a confiabilidade das indicações terapêuticas. Cadernos de Farmácia. 1989; 5(1/2):93-119.
8. Gupta MP, Cáceres A. 270 plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: Cytod; 1995.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 95 de 11 de dezembro de 2008. Regulamenta o texto de bula de medicamentos fitoterápicos. 2008.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 49 de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências 2010.
11. Mariot MP, Barbieri RL. O conhecimento popular associado ao uso da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* e *M. aquifolium*). Revista Brasileira de Biociências. 2007; 5(1):666-8.
12. Magalhães PM. Agrotecnologia para o cultivo da Espinheira Santa. 2002 [acesso em 23 fev. 2009]. Disponível em: www.cpqba.unicamp.br/plmed/artigos/agroespsant.htm.
13. Reis MS, Silva SRO. Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus* spp., espinheira-santa. Brasília: IBAMA; 2004.
14. Mariot MP, Barbieri RL. Caracteres fisiológicos em progênies de Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* e *M. aquifolium*). Revista Brasileira de Biociências. 2007; 5(2):798-800.
15. Mossi AJ, Zanatta RS, Gerald LTS, editors. On the distribution of *Maytenus* species in Rio Grande do Sul; 2000: ISHS.
16. Duarte MR, Debur MC. Stem and leaf morphoanatomy of *Maytenus ilicifolia*. Fitoterapia. 2005; 76(1):41-9.
17. Mossi AJ, Mazutti MA, Cansian RL, Oliveira D, Oliveira JV, Dallago R, et al. Chemical variability of volatile and semi-volatile organic compounds in native populations of *Maytenus ilicifolia*. Química Nova. 2010; 33(5):1067-70.
18. Mossi AJ, Cansian RL, Carvalho AZ, Dariva C, Oliveira JV, Mazutti M, et al. Extraction and characterization of volatile compounds in *Maytenus ilicifolia*, using high-pressure CO₂. Fitoterapia. 2004; 75(2):168-78.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 10 de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010.
20. Joffily A, Domingues DF, Vieira RC. Perforated ray cells in the root and stem of *Maytenus* (Celastraceae-Celastraceae). Iawa Journal. 2007; 28(3):311-4.
21. Alberton MD, Falkenberg DB, Falkenberg MB. Análise cromatográfica de fitoterápicos à base de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*). Revista Brasileira de Farmacognosia. 2002; 12(1):11-3.
22. Coulaud-Cunha S, Oliveira RS, Waissmann W. Venda livre de *Sorocea bomplandii* Bailon como Espinheira santa no município de Rio de Janeiro-RJ. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2004; 14(1):51-3.
23. Vilegas JHY, Lancas FM, Wauters JN, Angenot L. Characterization of adulteration of "Espinheira Santa" (*Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium*, Celastraceae) hydroalcoholic extracts with *Sorocea bomplandii* (Moraceae) by high-performance thin layer chromatography. Phytochemical Analysis. 1998; 9(6):263-6.

24. Borges AM, Lopes CV, Quadros LCM, Heck RM, Barbieri RL. Knowledge associated with the use of medicinal plants by farmers elderly residents in a nursing home. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2010; 4(4):1802-9.
25. Vieira Machado A, Santos M. Morfo-anatomia foliar comparativa de espécies conhecidas como espinheira-santa: *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae), *Sorocea bonplandii* (Moraceae) e *Zollernia ilicifolia* (Leguminosae). *Insula*. 2004; 33(1):1-19.
26. Jacomassi E, Machado SR. Características anatômicas de Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek e *Maytenus aquifolia* Mart.) e Mata-olho (*Sorocea bonplandii* (Baill.) Burg. Lanj. & Boer.) para o controle de qualidade da matéria-prima *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2003; 6(1):84-96.
27. Coelho RG, Di Stasi LC, Vilegas W. Chemical constituents from the infusion of *Zollernia ilicifolia* Vog. and comparison with *Maytenus* species. *Zeitung Naturforsch*. 2003; 58(1-2):47-52.
28. Pullen CB, Schmitz P, Hoffmann D, Meurer K, Boettcher T, von Bamberg D, et al. Occurrence and non-detectability of maytansinoids in individual plants of the genera *Maytenus* and *Putterlickia*. *Phytochemistry*. 2003; 62(3):377-87.
29. Mariot MP, Barbieri RL. Genetic divergence among "espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. and *M. aquifolium* Mart.) accessions based on morphological and physiological traits. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2010; 12(3):243-9.
30. Mariot MP, Barbieri RL, Sinigaglia C, Ribeiro MV. Variabilidade em matrizes de acessos de Espinheira santa. *Ciência Rural*. 2008; 38(2):351-7.
31. Perecin MB, Kageyama PY. Variabilidade isoenzimática em populações naturais de Espinheira-santa *Maytenus aquifolia* Mart. e *M. ilicifolia* Mart. ex Reiss e suas implicações para o manejo da conservação. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2002; 4(2):80-90.
32. Nicoloso FT, Fortunato RP, Zanchetti F, Cassol LF, Eisinger SM. Recipientes e substratos na produção de mudas de *Maytenus ilicifolia* e *Apuleia leiocarpa*. *Ciencia Rural*. 2000; 30(6):987-92.
33. Pereira AMS, Januario AH, Queiroz MEE, Biondo R, Franca SC. Evaluation of *Maytenus aquifolia* Mart. and *Maytenus ilicifolia* Mart. chemotypes for tannins, total phenols and triterpenes. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2005; 8(2):13-7.
34. Vilegas JHY, Lancas FM, Cervi AC. High-resolution gas-chromatography analysis of Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*) - analysis of crude drug adulterations. *Phytotherapy Research*. 1994; 8(4):241-4.
35. Vilegas JHY, Lancas FM, Antoniosi NR. High-temperature capillary GC analysis of phytopreparations of Espinheira-santa (*Maytenus-ilicifolia* M. and *Maytenus-aquifolium* M celastraceae), a brazilian antiulcer plant. *Chromatographia*. 1995; 40(5-6):341-4.
36. Cordeiro PJM, Vilegas JHY, Lancas FM. HRGC-MS analysis of terpenoids from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* ("espinheira santa"). *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 1999; 10(6):523-6.
37. Eira MTS, Dias TAB, Mello CMC. Physiological behaviour of *Maytenus ilicifolia* seeds during storage. *Horticultura Brasileira*. 1995; 13(1):32-4.
38. Radomski MI, Scheffer MC, Bull LT. Características fenotípicas de 44 progênies de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss) cultivadas no município de Ponta Grossa, PR. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2008; 10(1):34-43.
39. Mossi AJ, Cansian RL, Leontiev-Orlov O, Zanin EM, Oliveira CH, Cechet ML, et al. Intra and inter populational genetic variability in *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. 1861, through RAPD markers. *Brazilian Journal of Biology*. 2007; 67(4 Suppl):957-61.
40. Negrelle RRB, Doni ME, Ohlson OC, Herr S. Tecnologia de produção de sementes de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss.-Celastraceae). *Revista Brasileira de Sementes*. 1999; 21(1):76-81.
41. Souza JRP, Rocha JN, Morais H, Caramori PH, Johansson LAPS, Miranda LV. Development of holy-thorn under different light intensities and pruning levels. *Horticultura Brasileira*. 2008; 26(1):40-4.
42. Rosa SGT, Barros IBI. Determination of seed number and weight in the fruit of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reiss (Espinheira Santa). *Phyton-International Journal of Experimental Botany*. 1996; 58(1-2):53-5.
43. Scalon SPQ, Ramos MBM, Vieira MC. Germinação de sementes de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss: armazenamento, embalagens e tratamentos pré-germinativos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2005; 7(2):32-6.
44. Rosa SGT, Barros IBI. Behaviour of *Maytenus ilicifolia* seeds in different periods and storage conditions. *ISHS*; 1997. p. 249-54.

45. Cipriani TR, Mellinger CG, de Souza LM, Baggio CH, Freitas CS, Marques MCA, et al. Acidic heteroxylans from medicinal plants and their anti-ulcer activity. *Carbohydrate Polymers*. 2008; 74(2):274-8.
46. Vieira RF. Conservation of medicinal and aromatic plants in Brazil. In: Janick J, editor. *New crops and new uses: biodiversity and agricultural sustainability*. Alexandria: ASHS Press; 1999. p. 152-9.
47. Pereira AMS, Moro JR, Cerdeira RMM, Franca SC. Effect of phytohormones and physiological characteristics of the explants on micropropagation of *Maytenus ilicifolia*. *Plant Cell Tissue and Organ Culture*. 1995; 42(3):295-7.
48. Silva CL, Ritter M, Biasi LA, Zanette F, Zuffellato-Ribas KC. Substratos e auxinas no enraizamento de estacas caulinares de Espinheira santa. *Scientia Agraria*. 2008; 9(1):85-9.
49. Mariot MP, Barbieri RL, Sinigaglia C, Bento LH, Ribeiro MV. Presença do arilo na produção de mudas de *Maytenus ilicifolia*. *Ciência Rural*. 2005; 35(2):468-70.
50. Lima DM, Tanno GN, Purcino M, Biasi LA, Zuffellato-Ribas KC, Zanette F. Enraizamento de miniestacas de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) em diferentes substratos. *Ciências Agrotecnológicas*. 2009; 33(2):617-23.
51. Flores R, Stefanello S, Franco ETH, Mantovani N. Regeneração *in vitro* de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.). *Revista Brasileira de Agrociência*. 1998; 4(3):201-5.
52. Rolim GS, Camargo MBP, Lania DG, Moraes JFL. Classificação climática de Koppen e de Thornthwaite e sua aplicabilidade na determinações de zonas agroclimáticas para o Estado de São Paulo. *Bragantia: revista de ciências agrônômicas*. 2007; 66:711-20.
53. Radomski MI, Bull LT. Caracterização ecológica e fitoquímica de quatro populações naturais de *Maytenus ilicifolia* no estado do Paraná. *Pesquisa Florestal Brasileira*. 2010; 30(61):1-16.
54. Steenbock W, Radomski MI, SOARES AO, Puchalski A, Gomes GS, Reis MS. Avaliação de características fenotípicas para a determinação do rendimento foliar em Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia* Martius). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2003; 6(1):71-9.
55. Radomski MI, Wisniewski C, Curcio GR, Rachwal MG, Santos CAM. Caracterização de ambientes de ocorrência natural e sua influência sobre o peso específico e o teor de polifenóis totais de folhas de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2004; 6(2):36-43.
56. Rachwal MFG, Curcio GR, Medrado MJS. Desenvolvimento e produção de massa foliar de Espinheira santa a pleno sol, em cambissolo húmico no município de Colombo-PR. *Boletim de Pesquisa Florestal*. 1997; 35(1):91-3.
57. Benedetti EL, Wink C, Santin D, Sereda F, Roveda LF, Serrat BM. Crescimento e sintomas em mudas de espinheira-santa com omissão de nitrogênio, fósforo e potássio. *Floresta*. 2009; 39(2):335-43.
58. Mossi AJ, Cansian RL, Leontiev-Orlov O, Cechet JL, Carvalho AZ, Toniazzo G, et al. Genetic diversity and conservation of native populations of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. *Brazilian Journal of Biology*. 2009; 69(4):447-53.
59. Sampaio MB, Guarino ESG. Efeitos do pastoreio de bovinos na estrutura populacional de plantas em fragmentos de floresta ombrófila mista. *Revista Árvore*. 2007; 31(6):1035-46.
60. Reis MS, Mariot MP, Steenbock W. Diversidade e domesticação de plantas medicinais. In: SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, A. ML, PETROVICK PR, editors. *Farmacognosia - da planta ao medicamento*. Porto Alegre, Florianópolis: Editora da UFRGS, Editora da UFSC; 2003. p. 45-74.
61. Boeger MRT, Espindola Júnior A, Maccari Júnior A, Reissmann CB, Alves ACA, Rickli FL. Variação estrutural foliar de espécies medicinais em consórcio com Erva-mate, sob diferentes intensidades luminosas. *Floresta*. 2009; 39(1):215-25.
62. Dias JFG, Círio GM, Miguel MD, Miguel OG. Contribuição ao estudo alelopático de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., Celastraceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2005; 15(3):220-3.
63. Souza SAM, Cattelan LV, Vargas DP, Piana CFB, Bobrowski VL, Rocha BHG. Atividade alelopática e citotóxica do extrato aquoso de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.). *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2005; 11(3/4):7-14.
64. Baggio AJ, Radomski MA, Soares AO. Produção de plantas medicinais em sistemas agroflorestais: resultados preliminares de pesquisas participativas com agricultores familiares. *Circular Técnica: EMBRAPA*. 2003; 70(1):1-7.
65. Lunardi MPM, Schifino-Wittmann MT, Barros IBI. Chromosome number variability in the south american medicinal plant *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss (Celastraceae). *Cytologia*. 2004; 69(4):439-45.

66. Ribeiro MV, Bianchi VJ, Rodrigues ICS, Mariot MP, Barbieri RL, Peters JA, et al. Genetic diversity of "espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reis.) accessions collected in Rio Grande do Sul State, Brazil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2010; 12(4):443-51.
67. Pileggi SAV, de Oliveira V, Sarah F, Andrade CW, Vicente VA, Dalzoto PR, et al. Molecular and morphological markers for rapid distinction between 2 *Colletotrichum* species. *Canadian Journal of Microbiology*. 2009; 55(9):1076-88.
68. Casagrande M, Penz C, DeVries P. Description of early stages of *Chorinea licursis* (Fabricius)(Riodinidae). *Tropical Lepidoptera Research*. 2009; 19(2):89-93.
69. Negri MLS, Possamai JC, Nakashima T. Antioxidant activity of "espinheira-santa"- *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. leaves dried in different temperatures. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2009; 19(5):553-6.
70. Cordeiro DS, Raghavan GSV, Oliveira WP. Equilibrium moisture content models for *Maytenus ilicifolia* leaves. *Biosystems Engineering*. 2006; 94(2):221-8.
71. Mossi A, Mazutti M, Paroul N, Corazza M, Dariva C, Cansian R, et al. Chemical variation of tannins and triterpenes in Brazilian populations of *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss. *Brazilian Journal of Biology*. 2009; 69:339-45.
72. Buffa Filho W, Bolzani SV, Furlan M. In vitro propagation of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) as potential source for antitumoral and antioxidant quinomethide triterpenes production. A rapid quantitative method for their analysis by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Arkivoc*. 2004; 6(2):137-46.
73. Buffa Filho W, Corsino J, Bolzani SV, Furlan M, Pereira AMS, Franca SC. Quantitative determination for cytotoxic Friedo-nor-oleanane derivatives from five morphological types of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis*. 2002; 13(2):75-8.
74. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 14 de 30 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010.
75. Braga SMLFM, Medeiros FD, Oliveira ED, Macedo RO. Development and validation of a method for the quantitative determination of aflatoxin contaminants in *Maytenus ilicifolia* by HPLC with fluorescence detection. *Phytochemical Analysis*. 2005; 16(4):267-71.
76. Aquino S, Gonzalez E, Rossi MH, Nogueira JHC, Reis TA, Correa B. Evaluation of fungal burden and aflatoxin presence in packed medicinal plants treated by gamma radiation. *Journal of Food Protection*. 2010; 73(5):932-7.
77. OMS. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007.
78. Rodrigues MVN, Reyes FGR, Magalhaes PM, Rath S. GC-MS determination of organochlorine pesticides in medicinal plants harvested in Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2007; 18(1):135-42.
79. Rodrigues MVN, Reyes FGR, Rehder VLG, Rath S. An SPME-GC-MS method for determination of organochlorine pesticide residues in medicinal plant infusions. *Chromatographia*. 2005; 61(5-6):291-7.
80. Velloso JC, Khalil NM, Formenton VA, Ximenes VF, Fonseca LM, Furlan M, et al. Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark. *Fitoterapia*. 2006; 77(3):243-4.
81. Alvarenga N, Canela N, Gomez R, Yaluff G, Maldonado M. Leishmanicidal activity of *Maytenus ilicifolia* roots. *Fitoterapia*. 2008; 79(5):381-3.
82. Leite JPV, Braga FC, Romussi G, Persoli RM, Tabach R, Carlini EA, et al. Constituents from *Maytenus ilicifolia* leaves and bioguided fractionation for gastroprotective activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2010; 21(2):248-54.
83. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 899 de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". 2003.
84. Lopes GC, Blainiski A, Santos PVP, Diciaula MC, Mello JCP. Development and validation of an HPLC method for the determination of epicatechin in *Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch., Celastraceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2010; 20(5):789-5.
85. Chabariberi RAO, Pozzi ACS, Zeraik ML, Yariwake JH. Spectrometric determination of flavonoids from *Maytenus* (Celastraceae) and *Passiflora* (Passifloraceae) leaves and comparison with an HPLC-UV method. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2009; 19(4):860-4.
86. Queiroga CL, Silva GF, Dias PC, Possenti A, Carvalho JE. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3beta-ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 72(3):465-8.

87. Ohsaki A, Imai Y, Naruse M, Ayabe S, Komiyama K, Takashima J. Four new triterpenoids from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*. 2004; 67(3):469-71.
88. Costa PM, Ferreira PMP, Bolzani VD, Furlan M, Santos VADFM, Corsino J, et al. Antiproliferative activity of pristimerin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) in human HL-60 cells. *Toxicology in Vitro*. 2008; 22(4):854-63.
89. Pereira MV, Borges GP. Maiteine, calcium and magnesium in *Maytenus ilicifolia*. *Arquivos Brasileiros de Medicina*. 1960; 21(4):51-3.
90. Santos VAFFM, Santos DP, Castro-Gamboa I, Zanoni MVB, Furlan M. Evaluation of antioxidant capacity and synergistic associations of quinonemethide triterpenes and phenolic substances from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). *Molecules*. 2010; 15(10):6956-73.
91. Rattmann YD, Cipriani TR, Sasaki GL, Iacomini M, Rieck L, Marques MC, et al. Nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by extractive solutions and fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek (Celastraceae) leaves. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 104(3):328-35.
92. Gutierrez F, Estevez-Braun A, Ravelo AG, Astudillo L, Zarate R. Terpenoids from the medicinal plant *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*. 2007; 70(6):1049-52.
93. Lima OG, Coelho JS, Weigert E, d' Albuquerque IL, Lima AD, Moraes e Souza MA. Antimicrobial substances from higher plants. XXXVI. On the presence of maytenin and pristimerine in the cortical part of the roots of *Maytenus ilicifolia* from the South of Brazil. *Revista do Instituto de Antibióticos*. 1971; 11(1):35-8.
94. Itokawa H, Shiota O, Morita H, Takeya K, Itaka Y. Cangorins-F-J, 5 additional oligonicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*. 1994; 57(4):460-70.
95. Itokawa H, Shiota O, Ikuta H, Morita H, Takeya K, Itaka Y. Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry*. 1991; 30(11):3713-6.
96. Shiota O, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*. 1997; 60(2):111-5.
97. Mariot MP, Barbieri RL. Metabólitos secundários e propriedades medicinais da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e *M. aquifolium* Mart.). *Phytomedicine*. 2007; 10:669-74.
98. Leite JP, Rastrelli L, Romussi G, Oliveira AB, Vilegas JH, Vilegas W, et al. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*). *Journal of Agricultura and Food Chemistry*. 2001; 49(8):3796-801.
99. Tiberti LA, Yariwake JH, Ndjoko K, Hostettmann K. Identification of flavonols in leaves of *Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium* (Celastraceae) by LC/UV/MS analysis. *Journal of Chromatography B*. 2007; 846(1-2):378-84.
100. Xavier HS, D'angelo LCA. Perfil cromatográfico dos componentes polifenólicos de *Maytenus ilicifolia* MART.(CELASTRACEAE). *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 1996; 1(1):20-8.
101. Souza LM, Cipriani TR, Serrato RV, Costa DE, Iacomini M, Gorin PA, et al. Analysis of flavonol glycoside isomers from leaves of *Maytenus ilicifolia* by offline and online high performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2008; 1207(1-2):101-9.
102. Souza LM, Cipriani TR, Iacomini M, Gorin PA, Sasaki GL. HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2008; 47(1):59-67.
103. Marques V, Farah A. Chlorogenic acids and related compounds in medicinal plants and infusions. *Food Chemistry*. 2009; 113(4):1370-6.
104. Cipriani TR, Mellinger CG, Gorin PA, Iacomini M. An arabinogalactan isolated from the medicinal plant *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*. 2004; 67(4):703-6.
105. Cipriani TR, Mellinger CG, de Souza LM, Baggio CH, Freitas CS, Marques MC, et al. A polysaccharide from a tea (infusion) of *Maytenus ilicifolia* leaves with anti-ulcer protective effects. *Journal of Natural Products*. 2006; 69(7):1018-21.
106. Mendes BG, Machado MJ, Falkenberg MB. Triagem de glicolípídios em plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2006; 16(4):568-75.
107. Ahmed MS, Fong HHS, Soejarto DD, Dobberstein RH, Waller DP, Morenoazorero R. High-performance liquid-chromatographic separation and quantitation of maytansinoids in *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Chromatography*. 1981; 213(2):340-4.
108. Soares LA, Oliveira AL, Ortega GG, Petrovick PR. Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis*. 2004; 36(4):787-90.

109. Velloso JCR, Khalil OAK, Khalil NM, Santos V, Hakime-Silva RA, Furlan M, et al. *Maytenus ilicifolia* as source of antioxidants and anti-radicals agents and its action on neutrophils peroxidase (myeloperoxidase). African Journal of Biochemistry Research. 2008; 2(12):232-9.
110. INPI. Consulta à bases de dados do INPI. 2011 [acesso em 9 fev. 2011]. Disponível em: <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>.
111. Martins AG, Guterres SS, González Ortega G. Anti-ulcer activity of spray-dried powders prepared from leaf extracts of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. Acta Farmaceutica Bonaerense. 2003; 22(1):39-45.
112. Cordeiro DS, Oliveira WP. Technical aspects of the production of dried extract of *Maytenus ilicifolia* leaves by jet spouted bed drying. International Journal of Pharmaceutics. 2005; 299(1-2):115-26.
113. Oliveira OW, Petrovick PR. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010; 20(4):641-50.
114. Souza TP, Ortega GG, Bassani VL, Petrovick PR. Avaliação da viabilidade de compressão direta de formulações contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*. Acta Farmaceutica Bonaerense. 2000; 19(2):91-8.
115. Soares LA, Gonzalez Ortega G, Petrovick PR, Schmidt PC. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. AAPS PharmSciTech Journal. 2005; 6(3):359-66.
116. Soares LAL, Schmidt PC, Ortega GG, Petrovick PR. Efeito da força e da velocidade de compressão sobre as propriedades de comprimidos contendo alta concentração de extrato seco vegetal. Acta Farmaceutica Bonaerense. 2003; 22(2):147-54.
117. Marino DC, Sabino LZL, Armando Jr J, Ruggiero AA, Moya HD. Analysis of the polyphenols content in medicinal plants based on the reduction of Cu (II)/bicinechonic complexes. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2009; 57(23):11061-6.
118. Oliveira RS, Colaco W. Gamma radiosensitivity of *Maytenus ilicifolia* extract: Development of protocol for quality control. Latin American Journal of Pharmacy. 2008; 27(2):235-9.
119. Vieira SCH, Sólón S, Vieira MC, Zárte NAH. Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados-MS. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010; 20(1):28-34.
120. Baggio CH, Freitas CS, Mayer B, Santos AC, Twardowschy A, Potrich FB, et al. Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. Journal of Ethnopharmacology. 2009; 123(3):385-91.
121. Vyawahare NS, Deshmukh VV, Gadkari MR, Kagathara VG. Plants with antiulcer activity. Pharmacognosy Reviews. 2009; 3(5):118-25.
122. Santos-Oliveira R, Coulaud-Cunha S, Colaço W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2009; 19(2b):650-9.
123. Caldas ED, Machado LL. Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. Food Chemical Toxicology. 2004; 42(4):599-603.
124. Montanari T, Carvalho JE, Dolder H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart.ex. Reiss on spermatogenesis. Contraception. 1998; 57(5):335-9.
125. Melo SD, Soares SF, Costa RF, Silva CR, Oliveira MBN, Bezerra RJAC, et al. Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2001; 496(1-2):33-8.
126. Schmeda-Hirschmann G, Yesilada E. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. Journal of Ethnopharmacology. 2005; 100(1-2):61-6.
127. Oliveira MG, Monteiro MG, Macaubas C, Barbosa VP, Carlini EA. Pharmacologic and toxicologic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. Journal of ethnopharmacology. 1991; 34(1):29-41.
128. Carlini EA, Braz S. Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus* sp. (Espinheira-santa) contra úlcera gástrica experimental em ratos In: (CEME) CdM, editor. Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira-santa" e outras). Brasília: CEME/MS; 1988.
129. Souza-Formigoni ML, Oliveira MG, Monteiro MG, Silveira-Filho NG, Braz S, Carlini EA. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. Journal of Ethnopharmacology. 1991; 34(1):21-7.
130. Tabach R, Rodrigues E, Moura YG, Carlini EA. Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss). Revista Racine. 2001; 61(1):44-8.
131. Macaúbas CIP, Oliveira MGM, Formigoni MLOS, Silveira-Filho NG, Carlini EA. Estudo da eventual ação antiúlcera gástrica do bálsamo (*Sedum* sp), folha-da- fortuna (*Bryophyllum calycinum*),

- couve (*Brassica oleraceae*) e da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) em ratos. In: CEME, editor. Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira santa" e outras). Brasília: CEME/MS; 1988. p. 5-20.
132. Tabach R, Rodrigues E, Moura YG, Carlini EA. Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss): efeitos no pH, volume e índice de úlceras estomacais - estudos experimentais e clínicos. Revista Racine. 2001; 61(março/abril):44-8.
133. Oliveira MGM, Carlini EA. Efeitos farmacológicos de administração aguda de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira santa" e outras). Brasília: CEME/MS; 1988. p. 37-48.
134. Carlini EA, Frochtengarten ML. Toxicologia clínica (Fase I) da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira-santa" e outras). Brasília: CEME/MS; 1988. p. 67-73.
135. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 90 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o "Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos". 2004.
136. Soares SF, Brito LC, Souza DE, Almeida MC, C. BL, Bernardo-Filho M. Citotoxic effects of stannous salts and the action of *Maytenus ilicifolia*, *Baccharis genistelloides* and *Cymbopogon citratus* aqueous extracts. Revista Brasileira de Engenharia Biomédica. 2004; 20(2-3):73-9.
137. BRASIL. Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010 [acesso em 21 dez. 2010]. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
138. Camparoto ML, Teixeira RD, Mantovani MS, Vicentini PVE. Effects of *Maytenus ilicifolia* Mart. and *Bauhinia candicans* Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells. Genetics and Molecular Biology. 2002; 25(1):85-9.
139. Horn RC, Vargas VMF. Antimutagenic activity of extracts of natural substances in the Salmonella/microsome assay. Mutagenesis. 2003; 18(2):113-8.
140. Montanari T, Bevilacqua E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. Contraception. 2002; 65(2):171-5.
141. Carlini EA, Macaubas CIP, Oliveira MGM, Barbosa VP. Toxicologia pré-clínica da Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "espinheira -santa" e outras). Brasília: CEME/MS; 1988. p. 49-65.
142. Bucciarelli A, Mancini MM, Skliar M. Propriedades gastroprotectoras de plantas medicinales. Estudios fitoquímicos y farmacológicos Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca. 2007; 17(1):3-9.
143. Ferreira PM, Oliveira CN, Oliveira AB, Lopes MJ, Alzamora F, Vieira MA. A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. Planta. 2004; 219(2):319-24.
144. Jorge RM, Leite JP, Oliveira AB, Tagliati CA. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. Journal of Ethnopharmacology. 2004; 94(1):93-100.
145. Baggio CH, Freitas CS, Otofujii GM, Cipriani TR, Souza LM, Sasaki GL, et al. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺ -ATPase activity and formation of nitric oxide. Journal of Ethnopharmacology. 2007; 113(3):433-40.
146. Shirota O, Morita H, Takeya K, Itokawa H, Iitaka Y. Cytotoxic Aromatic Triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus Chuchuhuasca*. Journal of Natural Products-Lloydia. 1994; 57(12):1675-81.
147. González AG, Jiménez JS, Moujir LM, Ravelo AG, Luis JG, Bazzocchi IL, et al. Two new triterpene dimers from Celastraceae, their partial synthesis and antimicrobial activity. Tetrahedron. 1992; 48(4):769-74.
148. Lewis DA, Hanson PJ. Anti-ulcer drugs of plant origin. Progress in Medicinal Chemistry. 1991; 28(3):201-31.
149. Portillo A, Vila R, Freixa B, Adzet T, Cañigueral S. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. Journal of Ethnopharmacology. 2001; 76(1):93-8.
150. Cunico MM, Cirio GM, Miguel OG, Miguel MD, Montrucchio DP, Auer CG, et al. Contribuição ao estudo da atividade antifúngica de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., Celastraceae. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2002; 12(2):69-73.
151. Giani TS. Medicinal plants and radionuclides: a review. Pharmacognosy Reviews. 2007; 1(2):203-9.
152. Soares SF, Brito LC, Souza DE, Bernardo LC, Oliveira JF, Bernardo-Filho M. Potential pitfalls in the nuclear medicine imaging: Experimental models to evaluate the effect of natural products on the

- radiolabeling of blood constituents, bioavailability of radiopharmaceutical and on the survival of *Escherichia coli* strains submitted to the treatment with stannous ion. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A. 2006; 569(5):505-8.
153. Hnatyszyn O, Moscatelli V, Garcia J, Rondina R, Costa M, Arranz C, et al. Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pig. Phytomedicine. 2003; 10(8):669-74.
154. Kasse CA, Cruz OLM, Iha LCN, Costa HO, Lopes EC, Coelho F. O uso de *Maytenus ilicifolia* na prevenção da ototoxicidade induzida pela cisplatina. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2008; 74(5):712-7.
155. Pessuto MB, Costa IC, Souza AB, Nicoli FM, Mello JCP, Petereit F, et al. Antioxidant activity of extracts and condensed tannins from leaves of *Maytenus ilicifolia* MART. ex REISS. Química Nova. 2009; 32(2):412-6.
156. Gomes MF, Silva VTB, Laverde Junior A, Takemura OS. Avaliação da atividade antioxidante de extratos das folhas de *Bixa orellana* (Bixaceae) e *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). Arquivos de Ciências da Saúde UNIPAR. 2009; 12(3):169-73.
157. Tabach R, Oliveira WP. Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of a dry extract of *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss produced by a jet spouted bed dryer. Pharmazie. 2003; 58(8):573-6.
158. Oliveira JF, Braga AC, Oliveira MB, Avila AS, Caldeira-de-Araujo A, Cardoso VN, et al. Assessment of the effect of *Maytenus ilicifolia* (Espinheira santa) extract on the labeling of red blood cells and plasma proteins with technetium-99m. Journal of ethnopharmacology. 2000; 72(1-2):179-84.
159. Tabach R, Carlini EA, Moura YG. Um novo extrato de *Maytenus ilicifolia* Mart ex-Reiss. Revista Racine. 2002; 71(1):38-41.
160. Geocze S, Vilela MP, Chaves BDR, Ferrari AP, Carlini EA. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira-santa" e outras). Brasília: CEME/MS; 1988. p. 75-87.
161. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 39 de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. 2008.
162. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 05 de 11 dezembro 2008. Determina a publicação da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". 2008.
163. Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. Current Drug Metabolism. 2006; 7(1):67-81.
164. Chieli E, Homiti N. Kidney proximal human tubule HK-2 cell line as a tool for the investigation of P-glycoprotein modulation by natural compounds. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2008; 7(6):282-95.
165. Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? Química Nova. 2005; 28(3):519-28.
166. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 4217 de 28 de dezembro de 2010. Aprova as normas de financiamento e execução do componente básico da assistência farmacêutica. 2010.
167. Sharapin N, Alonso JR, Henriques AT, Zuanazzi JAS, Mentz LA, Nunes E, et al. Hoja de congrosa (*Mayteni folium*). Revista de Fitoterapia. 2006; 6(1):29-43.
168. Amaral ACF, Simões EV, Ferreira JLP. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. Rio de Janeiro: Fiocruz.; 2005.
169. EPO. European Patent Office 2011 [acesso em 9 fev. 2011]. Disponível em: <http://www.epo.org/>.
170. INPI. Patentes para Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*). 2009 [acesso em 05 jul. 2009]. Disponível em: <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/servlet/PatenteServletController>.
171. WIPO. World international property organization. 2011 [acesso em 10 fev. 2011]. Disponível em: <http://www.wipo.int/portal/index.html.en>.
172. Niero R, Moser R, Busato AC, Yunes RA, Reis A, Filho VC. A comparative chemical study of *Maytenus ilicifolia* mart. reiss and *Maytenus robusta* reiss (Celastraceae). Zeitung Naturforsch. 2001; 56(1-2):158-61.
173. Crestani S, Rattmann YD, Cipriani TR, Souza LM, Iacomini M, Kassuya CA, et al. A potent and nitric oxide-dependent hypotensive effect induced in rats by semi-purified fractions from *Maytenus ilicifolia*. Vascular Pharmacology. 2009; 51(1):57-63.

174. Reyes CP, Nunez MJ, Jimenez IA, Busserolles J, Alcaraz MJ, Bazzocchi IL. Activity of lupane triterpenoids from *Maytenus* species as inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006; 14(5):1573-9.
175. Mossi AJ, Cansian RL, Leontiev-Orlov O, Treichel H, Mazutti M, Dariva C, et al. Advances in biological and chemical studies of south brazilian species of the genus *Maytenus* (BRAZIL). In: Govil JN, Singh VK, Ahmad K, editors. *Recent progress in medicinal plants*. Salazar 2006.
176. Murayama T, Eizuru Y, Yamada R, Sadanari H, Matsubara K, Rukung G, et al. Anticytomegalovirus activity of pristimerin, a triterpenoid quinone methide isolated from *Maytenus heterophylla* (Eckl. & Zeyh.). *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2007; 18(3):133-9.
177. Montanha JA, Moellerke P, Bordignon SAL, Schenkel EP, Roehe PM. Antiviral activity of Brazilian plant extracts. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 2004; 23(2):183-6.
178. Pereira AV, Luis AE. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa) comercializadas no estado do Paraná. *Latin American Journal of Pharmacology*. 2008; 27(4):591-7.
179. Reyes CP, Munoz-Martinez F, Torrecillas IR, Mendoza CR, Gamarro F, Bazzocchi IL, et al. Biological evaluation, structure-activity relationships, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship studies of dihydro-beta-agarofuran sesquiterpenes as modulators of P-glycoprotein-dependent multidrug resistance. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007; 50(20):4808-17.
180. Gomes-Figueiredo J, Pimentel IC, Vicente VA, Pie MR, Kava-Cordeiro V, Galli-Terasawa L, et al. Bioprospecting highly diverse endophytic *Pestalotiopsis* spp. with antibacterial properties from *Maytenus ilicifolia*, a medicinal plant from Brazil. *Canadian Journal of Microbiology*. 2007; 53(10):1123-32.
181. Ciocler E, Ymayo MR, Moreira RC, Andrade Junior AF, Akisue M, Cabral M. Contribuição ao estudo dos efeitos farmacológicos da *Maytenus ilicifolia* Martius (Espinheira santa). *Arquivos Médicos ABC*. 1989; 12(1/2):30-3.
182. Bicchi C, Brunelli C, Galli M, Sironi A. Conventional inner diameter short capillary columns: an approach to speeding up gas chromatographic analysis of medium complexity samples. *Journal of Chromatography A*. 2001; 931(1-2):129-40.
183. Schvartzman J, Krimer DB, Moreno AR. Cytotoxic effects of decoctions of the medicinal plant *Maytenus ilicifolia* cangorosa. *Revista Sociedade Científica Paraguaiá*. 1976; 16(1):63-8.
184. Scheffer MC, Doni Filho L, Koehler HS, Basaglia DBG, Ohlson O, editors. Comparison between the different methods for evaluating the physiological quality of seeds of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. *Celastraceae*. 1997: ISHS.
185. Nascimento VT, Lacerda EU, Melo JG, Lima CSA, Amorim ELC, Albuquerque UP. Quality control of medicinal plant products commercialized in the city of Recife (Pernambuco, Brazil): Erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), Quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.), and Chamomile (*Matricaria recutita* L.). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2005; 7(3):56-64.
186. Vilegas JHY, Lanças FM. Detecção de adulterações em amostras comerciais de "Espinheira-santa" por cromatografia gasosa de alta resolução (HRGC). *Revista de Ciências Farmacêuticas*. 1997; 18(2):241-8.
187. Scheffer MC, Correa-Junior C, Radomski MI. Domesticação de plantas medicinais: a experiência da Espinheira-santa Agrociência. 2005; 9(1/2):53-9.
188. Pedraja ES, Acosta OMN. Estabilidad por cromatografía en capa delgada de mezclas de tinturas de Quassia amara y Maytenus ilicifolia. *Revista Cubana de Farmácia*. 2009; 43(4):93-101.
189. Melo AM, Jardim ML, Santana CF, Lacet Y, Lobo Filho J, Lima I, et al. First observations on the topical use of Primin, Plumbagin and Maytenin in patients with skin cancer. *Revista do Instituto de Antibióticos*. 1974; 14(1-2):9-16.
190. Reddy JA, Westrick E, Santhapuram HK, Howard SJ, Miller ML, Vetzal M, et al. Folate receptor-specific antitumor activity of EC131, a folate-maytansinoid conjugate. *Cancer Research*. 2007; 67(13):6376-82.
191. Steenbock W. Fundamentos para o manejo de populações naturais de espinheira-santa, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.(Celastraceae). *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*. 2004; 20(2-3):73-9.
192. Vargas VM, Guidobono RR, Henriques JA. Genotoxicity of plant extracts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1991; 86(2):67-70.
193. Stefanello S, Flores R, Franco ETH. In vitro culture nodal segments of "Espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* Mart). *Revista Científica Rural*. 2003; 8(2):9-17.
194. Buffa Filho W, Pereira AMS, Franca SD, Furlan M. Indução de metabólitos bioativos em culturas de células de *Maytenus ilicifolia*. *Eletica Química*. 2002; 27(n.spe):403-16.

195. Souza TP, Bassani VL, Gonzalez Ortega G, Costa TC, Petrovick PR. Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia*. *Pharmazie*. 2001; 56(9):730-3.
196. Ribeiro PGF. Influência da retirada do arilo na germinação de sementes da Espinheira santa. *Horticultura Brasileira*. 2000; 18(2):14-9.
197. Avilla J, Teixido A, Velazquez C, Alvarenga N, Ferro E, Canela R. Insecticidal activity of *Maytenus* species (Celastraceae) nortriterpene quinone methides against codling moth, *Cydia pomonella* (L.) (Lepidoptera: tortricidae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000; 48(1):88-92.
198. Nunez MJ, Reyes CP, Jimenez IA, Moujir L, Bazzocchi IL. Lupane triterpenoids from *Maytenus* species. *Journal of Natural Products*. 2005; 68(7):1018-821.
199. Oliveira WP, Bott RF, Souza CRF. Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants. *Drying Technology*. 2006; 24(4):523-33.
200. Pereira MV, Campos J. *Maytenus ilicifolia*. *Arquivos Brasileiros de Medicina*. 1960; 21(3):17-23.
201. Duke JA. *Maytenus*: a folk medicine. *Science*. 1976; 191(4223):138.
202. Coelho LGV, Andrade AM, Chausson Y, Fernandes MLM, Lenza DP, Passos MCF, et al. *Maytenus ilicifolia* ("Espinheira santa"), peptic ulcer and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*. 1994; 13(3):109-12.
203. Machado AV, Santos M. Morfoanatomia foliar comparativa de especies conhecidas como Espinheira-santa: *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae), *Sorocea bonplandii* (Moraceae) e *Zollernia ilicifolia* (Leguminosae). *Revista do Horto Botânico*. 2004; 9(3):1-19.
204. Itokawa H, Shiota O, Morita H, Takeya K, Tomioka N, Itai A. New triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *Tetrahedron Letters*. 1990; 31(47):6881-2.
205. Itokawa H, Shiota O, Ichitsuka K, Morita H, Takeya K. Oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*. 1993; 56(9):1479-85.
206. Soares LA, Ortega GG, Petrovick PR, Schmidt PC. Optimization of tablets containing a high dose of spray-dried plant extract: a technical note. *AAPS PharmSciTech Journal*. 2005; 6(3):367-71.
207. Pereira AMS, Pereira PS, Cerdeira RMM, Franca SC, Rodrigues DC, Moraes FR, et al., editors. Pharmacologically active compounds in plant tissue culture of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). 1992: ISHS.
208. Simmons MP, Clevinger CC, Savolainen VV, Archer RH, Mathews S, Doyle JJ. Phylogeny of the *Celastraceae* inferred from phytochrome B gene sequence and morphology. *American Journal of Botany*. 2001; 88(2):313-25.
209. Itokawa H, Morris-Natschke SL, Akiyama T, Lee KH. Plant-derived natural product research aimed at new drug discovery. *Journal of Natural Medicines*. 2008; 62(3):263-80.
210. Nossack AC, Vasconcelos EC, Vilegas JHY, Lancas FM, Roque NF. Quantitative analysis of triterpenes friedelan-3-beta-ol and friedelin in *Maytenus aquifolium* by high-resolution gas chromatography and high-temperature capillary gas chromatography. *Phytochemical Analysis*. 2000; 11(4):243-6.
211. Alice CB, Vargas VMF, Silva G, Siqueira N, Schapoval E, Gleye J, et al. Screening of plants used in south Brazilian folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 1991; 35(2):165-71.
212. Shiota O, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus ilicifolia*. *Heterocycles*. 1994; 38(2):383-9.
213. Al Mofleh IA. Spices, herbal xenobiotics and the stomach: Friends or foes? *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010; 16(22):2710.
214. Radomiski MI, Wisniewski C. Teores de elementos químicos hidrossolúveis em folhas de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*)(Schrad.) Planch. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2004; 6(3):65-8.
215. Zhu NQ, Sharapin N, Zhang JS. Three glucosides from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry*. 1998; 47(2):265-8.

7 DISCUSSÃO

7.1 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS

Os resultados desse trabalho sobre medicamentos fitoterápicos registrados foram os primeiros publicados no país a partir de dados primários da Anvisa, obtidos diretamente do seu sistema de dados interno, o DATAVISA, que só pode ser acessado por funcionários credenciados para utilizar o sistema.

A consulta foi validada por mais três diferentes bases de dados, das quais outras duas pertencentes a Anvisa e uma base privada, de modo que se pudesse obter os dados da forma mais confiável possível.

Um estudo anterior já havia sido feito avaliando a estrutura do mercado de medicamentos fitoterápicos (20). Os dados secundários desse estudo foram obtidos da empresa de consultoria IMS Health que fornece informações sobre unidades vendidas de medicamentos e faturamento. Esse estudo demonstrou que, dos medicamentos fitoterápicos comercializados em 2003, 226 caracterizavam-se como monodrogas e 172 como associações, obtendo-se, segundo esse estudo, um total de 398 fitoterápicos comercializados. O mesmo estudo avaliou esses dados no ano de 2006 e observou que, nesse ano, o quadro sofreu uma alteração, tendo-se 238 medicamentos como fitoterápicos simples e 129 em associação, num total de 377 fitoterápicos comercializados (20). Segundo Macedo e Gemal (2009) (82), esses dados mostram que houve uma queda expressiva no número de medicamentos fitoterápicos associados, dando a entender que a legislação privilegia o registro de medicamentos fitoterápicos simples. Outros autores também imputam essa diminuição de medicamentos fitoterápicos associados à legislação (68).

Os dados obtidos no estudo realizado por Freitas, 2007 (20), são diferentes e de difícil comparabilidade com os obtidos neste trabalho, pois, no primeiro, foi feito um estudo do número de medicamentos fitoterápicos comercializados,

enquanto o realizado nessa tese foi sobre o número de medicamentos fitoterápicos registrados. Esses dois parâmetros podem fornecer números diferentes, pois nem sempre as empresas farmacêuticas comercializam todos os medicamentos fitoterápicos registrados, de acordo com suas estratégias de marketing. Assim, não se pode comparar os dados do estudo de Freitas com os de medicamentos fitoterápicos registrados.

Se o número de medicamentos registrado fosse o mesmo de comercializados, então poder-se-ia dizer que continuou havendo uma diminuição no número de medicamentos fitoterápicos associados em dois anos, caindo para 80. Porém, o número total de produtos registrado teria crescido para 512.

O número de fitoterápicos registrado em associação, 80, corresponde a 15,6% do total de fitoterápicos registrados. O que é um valor realmente baixo.

Pela avaliação das normas de registro de medicamentos fitoterápicos feita nesse trabalho, pode-se comentar que a legislação não privilegia o registro de fitoterápicos simples. A legislação brasileira, até a publicação da RDC 14/2010, solicitava os mesmos requisitos de qualidade, tanto para fitoterápicos simples quanto para compostos. O problema é que cumprir esses itens, principalmente os testes químicos quantitativos, é muito mais complicado e dispendioso para um medicamento composto por uma associação de espécies vegetais do que para medicamentos produzidos por uma só espécie. Mesmo assim, a situação foi abrandada na RDC 14/2010, que trouxe alternativas ao controle de qualidade de fitoterápicos em associação, conforme será debatido adiante (8).

Pode ser observado, pelos dados obtidos, que a maioria dos fitoterápicos é registrada em formas farmacêuticas sólidas, provavelmente por possuírem maior estabilidade química, físico-química e microbiológica. Esse dado é corroborado por Oliveira e Petrovick (2010) (172).

Entre as 10 espécies vegetais com maior número de derivados registrados, apenas uma é nativa. Todas as outras são plantas exóticas, como o Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) ou exóticas adaptadas, como a soja (*Glycine max* Merrill.). Esse dado corrobora a informação de que muitas das espécies vegetais empregadas em terapêutica atualmente no Brasil não são nativas (68).

Essa situação não provém de diferenças na legislação para plantas nativas ou exóticas, pois os requisitos solicitados na comprovação da segurança, eficácia e qualidade são idênticos para qualquer espécie vegetal, não importando sua origem. Decorre do menor número de estudos existentes para as espécies nacionais. Esse estudo também mostrou que há mais espécies nativas ou sulamericanas registradas do que se previa. Pois, informalmente, pensava-se que só havia registro para quatro espécies vegetais nativas, e foi demonstrado que 55 das espécies com fitoterápicos registrados possuem distribuição no Brasil.

Outro dado já demonstrado por Freitas (2007), é que as empresas de fitoterápicos se concentram no Sudeste. O que foi corroborado pelos dados obtidos nesse estudo. Esse autor, em seu levantamento, mostrou que, em 2003, havia 100 empresas produtoras de medicamentos fitoterápicos, e esse número aumentou para 103 em 2006 (20). O levantamento dos fitoterápicos registrados mostrou que 119 empresas estão cadastradas na Anvisa com detentoras de registro de fitoterápicos. Assim, os dados sugerem que o número de empresas que produzem medicamentos fitoterápicos vem crescendo ao longo dos anos.

Os dois trabalhos também demonstram concentração do mercado de fitoterápicos em poucas empresas. Freitas (2007) relatou que, em 2006, 5 empresas detinham 52% do faturamento do segmento e 7 empresas comercializavam 50,7% do total de fitoterápicos (20). Os dados desta tese, para o ano de 2008, mostram que 10 empresas detinham 43,8% dos registros válidos. Dessas, uma empresa sozinha detinha 8,6% dos registros de válidos de medicamentos fitoterápicos.

Outro ponto importante observado é que as bases de dados da Anvisa não possuem ferramentas que mostrem os medicamentos registrados por tipo de medicamento ou classe terapêutica, sendo necessário fazer a busca individualmente, por princípio ativo, o que demandou muito trabalho, sugerindo que, na pesquisa rotineira, o sistema de dados causa diversos problemas a Anvisa.

Outro problema, é que tanto o Datavisa, quanto o sítio eletrônico da Anvisa não excluem de seus resultados de busca produtos que já tiveram o registro

expirado; assim, em alguns casos, faz-se necessário buscar o processo físico nos arquivos da Anvisa para confirmar a validade de determinados registros, o que foi mais um complicador nesta pesquisa.

Atualmente, está sendo desenvolvido a base de dados de registro eletrônico da Anvisa que deverá resolver esse problema por apresentar diversas ferramentas de busca planejadas. A base de dados do registro eletrônico já foi lançada e está em etapa de validação pelas empresas (44).

7.2 ANÁLISE DAS ESPÉCIES VEGETAIS DA RENISUS

Quando esse trabalho foi iniciado, o DAF/MS discutia uma lista contendo 273 espécies vegetais medicinais, denominada “Relação nacional de plantas medicinais com potencial de utilização no SUS”. A publicação dessa lista era uma demanda da PNPMF e PNPIC, como forma de subsidiar a RENAME-FITO. Continha espécies nativas, exóticas adaptadas e exóticas, divididas em três graus de prioridade de acordo com sua maior possibilidade de utilização, critério que era atribuído pelo número de estudos já existentes sobre cada espécie, condições de cultivo, e se a mesma era nativa (40).

Assim, esse trabalho iniciou-se estudando essa primeira lista. Chegou-se a avaliar a distribuição geográfica das 273 espécies. Do total de 237 espécies presentes na Lista com potencial de utilização no SUS, 115 (48,5%) foram citadas como tendo distribuição geográfica no Brasil, duas (0,8%) na América do Sul e para três (1,3%) não foi encontrada a informação sobre sua distribuição. A lista com as 273 espécies, por ser substituída pelo MS sem ter sido publicada oficialmente, tem apenas valor histórico para este trabalho.

Em 2009, quando foi publicada a Rensisus, foi necessário que uma nova análise fosse realizada. O MS informa que a Rensisus contém 71 espécies, porém, esse número é maior, no total de 89, já que o MS contou, como apenas uma, algumas espécies correlatas, para as quais ainda não se sabe qual a melhor

espécie a utilizar, como: *Aloe vera* ou *A. barbadensis*; *Alpinia zerumbet* ou *A. speciosa*; *Bauhinia affinis*, *B. forficata* ou *B. variegata*; *Cordia curassavica* ou *C. verbenacea*; *Croton cajucara* ou *C. zehntneri*; *Maytenus aquifolium* ou *M. officinalis*; *Mentha crispera*, *M. piperita* ou *M. villosa*; *Mikania glomerata* ou *M. laevigata*; *P. alata*, *P. edulis* ou *P. incarnata*; *P. gratissima* ou *P. americana*; *Phyllanthus amarus*, *P. niruri*, *P. tenellus* ou *P. urinaria*; *Polygonum acre* ou *P. hydropiperoides*; *Syzygium jambolanum* ou *S. cumini*; *Vernonia ruficoma* ou *V. polyanthes* (41).

Das 237 espécies existentes na “Relação nacional de plantas medicinais com potencial de utilização no SUS”, 75 permaneceram na Rénisus e foram adicionadas 14 novas espécies.

Do total de espécies da Rénisus, 54% têm distribuição geográfica citada no Brasil, o que é importante por favorecer o estudo de plantas nativas ou exóticas adaptadas, o que favorece a diminuição do déficit em importação de matérias-primas, favorece a produção local, diminuindo o êxodo rural.

De cerca de 40% das espécies constantes da Rénisus foram elaborados medicamentos fitoterápicos com registro na Anvisa, o que favorece sua inserção na Renafito. Para os medicamentos obtidos dessas espécies, a Anvisa já fez a avaliação da segurança, eficácia e qualidade, por meio de uma das formas previstas na legislação de registro de medicamentos fitoterápicos. Porém, para algumas das espécies constantes da Rénisus há escassos dados científicos que validem sua utilização, tanto do ponto de vista farmacológico quanto químico (68).

Das 89 espécies, 14 já estão na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da Anvisa, conforme disposto na IN 05/2008, e 38 espécies estão entre as passíveis de notificação como drogas vegetais de acordo com RDC 10/2010. Essas duas normas favorecem a liberação do uso desses fitoterápicos por estabelecerem facilidades a liberação de sua venda.

A IN 05/2008 é previa à publicação da Rénisus, assim, ainda há poucas espécies da Rénisus presentes, mas na RDC 10/2010, que foi publicada posteriormente, buscou-se inserir o máximo possível de espécies presentes na Rénisus para favorecer a PNPMF e a utilização dessas espécies.

Ainda é muito pequeno o número de monografias de espécies da Renisus na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, com 12 espécies monografadas, havendo duas monografias para a hortelã-pimenta (*Mentha x piperita* L.), uma para a droga vegetal folha e uma para o óleo essencial.

Esse tamanho reduzido justifica-se porque a 5ª edição da FB foi apenas uma revisão das edições anteriores, já havendo acordos entre MS e Farmacopeia para produção de mais monografias de espécies de interesse ao SUS.

Não há ainda padrões químicos farmacopeicos na FB para as espécies da Renisus pois o trabalho do CTT específico para desenvolvimento de marcadores na FB ainda não teve início. Essa situação precisa ser revertida por ser de importância fundamental para o controle da qualidade de fitoterápicos.

7.3. MODIFICAÇÕES NA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA BRASILEIRA PARA FITOTERÁPICOS

As principais ações da Anvisa nas duas políticas, PNPMF e PNPIC estão relacionadas a regulamentação. A criação de normas de BPFC de insumos de origem vegetal e medicamentos fitoterápicos, como a de BPM em Farmácias Vivas encontra-se explícita no Programa da PNPMF.

A Anvisa, com o intuito de atender às demandas das Políticas publicadas em 2006 (PNPMF e PNPIC) instituiu, em janeiro de 2008, um Grupo de Trabalho para estabelecer as adequações necessárias nas suas normas frente às políticas citadas. Faziam parte desse grupo, representantes da GGMed, GGIMP e GGALI, MS e Fiocruz. O grupo reuniu-se rotineiramente durante dois anos, contribuindo para que as normas publicadas pelas diferentes áreas da Anvisa pudessem ser mais homogêneas em seus requisitos. Em decorrências desses trabalhos, várias normas envolvendo plantas medicinais e fitoterápicos já foram republicadas ou criadas, desde 2006, conforme mostrado no Quadro 4.

As normas para registro de medicamentos fitoterápicos e notificação de drogas vegetais serão discutidas em detalhes em seguida.

A norma para BPFC de medicamentos foi republicada como RDC 17/2010 e trouxe o Título VIII específico para medicamentos fitoterápicos. Assim, as empresas farmacêuticas que pretenderem produzir medicamentos fitoterápicos, além de cumprirem os requisitos gerais da norma requisitados para a produção de qualquer medicamento, têm que cumprir, adicionalmente, os exigidos especificamente para fitoterápicos.

Quando o Programa da PNPMF previu a publicação de uma norma específica de BPFC para medicamentos fitoterápicos tinha o intuito de que fossem publicadas regras adequadas, mais próximas a realidade da indústria brasileira, para esse tipo de produto, com testes específicos e aplicáveis para fitoterápicos, o que favoreceria as empresas produtoras e, conseqüentemente, o mercado de espécies vegetais medicinais. Porém, a Anvisa entendendo que medicamentos fitoterápicos devem seguir todos os requisitos da classe em que se engloba no Brasil, ou seja, medicamentos, imputou-os as mesmas regras aplicadas aos medicamentos sintéticos, adicionadas de requisitos específicos a serem avaliados nas matérias-primas vegetais e produto final, o medicamento fitoterápico (29).

As normas relacionadas a CBPF de insumos e drogas vegetais já passaram por consulta pública, as contribuições já foram contabilizadas, porém ainda não foi publicado o texto final das mesmas, por isso, não são discutidas em profundidade nesse trabalho. As BPFC de insumos são importantes para viabilização de fitoterápicos por determinarem requisitos a serem seguidos para as matérias-primas tanto para medicamentos fitoterápicos como para drogas vegetais (93). Enquanto isso, as BPFC de drogas vegetais notificadas determinam o controle de toda produção das mesmas (133).

Uma das normas mais esperadas dentre as novas a serem editadas pela Anvisa é a que dita as BPM de plantas medicinais e fitoterápicos em Farmácias Vivas. A discussão para elaboração dessa proposta de norma durou dois anos, envolvendo pesquisadores, farmacêuticos de farmácias de manipulação públicas de fitoterápicos, MAPA, MMA e a Procuradoria da Anvisa e Ministério da Saúde.

Esses dois últimos participaram das discussões pelos impedimentos legais na criação de um novo tipo de farmácia de manipulação, diferente da já existente e regulamentada pelas RDCs 67/2007 e 87/2008 (10, 73).

A Anvisa, por ser uma agência reguladora, não pode legislar, criando novos tipos de estabelecimentos, assim, sua procuradoria solicitou ao MS que publicasse uma Portaria instituindo a Farmácia Viva para que a mesma pudesse ser regulamentada. Dessa forma, o MS pautou na Comissão Intergestores Tripartite (CIT) sua proposta, o que culminou com a publicação da Portaria, definindo Farmácia Viva (FV), no contexto da PNAF, como o estabelecimento de gestão pública que deverá realizar todas as etapas, desde o cultivo, a coleta, o processamento, o armazenamento de plantas medicinais, a manipulação e a dispensação de preparações magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos. Segundo essa Portaria, as FV não podem comercializar os fitoterápicos produzidos. A Portaria determina ainda que a FV fica sujeita ao disposto em regulamentação sanitária e ambiental específicas, a serem emanadas pelos órgãos regulamentadores afins. Após isso, a Anvisa publicou a CP 85/2010 com os requisitos para manipulação. As contribuições à CP foram recebidas e consolidadas, porém, a norma final não pode ser publicada até que MAPA e MMA definam como serão regulamentadas as questões de boas práticas agrícolas no horto desse estabelecimento (26-27).

Outra importante ação da Anvisa em apoio a PNPMF foi a publicação da IN 10/2009 que complementa a RDC 44/2009, que trata das boas práticas farmacêuticas em farmácias e drogarias (130, 132). Essa norma instituiu que grande parte dos medicamentos em farmácias e drogarias fosse mantida fora do acesso direto da população, à excessão de medicamentos fitoterápicos, notificados e antiinflamatórios tópicos isentos de prescrição. Essa medida favorece o comércio de medicamentos fitoterápicos e os pôs na mídia no período subsequente à publicação da norma.

Também foi publicada pela Anvisa a RDC 39/2008, que traz os requisitos para realização de ensaios clínicos para produtos a serem registrados na Anvisa (173). Porém, não existe nessa norma qualquer requisito que diferencie a

metodologia do estudo de um medicamento sintético ao de medicamentos fitoterápicos, não sendo essa ação tida como uma regulamentação da Anvisa para fitoterápicos.

Por fim, outra ação realizada, que já foi comentada anteriormente, foi a atualização das monografias da Farmacopeia Brasileira e a publicação da CP do FFB.

A 5ª edição da FB trouxe 41 monografias de drogas vegetais e quatro de derivados vegetais. Esse número é muito pequeno considerando a grande quantidade de espécies vegetais medicinais utilizadas no Brasil, mas esse número deve aumentar nas edições posteriores, conforme interesse da Anvisa em favorecer a PNPMF, incluindo a criação de um CTT específico na FB de apoio a essa Política, o CTT-APF.

Esse CTT já elaborou a proposta de FFB, que passou por CP em 2009, e tem publicação prevista para maio de 2011, após consolidação das contribuições recebidas. O Formulário deverá conter formulações para 47 drogas vegetais para infusos, 17 tinturas, 1 xarope, 5 géis, 5 pomadas, 1 sabonete e 5 bases farmacêuticas. Essa publicação favorecerá a utilização da fitoterapia em farmácias de manipulação e Farmácias Vivas, já que tornará oficiais essas formulações, permitindo que as mesmas sejam manipuladas como estoque mínimo, sem necessidade de prescrição médica (134).

O Formulário servirá ainda como orientador na utilização das formulações que foram selecionadas para nele constarem, da mesma forma que as drogas vegetais notificadas, impactando positivamente nas ações da Anvisa de orientação da população quanto ao uso correto de plantas medicinais e fitoterápicos.

Outra norma recente é a RDC 95/2008, que padroniza as bulas de fitoterápicos obtidos de 13 espécies vegetais: *Serenoa repens*, *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis*, *Cimicifuga racemosa*, *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea*, *Cynara scolymus*, *Maytenus officinalis*, *Valeriana officinalis*, *Peumus boldus*, *Paullinia cupana*, *Passiflora incarnata* e *Allium sativum*. A Anvisa pretendeu com isso disponibilizar informações padronizadas sobre medicamentos fitoterápicos à população e aos profissionais de saúde que os prescrevem,

atuando no seu uso racional (129). Essa norma foi atualizada, mantendo os textos das bulas padrões, pela RDC 47/2009 (90).

Uma nova CP foi publicada, em 2010, para padronizar outras cinco bulas de medicamentos fitoterápicos: *Aesculus hippocastanum*, *Glycine max*, *Piper methysticum*, *Rhamnus purshiana* e *Senna alexandrina*, porém, o texto final da norma contendo as bulas padrão ainda não foi publicado (174).

Na padronização de bulas, publicação do FFB e do anexo da notificação de drogas vegetais, a Anvisa atuou na padronização e disponibilização de informações de plantas medicinais e fitoterápicos, fornecendo informações corretas sobre a melhor forma de sua utilização.

Assim, logo que sejam publicados os textos finais da norma de BPFC de insumos e drogas vegetais, e as BPM em Farmácias Vivas, a Anvisa terá cumprido com todas as suas ações frente a PNPMF. Mesmo com essas três normas que ainda precisam ter seu texto final publicado, muitos regulamentos já foram atualizados ou mesmo publicados pela primeira vez no Brasil, sendo inovadores, colocando a Anvisa, conforme dados fornecidos pelo DAF/MS, como o órgão que mais cumpriu suas atividades frente a PNPMF, favorecendo o uso de fitoterápicos seguros, eficazes e de qualidade pela população (175).

7.3.1 Registro de medicamentos fitoterápicos

O registro de medicamentos é parte essencial da avaliação da sua qualidade. Nessa etapa, a Agência reguladora confere as informações e testes fornecidos pelas empresas solicitantes dos registros. Todos os medicamentos precisam ser registrados previamente à comercialização.

São quatro os requisitos para solicitação de registro de medicamento fitoterápico. O primeiro é documental, incluindo a apresentação de certificados referentes, por exemplo, à comprovação de existência de profissional farmacêutico responsável técnico pela produção e AFE do estabelecimento. Em seguida, deve

ser comprovado o tripé no qual se baseia o registro de qualquer medicamento: segurança, eficácia e qualidade (8).

Os requisitos de segurança e eficácia não foram alterados desde a RDC 48/2004, podendo ser comprovadas por uma das seguintes opções: pontuação em literatura técnico-científica; ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia; tradicionalidade de uso; e presença na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela Anvisa na IN 5/2008.

A primeira delas é a obtenção de pontuação definida a partir da apresentação de estudos farmacológicos e toxicológicos presentes nas obras contidas na "Lista de Referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos", publicada como IN 05/2010. Essa lista apresenta 35 livros de referência que a indústria pode utilizar para o registro de seus produtos. Pode-se também utilizar monografias publicadas sobre a espécie que se pretende registrar. A lista foi ampliada de 17 publicações, apresentadas na norma anterior (RE 88/2004), para 35. A atualização dessa lista, incluindo principalmente livros brasileiros, teve o intuito de ampliar as possibilidades de registro de medicamentos fitoterápicos (118).

As inclusões foram feitas com base em avaliações de referências técnico-científicas da área, divididas em três grupos (A, B e C) definidos conforme o modelo de monografia para as plantas medicinais existentes em cada livro. Livros citados no grupo A pontuam com três pontos, no grupo B com dois pontos e no grupo C com um ponto. Artigos científicos pontuam como 0,5 pontos. É necessário que sejam somados seis pontos para cada indicação terapêutica proposta para a espécie vegetal a ser registrada. Cada referência deve informar qual o tipo de derivado utilizado, de que parte da planta o mesmo foi obtido, qual a forma de obtenção, a posologia proposta e a indicação terapêutica para qual o mesmo foi comprovado, devendo essas informações ser as mesmas disponibilizadas para o medicamento a ser registrado (118).

Além dos livros citados na IN 5/2010, também podem ser utilizados artigos publicados em revistas indexadas, e a metade dos artigos apresentados deve se referir a ensaios clínicos. Quando forem utilizados apenas livros citados na IN,

pelo menos um deve referir-se a estudos em seres humanos utilizando a espécie vegetal (118).

A segunda forma possível é a apresentação de estudos pré-clínicos e clínicos, como ocorre com os medicamentos sintéticos registrados na Anvisa. Fitoterápicos possuem um Guia para realização de ensaios toxicológicos pré-clínicos específico, publicado como RE 90/2004 (86). Os testes pré-clínicos dividem-se em toxicologia de dose única e de doses repetidas. A toxicologia de doses repetidas divide-se em subcrônica, quando o medicamento tem uma proposta de uso de até um mês no ser humano por ano; ou crônica, quando o período de utilização proposto é de mais de um mês por ano, ou quando é indicado o uso contínuo do medicamento. Adicionalmente, devem ser realizados testes complementares de toxicidade reprodutiva e os estudos toxicológicos para produtos de uso tópico, que abrangem sensibilidade cutânea, irritabilidade dérmica e ocular. A norma traz as espécies e número de animais a serem utilizados em cada teste (86).

Para os estudos clínicos, devem ser seguidas as determinações do CNS, ditadas nas Resoluções 196/1996 e 251/1997, além da RDC 39/2008 (8, 81, 173). A Resolução 196/1996 traz as orientações para qualquer pesquisa realizada em seres humanos, enquanto a 251/1997 é específica para pesquisa com fármacos e medicamentos. As mesmas não diferenciam a pesquisa clínica a ser realizada com medicamentos sintéticos e fitoterápicos, assim, é necessário que, caso seja solicitado o registro comprovando a segurança e eficácia com base em estudos clínicos, sejam apresentadas todas as fases regulamentares: estudo clínico fase 1, que corresponde ao estudo toxicológico piloto; fase 2, correspondente ao estudo farmacológico piloto; e estudo fase 3, que é o estudo terapêutico ampliado. Depois da realização dessas três etapas, com a obtenção de resultados que demonstrem que o produto é eficaz para a indicação pretendida, e que não apresenta toxicidade apreciável, o registro é solicitado. Após o início da comercialização do medicamento registrado, podem ser realizados os estudos clínicos fase 4, que são os de acompanhamento do produto no mercado, agora, com uma maior população exposta, de modo a se comprovar a segurança do seu uso (79, 81).

A comprovação de tradicionalidade de uso pode ser feita pela apresentação de estudo etnofarmacológico, ou etno-orientado de utilização, documentações técnico-científicas, como a Farmacopeia Brasileira, ou outras publicações, que mostrem a eficácia e a segurança do produto que tenha uso comprovado por um período igual ou superior a 20 anos. Nesse caso, é necessário considerar o período de uso proposto para o medicamento e a indicação apenas para doenças de baixa gravidade. Os solicitantes devem apresentar ainda a comprovação de ausência de risco tóxico ao usuário e de ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros. Os medicamentos fitoterápicos registrados com base no uso tradicional devem dispor na embalagem a informação: "Medicamento registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado" (8).

A última forma possível é a presença da espécie vegetal que se pretende registrar na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, publicada como IN 05/2008, que contempla 36 espécies vegetais para as quais é dispensada a comprovação de segurança e eficácia, desde que o solicitante do registro siga todos os parâmetros especificados na lista citada, que são: parte da planta, forma de uso, quantidade de marcador, indicações, via de administração, dose diária e restrições de uso (85). Das 36 espécies vegetais presentes na IN 05/2008, apenas cinco são da América do Sul: espinheira-santa (*Maytenus officinalis*), boldo (*Peumus boldus*), guaco (*Mikania glomerata*), maracujá (*Passiflora incarnata*) e guaraná (*Paullinia cupana*) (85).

A RDC 14/2010 estabeleceu requisitos específicos, com base na garantia da qualidade, exigindo a reprodutibilidade dos fitoterápicos produzidos, o que só pode ser alcançado se as empresas utilizarem extratos padronizados e estabelecerem rígido controle da qualidade (8).

Os controles nas diversas etapas de produção abrangem: a matéria-prima, que pode ser a droga vegetal ou o derivado vegetal, e o produto final, o medicamento fitoterápico.

Para a matéria-prima vegetal, é avaliada a confirmação da identidade botânica, sua integridade, caracteres organolépticos, presença de material

estranho como cinzas, umidade, contaminantes micro e macroscópicos, incluindo fungos, bactérias e micotoxinas e metais pesados. Deve ser ainda informado o local de coleta e se foram utilizados métodos para eliminação de contaminantes, acompanhado da pesquisa de possíveis resíduos. Por fim, deve ser apresentada a análise qualitativa e quantitativa dos marcadores. O controle quantitativo de marcadores pode ser substituído por controle biológico da atividade terapêutica. Os resultados para a droga vegetal só precisam ser apresentados quando a empresa fabricante do medicamento fitoterápico for também produtora do derivado vegetal, ou quando a droga vegetal for empregada como ativo no medicamento fitoterápico (8).

No derivado, adicionalmente, são observados quais métodos de extração foram empregados e presença de resíduos de solvente. São também solicitados testes físico-químicos do extrato, incluindo: caracterização organoléptica, resíduo seco, pH, teor alcoólico, densidade (para extratos líquidos); umidade/perda por dessecação, solubilidade e densidade aparente (para extratos secos); densidade, índice de refração, rotação óptica (para óleos essenciais); e índice de acidez, de éster, de iodo (para óleos fixos). Deve também ser incluído nos resultados um laudo do fornecedor da matéria-prima, considerando-se que não serão dadas as informações da droga vegetal. Esse laudo deve conter a nomenclatura botânica completa da espécie vegetal; parte da planta utilizada; solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado; relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal; e a descrição do método para eliminação de contaminantes, quando utilizado, e a pesquisa de eventuais alterações.

No produto final, o controle varia de acordo com a forma farmacêutica, mas sempre avalia a integridade e estabilidade do produto (inclusive pela dosagem de marcadores), além do controle dos níveis de contaminação microbiológica (8).

No Brasil, o controle da qualidade de medicamentos fitoterápicos tem como um dos seus eixos principais a avaliação qualitativa e quantitativa os princípios ativos ou os marcadores da espécie vegetal que se pretende registrar. A constância de sua concentração na planta deve ser avaliada e a dosagem

adequada a ser utilizada pelo usuário deve ser estabelecida com base nesses marcadores (8). Um fator limitante é que a maioria das espécies vegetais utilizadas no Brasil não se encontra descrita em códigos oficiais (formulários e farmacopeias), não havendo inclusive estudos sobre as mesmas (176).

Não havendo a metodologia de controle em farmacopeia reconhecida, deve ser feita a validação da metodologia analítica com o objetivo de demonstrar a apropriabilidade do método selecionado, ou seja, se o mesmo é adequado para a determinação qualitativa, quantitativa e/ou semi-quantitativa dos marcadores. Para tanto, o método deve apresentar os parâmetros especificados no Guia para validação de metodologias analíticas de medicamentos, explicitado na RE 899/2003: especificidade, precisão, exatidão, linearidade e repetibilidade. Todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade devem ser submetidas à Anvisa com a indicação da fonte bibliográfica ou de desenvolvimento (89).

Em seguida, as principais normas para registro de medicamentos fitoterápicos: RDC 14/2010, regras para o registro e a RDC 17/2010, que trata das BPFC (8, 29) serão analisadas, em suas modificações em relação à legislação sanitária brasileira anterior e às normativas e documentos internacionais selecionados, conforme demonstrado nos Quadros 5 e 6.

Há ainda, ao fim dessa discussão, itens que não constam da legislação brasileira, mas das legislações internacionais e que são recomendáveis de inclusão nas normas brasileiras, como também comentários sobre cooperação internacional na área de plantas medicinais e fitoterápicos.

7.3.1.1 Sobre a seleção das legislações e documentos orientativos internacionais

As legislações selecionadas para esse estudo foram detalhadas nos Quadros 7 a 12 e são comparadas, em relação a cada item modificado, com as normativas brasileiras de registro de fitoterápicos. Cada um dos países ou organizações selecionadas é apresentado a baixo.

OMS: É a organização internacional que emite recomendações para os países na regulamentação sanitária de fitoterápicos por meio do Escritório de medicinas tradicionais. Publicou diversas orientações para as autoridades reguladoras, como os guias descritos no Quadro 7, dentre outros, além de relatórios sobre a situação regulatória mundial de fitoterápicos.

Canadá: Possui uma das legislações mais detalhadas do mundo para produtos naturais para saúde. Assumiu uma norma para enquadrar todos os produtos tradicionais, como fitoterápicos e homeopáticos, englobando ainda, entre esses, produtos obtidos de vitaminas, biológicos, aminoácidos e probióticos, desde que possuam uso tradicional (142). As principais normas canadenses foram detalhadas no Quadro 8.

Argentina e Paraguai: São integrantes do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL), existindo assim a possibilidade de harmonização futura da legislação no âmbito desse bloco. O Uruguai também é integrante do Mercosul, mas não possui regulamentação específica para fitoterápicos (177).

Várias reuniões já foram realizadas no âmbito do Mercosul, incluindo o Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH), com o objetivo de harmonizar a legislação sanitária de fitoterápicos, mas não foram obtidos avanços significativos, considerando a grande diferença regional. A legislação argentina assemelha-se à brasileira, mas a do Paraguai ainda não atingiu um detalhamento regulatório equivalente.

No Paraguai, os medicamentos, incluindo os fitoterápicos, estão regulamentados pela Lei 1119/1997 e pelo Decreto 7442/2000 do Ministério de Saúde Pública e Bem Estar Social (MSPBES), que é específico para o registro de medicamentos fitoterápicos e homeopáticos. Nenhuma lei define os termos planta medicinal e medicamentos fitoterápicos. Um item interessante da legislação paraguaia, disposta no Quadro 9, é que todos os medicamentos devem ser avaliados por laboratório autorizado pelo MSPBES, ou seja, todos os medicamentos no país passam por análise fiscal (111, 150).

O Ministério da Saúde e Ação Social da Argentina emitiu a Resolução

144/1998, que estabelece o quadro jurídico para a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos. Nessa norma, são adotadas as recomendações da OMS e a ANMAT é reconhecida como a agência nacional competente, responsável por promulgar normas complementares e explicativas. Nesta resolução, é estabelecido que o controle para a importação, fabricação, fracionamento, armazenamento, comercialização e publicidade de medicamentos e preparações de plantas ficam sob a responsabilidade da ANMAT, como também as pessoas físicas e jurídicas envolvidas nessas atividades. Em seguida, o Instituto Nacional de Drogas (INAME) publicou a disposição legal 2673/1999 com as regras para registro de medicamentos fitoterápicos, complementada por outras regulamentações específicas dispostas no Quadro 10.

Comunidade Européia: Embora ainda haja legislações específicas nos países membros, a legislação da Comunidade Européia (CE), publicada por meio do EMEA, foi selecionada por ser assumida para toda a Comunidade. A legislação da CE é bem estruturada e abarca países incluídos entre os maiores consumidores de fitoterápicos do mundo, como a Alemanha. As solicitações atualmente podem ser feitas nos países individuais, seguindo a normativa específica de cada país, ou para toda a comunidade, por meio do EMEA e há ainda a possibilidade de reconhecimento mútuo.

As normas publicadas pelo EMEA abrangem diretivas e guias que são acompanhados de textos orientativos sobre medicamentos fitoterápicos, tanto para uso humano como animal, conforme disposto no Quadro 11. Além dessas, há várias outras normas aplicáveis que não são específicas para medicamentos fitoterápicos, abrangendo todos os medicamentos, como exemplos, tem-se os guias para excipientes e impurezas.

México: Possui uma legislação diferenciada para fitoterápicos, dividindo os mesmos entre medicamentos e remédios fitoterápicos. Tem dois regulamentos principais: a Lei Geral de Saúde (LGS) e o Regulamento para insumos de saúde (RIS), além das Normas Operacionais Mexicanas (NOM). A regulação é feita pela COFEPRIS. No RIS, está prevista a regulamentação do controle sanitário de

insumos e produtos de ervanaria, bem como dos estabelecimentos, atividades e serviços conexos (115).

Além das normas descritas no Quadro 12, está sendo discutido atualmente um projeto de BPFC para a fabricação de remédios fitoterápicos, que imporá regras mais rígidas à produção dos mesmos (115).

7.3.1.2 Sobre o tempo de modificação da legislação sanitária

A legislação sanitária para fitoterápicos no Brasil tem sido modificada, em média, a cada cinco anos. As legislações internacionais atualmente vigentes têm um maior período de aplicação desde sua entrada em vigor como pode ser observado nos quadros 7 a 12.

7.3.1.3 Sobre a classificação dos produtos obtidos de plantas medicinais nas diferentes legislações selecionadas

De acordo com o país, os produtos obtidos de origem vegetal possuem diversas classificações na área medicinal.

OMS: Avalia todas as legislações internacionais dos países membros através dos seus levantamentos globais, o último foi feito em 2003 e publicado em 2005. Um novo inquérito foi feito em 2010 e deverá ser publicado em breve. Segundo a OMS, de acordo com o país avaliado, na área medicinal, podem ser encontrados produtos tradicionais para saúde, remédios e medicamentos de venda sob prescrição, ou isentos da necessidade da mesma (69). Excepcionalmente, em alguns países, fitoterápicos podem conter também, segundo a tradição, princípios ativos orgânicos ou inorgânicos que não sejam de origem vegetal (138).

Canadá: A categoria definida é a de Produtos naturais para saúde (PNS), que são produtos que incluem uma ou mais das seguintes substâncias medicinais: planta ou material vegetal; alga; bactéria; fungo; material de animal não-humano; extrato ou isolado ou estrutura molecular primária idêntica à natural de uma das substâncias anteriormente descritas; ou uma das vitaminas: biotina, folato, niacina, ácido pantotênico, riboflavina, tiamina, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E; aminoácidos; ácidos graxos essenciais; minerais; probióticos; ou medicamento homeopático. O PNS é fabricado, vendido ou apresentado para: uso no diagnóstico, tratamento, mitigação ou prevenção de uma doença, distúrbio ou estado físico anormal ou de seus sintomas; para restaurar ou corrigir funções orgânicas em humanos; ou para modificar as funções orgânicas em humanos de uma forma que mantenha ou promova a saúde. Não podem estar presentes em PNS as substâncias: drogas, radionuclídeos vendidos para a preparação de medicamentos radiofarmacêuticos e radiofármacos; medicamentos biológicos, à exceção de algas, fungos e bactérias; substâncias relacionadas na normativa canadense para Tabaco; substância administrada por punção da pele; ou antibióticos obtidos de algas, bactérias e fungos (142).

Argentina: Os produtos medicinais obtidos de plantas são classificados como Medicamento fitoterápico, que é o produto que contenha ativos fitoterápicos, misturas e/ou preparações de drogas vegetais, tradicionalmente utilizadas para fins medicinais, e que não contenha ativos quimicamente definidos, ou suas misturas, mesmo se eles forem isolados de plantas, exceto em casos que se justifique e desde que não modifique o uso tradicional do medicamento fitoterápico (146).

Paraguai: Os produtos são classificados como Medicamento fitoterápico. A Lei 1119/1997 considera os medicamentos fitoterápicos dentre os medicamentos especiais, assim, entende-se que todos os regulamentos que regem a produção, venda e publicidade de medicamentos são também aplicáveis aos medicamentos fitoterápicos (111, 149-150).

Comunidade Européia: Os produtos são classificados como Medicamento fitoterápico, que compreende qualquer medicamento que tenha exclusivamente,

como substâncias ativas, uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas. Esses produtos se dividem em duas classes: os Medicamentos Fitoterápicos Bem Estabelecidos (MFBE) e os Medicamentos Fitoterápicos Tradicionais (MFT), sendo que os primeiros têm sua comprovação de segurança e eficácia a partir de estudos clínicos e os segundos a partir de informações de uso tradicional (112).

Podem ser incluídas vitaminas ou minerais, cuja segurança esteja devidamente comprovada, nos MFT, desde que a ação das vitaminas ou minerais seja complementar à das espécies vegetais em relação às indicações terapêuticas solicitadas (112).

México: Os produtos medicinais obtidos de plantas medicinais podem ser classificados como Medicamento Fitoterápico (MF) e Remédio Fitoterápico (RF) (115). Em 1997, foi alterado o artigo 224 da LGS, que trata da classificação das drogas vegetais, para incluir a definição de MF, definindo-os como produtos feitos de material vegetal ou de um derivado, cujo ingrediente principal são plantas aéreas ou subterrâneas, extratos e tinturas, bem como sucos, resinas, óleos e ácidos graxos essenciais, apresentados em termos de tecnologia farmacêutica, segurança e eficácia terapêutica que tenha sido cientificamente comprovada na literatura nacional ou internacional. O RIS complementa essa definição informando que os MF contendo material vegetal podem acrescentar a sua formulação excipientes e aditivos. Não são considerados MF aqueles que estejam associados com princípios ativos isolados e quimicamente definidos, ou aqueles em formas injetáveis. Na formulação de um MF não podem ser incluídos fármacos ou substâncias psicotrópicas de origem sintética ou misturas com fármacos sintéticos, procaína, efedrina, ioimbina, germânio, chaparral, hormônios animais ou humanos ou outras substâncias que contenham atividade antihormonal ou qualquer um que represente risco à saúde (160-161).

Embora a LGS não forneça nenhuma definição de RF, é mencionado no texto, em todos os assuntos relacionados com a classificação dos estabelecimentos para o fabrico, armazenamento, distribuição e publicidade de

RF, as sanções que as pessoas ou empresas terão se comercializarem RF anunciado como medicamento, ou seja, se alegarem efeitos curativos ou terapêuticos. A implementação do RIS, em 1998, introduziu uma definição adequada de RF, como preparação de plantas medicinais, ou partes delas, individuais ou combinadas e seus derivados, apresentados em forma de dosagem, ao qual se atribui, pelo conhecimento popular ou tradicional, o alívio de algumas queixas ou sintomas isolados da doença. Remédios Fitoterápicos não podem conter em sua formulação substâncias estupefacientes ou psicotrópicas ou quaisquer outros fármacos “alopáticos” ou substâncias que possuam atividade hormonal, ou antihormonal. Não podem estar em concentrações que representem risco para a saúde. Vitaminas e minerais podem fazer parte de formulações de MF e RF (160-161).

Assim, a principal diferença é que o MF apresenta evidência científica de sua utilidade para o alívio, cura, prevenção ou recuperação de condições, enquanto que a utilização do RF depende exclusivamente do conhecimento popular ou tradicional. Enquanto um MF deve apresentar os dados de apoio à sua segurança e eficácia, o RF deve apenas mostrar que é seguro e não deve, sob quaisquer circunstâncias, afirmar qualquer eficácia terapêutica contra uma doença específica, apenas contra sintomas, podendo indicar a capacidade de alívio (115).

7.3.1.4 Sobre a possibilidade de registro de droga vegetal como ativo no medicamento fitoterápico

Na legislação sanitária brasileira para registro de medicamentos fitoterápicos anterior a 2004, era possível registrar, como produto final, drogas vegetais como medicamentos fitoterápicos. Essa situação foi modificada com a publicação da RDC 48, em 2004, que proibia essa prática, impedindo o registro e promovendo a retirada do mercado de produtos anteriormente registrados contendo drogas vegetais como ativos. Essa medida não foi justificada pela

Agência reguladora em nenhum documento formal. Informações internas alegam que a decisão foi decorrente de pareceres de especialistas, também não divulgados, que esses produtos não apresentariam uma boa absorção no organismo humano, ou ainda, não seria possível exercer o controle da qualidade apropriado, que passou a ser exigido nessa norma, para esse tipo de produtos (71).

Essa situação foi modificada na RDC 14/2010, que apresenta novamente a possibilidade de registrar drogas vegetais como ativos em medicamentos fitoterápicos, desde que sua segurança e eficácia seja comprovada por meio de ensaios clínicos de fase 1 a 3 (8).

Nas legislações internacionais estudadas inexistente essa diferenciação, permitindo que sejam registradas as drogas vegetais da mesma forma que os produtos obtidos de extratos padronizados, conforme verificado abaixo.

OMS: Inclui, dentre as diferentes classificações dos países membros, as drogas vegetais (178).

Canadá: Inclui planta ou material vegetal, também na forma de droga vegetal (142).

Argentina: Inclui plantas medicinais, frescas ou secas (drogas vegetais) (146).

Paraguai: Inclui drogas vegetais (150).

Comunidade Européia: Inclui drogas vegetais (112).

México: Inclui drogas vegetais (160-161)

7.3.1.5 Sobre a utilização dos requisitos da RDC 14/2010 para registro de medicamentos obtidos de fungos e algas enquanto não se publica regulamento específico

Não havia previsão na legislação brasileira de norma para registro de fungos e algas. A RDC 14/2010 abriu essa possibilidade de registro, enquanto não

se publica uma norma específica para essa classe de produtos (8). Em algumas das legislações pesquisadas, como a canadense, argentina e europeia, esses produtos são também registrados seguindo as normas para fitoterápicos, apesar de não se enquadrarem no reino vegetal.

OMS: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Canadá: Inclui fungos e algas, conforme descrito na definição (142).

Argentina: Não é clara a possibilidade na norma atual; na consulta pública das normas que deverão substituir as atuais, está bem definida a possibilidade de registro de fungos e algas conforme regulamento para registro de medicamentos fitoterápicos (146, 179).

Paraguai: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Comunidade Européia: Inclui fungos e algas, conforme descrito na definição (112).

México: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

7.3.1.6 Sobre a adoção de uma lista de livros e artigos para comprovação de segurança e eficácia

Dentre as quatro formas de comprovação da segurança e eficácia previstas na legislação brasileira, tem-se a possibilidade de apresentação de dados de literatura científica. Diversas outras legislações permitem a comprovação de segurança e eficácia por meio de informações existentes na literatura científica, conforme verificado a baixo.

OMS: Orienta que deve ser realizada uma extensa pesquisa bibliográfica sobre todas as evidências de eficácia divulgadas na literatura disponível, em referências como periódicos médicos e científicos, farmacopeias e artigos sobre remédios tradicionais. Somente se houver lacunas óbvias na informação obtida de segurança e eficácia na literatura científica, será necessário realizar novos experimentos sobre eficácia, como estudos clínicos (141).

Canadá: Possui vários critérios de comprovação de acordo com a alegação feita para o produto: os solicitantes devem apresentar provas de todas as fontes pertinentes para apoiar a segurança e a eficácia do PNS de acordo com suas condições de utilização recomendadas. Esta prova deve ser de uso humano, animal ou *in vitro* (143). Os solicitantes são incentivados a realizar uma avaliação sistemática para analisar a totalidade dos elementos pertinentes ao produto, incluindo os dados favoráveis e desfavoráveis da literatura publicada e não publicada, além de relatórios de entidades reguladoras e dados de experiência prévia de comercialização, quando aplicável (143).

Todas as condições de utilização devem ser apoiadas por referências adequadas apresentadas em cópias do texto completo. Quando a experiência com o uso humano fornecer provas suficientes para sustentar a segurança e eficácia, estudos em animais ou *in vitro* não são necessários (143).

Argentina: A segurança e eficácia são comprovadas por documentos técnico-científicos e investigações etno-farmacológicas. Experimentações do medicamento fitoterápico são solicitadas para sustentar o uso proposto apenas para os produtos novos no país, à exceção dos produzidos nacionalmente mas que tenham registro em alguns países selecionados descritos no Anexo da Norma 150/1992 (145).

A justificativa para o uso ou dosagem deve ser baseada em informações de uso tradicional e/ou popular e/ou comercialização prolongada e/ou de referências publicadas na literatura científica de renome. Podem ser solicitadas experimentações do medicamento fitoterápico para sustentar o uso proposto por métodos *in vivo* ou modelos alternativos adequados para mostrar a atividade terapêutica (146).

Paraguai: A solicitação de registro deve ser embasada em farmacopeias reconhecidas e publicações científicas (150).

Comunidade Européia: Podem ser apresentados estudos publicados na literatura científica para comprovação de segurança e eficácia tanto dos MFBE, como para os MFT (112). Se for possível demonstrar, através de referências pormenorizadas de literatura científica, que os constituintes do medicamento têm

um uso clínico bem estabelecido, eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, o requerente não é obrigado a apresentar os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos (112).

México: Definiu bem a possibilidade de comprovação de segurança e eficácia por meio de literatura técnico-científica a partir da publicação do LGS, quando foi instituída a obrigação de anexar informação científica que suporte a eficácia e segurança do medicamento fitoterápico. Antes disso, era possível registrar a informação documentada sobre seu uso com base em dados contidos em catálogos ou livros, ou em farmacopeias de outros países, como única evidência da segurança e eficácia, sem dados científicos completos que suportassem as informações (115).

7.3.1.7 Sobre a existência de uma lista de produtos de registro simplificado

Conforme já discutido, o Brasil possui a IN 05/2008 com 36 espécies vegetais de registro simplificado (85).

OMS: Não há uma lista de espécies que oriente quanto às possibilidades de registro.

Canadá: Possui registro simplificado para as espécies vegetais com monografia elaborada pelo NHPD. Para esses produtos não há necessidade de apresentar dados adicionais de segurança e eficácia; caso sejam seguidas as informações previstas na monografia, terão sua solicitação de registro simplificado concedido no período de 60 dias. Os candidatos devem atestar seguir todas as especificações pertinentes ao produto acabado constantes na monografia (110).

Argentina: Possui, para registro simplificado, uma lista de 20 espécies que podem originar medicamentos fitoterápicos considerados de longa tradição. Para essas, são fornecidas informações de nomenclatura popular, científica, parte da planta a ser utilizada e via de administração. As solicitações podem ser feitas com

produtos obtidos diretamente do material vegetal ou a partir de extratos contendo até 30% de álcool (146).

Há ainda uma lista negativa de plantas tóxicas proibidas no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos. Essa lista possui 112 espécies vegetais que não podem ser incluídas em medicamentos fitoterápico devido a sua toxicidade (148).

Paraguai: A legislação sanitária prevê que, no caso de medicamentos já conhecidos e de uso prolongado em nível nacional ou internacional, pode-se estabelecer um processo simplificado com documentação abreviada por já se conhecer sua eficácia, segurança de uso e reações adversas registradas na literatura científica (111).

Comunidade Européia: O regulamento prevê o registro simplificado para uma lista de substâncias derivadas de plantas, preparações e associações das mesmas, para utilização em MFT. Esta lista deve incluir, para cada substância, a indicação terapêutica, dosagem, posologia, via de administração e quaisquer outros dados necessários para a sua utilização segura. A lista está disponível, na forma de monografias, no sítio eletrônico do EMEA. Se uma substância à base de plantas, preparação ou uma combinação das duas anteriores é retirada da lista, as inscrições de medicamentos fitoterápicos que contenham esta substância devem ser revogadas, exceto se a comprovação da segurança e eficácia por outras formas previstas for apresentada no prazo de três meses (112).

O EMEA possui um total de 152 monografias, em diferentes estágios de desenvolvimento: relator designado, chamada em curso para dados científicos, projeto em discussão, projeto publicado, avaliação, fase de finalização e parecer final aprovado. Dessas, 71 estão finalizadas (180).

México: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

7.3.1.8 Sobre a possibilidade de comprovação de segurança e eficácia por uso tradicional

A legislação sanitária brasileira prevê a comprovação de SE por tradicionalidade desde que rígidos critérios já discutidos sejam seguidos. Essa possibilidade também é encontrada nas legislações internacionais, como a canadense, mexicana e a européia.

OMS: Orienta que as informações de uso tradicional devem ser consideradas na comprovação de segurança e eficácia, mas não possui um documento específico com regras nesse sentido (141).

Segundo a OMS, o uso tradicional refere-se a uma prova documentada de que uma substância foi utilizada durante três ou mais gerações, para um fim concreto medicinal, ou relacionado à saúde. Aproximadamente 60% da população mundial utilizam medicamentos tradicionais, que, em alguns países, são incorporados no sistema de saúde. Eles são baseados em um histórico de uso prolongado, muitas vezes milenar, oferecendo uma riqueza de observação sistemática acumulada que respalda a utilização desses medicamentos (138).

Para comprovação da SE de produtos tradicionais, podem ser utilizados os seguintes recursos: revisão da literatura (incluindo livros de referências, estudos científicos, vigilância sistemática de dados primários, ou busca em base de dados) e avaliação de sua inocuidade por meio de verificação de notificações de farmacovigilância, pois a utilização prolongada de uma substância sem relatos de efeitos adversos pode geralmente testemunhar a sua segurança. A OMS recomenda que a comprovação da eficácia seja graduada com base no tipo de alegação feita para o produto. Se o mesmo é indicado para doenças de baixa gravidade, para indicações inespecíficas, ou como profilático, estudos observacionais poderiam ser utilizados para comprovação da alegação feita para o produto (138).

Com relação à segurança, deve ser considerada a documentação de um longo período de uso. Assim, quando não estão disponíveis estudos toxicológicos

detalhados, a avaliação de risco pode basear-se na experiência prolongada documentada sem indicação de problemas de segurança. No entanto, mesmo em casos de fármacos utilizados durante um longo período de tempo, pode ser que riscos toxicológicos crônicos tenham sido negligenciados. Nesses casos, o período de uso deve ser especificado e a dose utilizada. Se possível, deve-se explicar os riscos. Deve-se documentar também a possibilidade de má utilização, abuso ou dependência. Se não for possível documentar o uso por longo prazo, ou se houver dúvida sobre a segurança do produto, devem ser fornecidos dados sobre sua toxicidade (138).

Canadá: O uso tradicional constitui a base da norma para registro de PNS. Várias informações podem ser utilizadas para demonstrar uso seguro do produto por um período mínimo de 50 anos dentro de um sistema de crenças culturais ou paradigma de cura. Este período foi escolhido para representar duas gerações, permitindo que possíveis efeitos colaterais reprodutivos sejam identificados. Conforme o regulamento canadense, a Medicina Tradicional representa a soma de conhecimentos, habilidades e práticas baseadas nas teorias, crenças e experiências indígenas de diferentes culturas, utilizadas na manutenção de saúde, bem como na prevenção, diagnóstico, melhoria ou tratamento de doenças físicas e mentais. A comprovação de uso tradicional pode ser feita através da presença em farmacopeias, como a Chinesa, ou, para os que não estão presentes em farmacopeia, devem ser fornecidas pelo menos duas referências independentes que comprovem as condições de utilização recomendadas. As referências devem ser oficiais e de uma fonte respeitável, como agências reguladoras (142).

Argentina: Não há uma orientação clara para comprovação da segurança e eficácia por uso tradicional, mas informações de uso tradicional são solicitadas para registro. A legislação pede a fundamentação do uso e das indicações terapêuticas, incluindo posologia, baseada no uso tradicional e/ou popular do produto e/ou comprovação de comercialização prolongada e/ou por referências publicadas na literatura científica reconhecida. Mas, além disso, são solicitados ensaios farmacológicos que avaliem o uso proposto. Nesse caso, podem ser apresentados modelos *in vivo* ou alternativos adequados para demonstrar a

atividade terapêutica proposta. Podem ainda ser apresentadas informações científicas que demonstrem o efeito farmacológico (146).

A normativa para registro solicita que seja disposto, na embalagem do produto, a informação: Medicamento fitoterápico "tradicionalmente usado para _____", dando a entender que todos são registrados por informações de uso tradicional (146).

Paraguai: Não há orientação específica sobre comprovação de segurança e eficácia por tradicionalidade de uso. Informa que a solicitação de registro deve ser embasada em farmacopeias reconhecidas e publicações científicas, porém, deve constar da embalagem do produto a advertência: Medicamento fitoterápico: "Tradicionalmente usado _____ sem evidência científica" (quando corresponda) (150).

Comunidade Européia: Para os MFT há um procedimento de registro simplificado, designado "registro de utilização tradicional", caso os mesmos preencham os seguintes critérios: terem indicações adequadas exclusivamente aos medicamentos tradicionais que, dadas a sua composição e finalidade, sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização do tratamento; destinem-se exclusivamente a serem administrados de acordo com a dosagem e posologia especificadas; serem preparações administráveis por via oral, externa e/ou inalatória; ter decorrido o período de utilização tradicional de pelo menos 30 anos anteriores à data do pedido, incluindo pelo menos 15 anos no território da CE (112).

Essa informação pode ser comprovada por meio de dados bibliográficos ou pareceres de peritos que provem o tempo de utilização do medicamento em questão, ou de um medicamento correspondente. Os dados apresentados devem comprovar suficiente informação sobre a utilização tradicional do medicamento; em particular, ser comprovadamente não nocivo nas condições de utilização especificadas e os efeitos farmacológicos ou a eficácia do medicamento serem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data. A exigência de comprovação da utilização terapêutica durante o período de 30 anos deve ser

preenchida mesmo que a comercialização do produto não seja baseada em um registro sanitário. É igualmente satisfeita se o número ou a quantidade de ingredientes do medicamento tenha sido reduzida durante esse período. A utilização terapêutica fora da CE apenas deve ser considerada se o medicamento tiver sido usado na CE durante algum tempo. Sempre que os dados comprobatórios de utilização na CE sejam escassos, é necessário avaliar cuidadosamente a validade e relevância da utilização fora da CE (112).

O procedimento simplificado para MFT deve ser utilizado apenas quando não seja possível comprovar a SE por meio de estudos científicos, nomeadamente em virtude da inexistência de literatura científica suficiente que comprove um uso clínico bem estabelecido com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável (112).

A longa tradição de uso do medicamento permite reduzir a necessidade de ensaios clínicos, na medida em que a sua eficácia é plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data. Os ensaios pré-clínicos não são considerados necessários se, com base na informação sobre a sua utilização tradicional, seja comprovado que o medicamento não é nocivo nas condições específicas da respectiva utilização. No entanto, até mesmo uma longa tradição não exclui possíveis receios em relação à segurança do medicamento, motivo pelo qual as autoridades competentes devem poder requerer todos os dados necessários para a avaliação da sua segurança, caso achem necessário. O aspecto da qualidade do medicamento é independente da sua utilização tradicional, pelo que não deve existir nenhuma derrogação em relação aos testes físico-químicos, biológicos e microbiológicos nos MFT (112).

A rotulagem e a bula devem conter uma menção que refira que: o produto é um medicamento tradicional à base de plantas, para utilização na ou nas indicações especificadas, baseado exclusivamente numa utilização de longa data; e que o usuário deve consultar um médico ou um profissional de saúde qualificado se os sintomas persistirem durante o período de utilização do medicamento ou se surgirem efeitos adversos não mencionados na bula. Essas informações também devem constar das peças publicitárias (112).

México: possui a categoria de remédio fitoterápico que é registrado basicamente com informações de uso tradicional (161).

7.3.1.9 Sobre a avaliação de características físico-químicas do extrato

O primeiro item modificado no quesito controle da qualidade da RDC 14/2010 compreende um conjunto de testes para caracterização e avaliação de pureza do derivado vegetal, conforme já discutido. Esses testes, além de avaliar a qualidade dos extratos vegetais, auxiliam na comprovação de sua identidade (8).

OMS: Orienta para a completa caracterização das matérias-primas. Alguns dos testes incluídos na legislação brasileira são detalhados no Guia de controle da qualidade (137)

Canadá: Orienta quanto à realização de testes completos físicos e químicos para fins de identificação na fase de matéria-prima (144).

Argentina: Divide os testes de controle da qualidade nas três etapas, como na legislação brasileira: drogas vegetais, produtos intermediários e produto final. Os produtos intermediários devem apresentar caracterização e mensuração dos componentes, se for o caso, com validação dos métodos utilizados. Os controles devem ser efetuados na fase intermediária da fabricação. É exigido de todos os testes de controle, a frequência de realização, a justificativa e uma descrição do método (146).

Paraguai: Orienta quanto ao controle sobre produtos terminados, o que inclui técnicas de amostragem, controle físicos, identificação, quantificação química dos componentes com o limite de aceitação, quando corresponda, controle higiênico e estabilidade (150). Não foi encontrado, nos documentos pesquisados, itens específicos para testes físico-químicos de derivados.

Comunidade Européia: Solicita resultados da comparação da composição fitoquímica da substância à base de plantas e preparações eventualmente utilizadas. Dados bibliográficos da substância à base de plantas e preparação, se

for o caso, contendo a substância ativa em MF podem ser solicitados. No que diz respeito à elucidação da estrutura e outras características da preparação, informações sobre o estado físico, caracterização e atividade biológica, se necessário, devem ser apresentadas. As especificações para a substância e preparação, se for o caso, devem ser apresentadas, da mesma forma que informações sobre os padrões de referência utilizados para testes da substância à base de plantas e preparação, conforme aplicável. No que diz respeito ao desenvolvimento da formulação, um breve resumo descrevendo o desenvolvimento do medicamento deve ser apresentado, tomando em consideração a rota proposta da administração e uso. Solicita ainda que seja comparada a composição fitoquímica dos produtos utilizados e do medicamento fitoterápico, com apoio de dados bibliográficos, se necessário (113).

México: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

7.3.1.10 Sobre a realização de testes de identificação e quantificação e requisitos específicos para medicamentos fitoterápicos associados

O controle da qualidade de medicamentos fitoterápicos é muito mais difícil do que o de medicamentos sintéticos, devido à complexidade da matriz a ser analisada, o fitocomplexo, formada por centenas de substâncias ativas, ou mesmo inativas, provindas do metabolismo primário e secundário do vegetal, que pode ainda ser modificado dependendo dos métodos extrativos empregados (46).

Matérias-primas com padrão de qualidade são necessárias para garantir o uso seguro de fitoterápicos. O controle da qualidade nessa etapa é essencial, porém, difícil e oneroso, considerando a complexidade de composição micromolecular (51) e também a falta de padrões e métodos apropriados para avaliar esses produtos (53).

Para algumas espécies vegetais, os principais constituintes ativos são conhecidos e o controle da qualidade pode estar centrado nessas substâncias.

Para outras, esses constituintes não são conhecidos, e o controle da qualidade é feito por meio de marcadores, que são substâncias químicas selecionadas para acompanhar a composição e qualidade de plantas medicinais. Nas legislações internacionais, como OMS, Canadá e EMEA, é feita a diferenciação dentre essas duas substâncias, dando-se preferência à análise das primeiras. A legislação sanitária brasileira não diferencia o controle entre substâncias ativas e marcadores e solicita a identificação e quantificação de marcadores, e informa que esses, preferencialmente, devem ter relação com a atividade terapêutica (8).

Existem ainda espécies vegetais para as quais não são conhecidos nem as substâncias ativas, nem os marcadores. Nesses casos, algumas legislações internacionais prevêm que o controle das matérias-primas, das etapas de fabricação, e a manutenção do perfil químico do produto sejam utilizados para a avaliação da qualidade do produto, ou ainda, as legislações pedem a análise quali e quantitativa, quando a mesma for possível. Esse último caso não é previsto na legislação brasileira; todas as espécies vegetais a serem registradas como medicamentos fitoterápicos no Brasil devem ter marcadores determinados e com limites estreitos de aceitação.

Essa exigência brasileira era mantida para produtos em associação na RDC 48/2008, ou seja, se um medicamento fitoterápico continha, por exemplo, cinco espécies vegetais em sua composição, fazia-se necessária a determinação de pelo menos um marcador específico para cada espécie presente, com limites estreitos de variação a serem estabelecidos para cada marcador, semelhantes aos dos medicamentos sintéticos, ou seja, 10% (71). Isso dificultou o registro ou a renovação de produtos em associação no país, não porque a norma os tratasse de forma mais rígida, tratava da mesma forma que os fitoterápicos simples, mas a realização dos testes necessários era que se fazia mais complicada para os produtos associados.

A RDC 14/2010 não modificou a necessidade de identificação e quantificação de marcadores para as diferentes etapas de produção de medicamentos fitoterápicos simples, mas, apresentou uma pequena abertura para os produtos em associação ao determinar que, para associações de espécies

vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível, poderá(ão) ser apresentado(s) o(s) perfil(is) cromatográfico(s), que contemple(m) a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie. A impossibilidade técnica de determinação quantitativa de um marcador para cada espécie na associação deve ser devidamente justificada (8).

Essa abertura foi mínima em relação ao que é previsto nas legislações internacionais, em que se solicita, para o controle da qualidade de medicamentos fitoterápicos associados, em que não se consegue determinar um marcador por espécie, o controle da manutenção das características do produto por “*fingerprint*” (perfil cromatográfico) onde as proporções dos picos cromatográficos são comparados com um padrão conhecido.

OMS: Orienta quanto à realização da análise quali e quantitativa de substâncias ativas, inclusive para os derivados e produtos finais. Se essas substâncias não são conhecidas (por exemplo, porque fazem parte de uma mistura complexa), devem ser determinados marcadores (178).

Se um produto final ou os derivados vegetais são constituídos de várias espécies vegetais e uma determinação quantitativa de cada substância ativa não é possível, a mistura de vários ingredientes ativos pode ser determinada. Em particular, para produtos finais, cromatogramas característicos (e/ou *fingerprints*) podem ser aplicáveis, e a constância lote a lote deve ser verificada. Usando esses métodos pode-se assegurar que os componentes principais sejam facilmente seguidos por todo o processo de produção. A necessidade para tal procedimento deve ser justificada (178).

A OMS orienta que, no caso dos medicamentos fitoterápicos associados, a presença de cada uma das espécies vegetais na mistura deve ser justificada do ponto de vista terapêutico ou científico (138), o que não é solicitado na legislação brasileira.

Canadá: Sempre que possível, o ingrediente medicinal deve ser identificado por técnicas espectroscópicas e/ou *fingerprint* no produto acabado. No

caso de um ingrediente medicinal, onde os componentes responsáveis pela atividade biológica são desconhecidos ou um *fingerprint* não possa ser estabelecido devido à natureza complexa do produto acabado, é suficiente fornecer provas de identidade física na fase de matéria-prima. Os métodos de identificação que caracterizam um marcador químico específico devem ser utilizados. Quando isso não é possível, uma reação química representativa para uma planta medicinal específica, ou o *fingerprint* pode ser realizado (144).

Testes de quantificação devem ser realizados por meio de técnicas espectrofotométricas ou cromatográficas. Quando isso não é possível no produto final, pode-se quantificar as substâncias ativas ou marcadores na droga vegetal e acompanhar as BPFs, sem quantificar essas substâncias no produto final. Isso é proposto no caso de ingredientes medicinais onde não há método conhecido de análise, ou os ingredientes não-medicamentosos interferem com a análise. Neste caso, como o ingrediente ativo no produto acabado não é analisado, a prova objetiva de que uma determinada quantidade de uma espécie medicinal foi adicionada ao produto final é calculada a partir de um registro do lote de fabricação e controlada pela aplicação adequada de BPFs e controles em processo (144).

Argentina: Deve ser feita a caracterização química dos principais componentes, avaliá-los, se for o caso, e validar os métodos propostos para tal. Para drogas vegetais, devem ser apresentadas a caracterização e a mensuração dos componentes, se for o caso. Para o produto final, deve ser feita a validação do método e deve ser realizada avaliação de ingredientes ativos com o limite de aceitabilidade, caso necessário (146).

Paraguai: Solicita que a composição qualitativa deve ser apresentada e a quantificação, conforme apropriado, por massa (g), volume (mL) ou por unidade de forma farmacêutica, na matéria-prima e produto acabado. Devem ser definidos limites de aceitação (150).

Comunidade Européia: Deve ser informada a descrição dos componentes com atividade terapêutica conhecida ou marcadores (fórmula molecular, massa molecular relativa, fórmula estrutural, inclusive estereoquímica absoluta e relativa

e a massa molecular relativa). As especificações para a matérias-primas e produtos finais devem ser apresentadas se for o caso (114).

O guia de controle da qualidade divide os testes a serem realizados nas matérias-primas vegetais entre aqueles consistindo de plantas rasuradas ou trituradas e aqueles para plantas que passaram por processos adicionais de fabricação, como a obtenção de extratos. Além disso, divide os testes entre os adequados para matérias-primas, materiais vegetais intermediários já processados e testes aplicados ao produto final.

As matérias-primas vegetais são divididas entre: padronizadas, quando os limites dos seus constituintes ativos são conhecidos; quantificadas, quando os limites de marcadores são conhecidos; e as matérias-primas das quais não se conhecem nem as substâncias ativas nem os marcadores químicos. Para a matéria-prima, produtos intermediários e o produto final, padronizadas e quantificadas, a apresentação dos ensaios quantitativos, com os procedimentos de teste, é obrigatória. Deve ser determinado um intervalo, com a menor tolerância possível para o produto final, de modo a garantir a reprodutibilidade da qualidade do produto. No caso das substâncias derivadas de plantas em que os constituintes responsáveis pela atividade terapêutica não são conhecidos nem os marcadores, a quantidade de matéria-prima vegetal de partida deve ser informada. A escolha dos marcadores deve ser justificada (114).

A CE possui regulamentos orientativos específicos para fitoterápicos em associações que prevêm que, quando não se tem informações da associação, os dados dos ingredientes ativos individuais podem ser utilizados (154). Se um medicamento à base de plantas contém uma combinação de várias substâncias derivadas de plantas ou preparações derivadas de plantas, e se não for possível realizar a determinação quantitativa de cada substância ativa, a determinação pode ser realizada em conjunto de várias substâncias ativas. A necessidade para este procedimento deve ser justificada (152).

México: Solicita a identificação da espécie vegetal utilizada. Não há nos regulamentos analisados, a solicitação de testes específicos de quantificação. Nem mesmo na NOM referente à estabilidade há a exigência de doseamento;

contudo, parâmetros de dissolução são exigidos (166). Também não foram encontrados requisitos específicos para fitoterápicos associados.

7.3.1.11 Sobre a possibilidade de substituição do controle químico quantitativo pelo controle biológico da atividade terapêutica

A legislação brasileira incorporou, na RDC 14/2010, a possibilidade de comprovação do controle da qualidade por meio do controle biológico, que pode substituir, como alternativa, conforme o interesse das empresas que registram medicamentos, os testes químicos quantitativos de determinação de marcadores.

Considerando que na legislação brasileira os marcadores podem não ser as substâncias ativas, não tendo relação com a atividade terapêutica, o controle biológico pode-se mostrar mais apropriado, à medida que é necessário demonstrar, lote a lote, que o medicamento fitoterápico apresenta a atividade biológica proposta para o medicamento fitoterápico (8).

Para produtos que já possuam seu controle estabelecido por meio de marcadores, essa opção não é necessária e pode não ser vantajosa financeiramente para quem a realiza, mas a mesma parece apropriada para associações de várias espécies vegetais que apresentem propriedades medicinais passíveis de serem comprovadas no controle da qualidade lote a lote, como, por exemplo, a atividade antimicrobiana e antioxidante, para os quais, já existem testes *in vitro* de atividade biológica desenvolvidos.

Essa alternativa só foi encontrada, nas legislações analisadas, no Paraguai. Como não é uma metodologia de controle farmacopeica, os métodos utilizados precisam ser validados.

Poucas empresas tentaram essa alternativa até o momento em suas solicitações de registro, mas é esperado que a mesma seja vista como uma oportunidade não só de simplificar o controle da qualidade de fitoterápicos, mas também, de torná-lo mais real, pois, em vez de verificar-se que uma ou mais

substâncias (que podem não estar relacionadas com a indicação terapêutica), no meio de diversas outras ativas e inativas, estão presentes e em que concentração, o efeito esperado do medicamento é observado de forma direta.

OMS: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Canadá: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Argentina: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Paraguai: O Decreto 187/1950 contém item que prevê que, nos casos em que a dosagem química não seja possível na prática, ou que a dosagem não tenha relação com a atividade biológica do preparado, os fitoterápicos, e outros produtos constantes da norma, serão dosados ou controlados em sua atividade biológica, em referência a um padrão, ou mediante unidades biológicas, ou por outro método ou prova biológica (149).

Comunidade Européia: Solicita atividade biológica nas etapas de controle, mas não a utiliza para substituir o controle químico quantitativo (152).

México: Informação não encontrada nos documentos pesquisados

7.3.1.12 Sobre os controles realizados nos excipientes e lista de ingredientes não medicinais

Excipientes são substâncias adicionadas ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento (8). A RDC 14/2010 torna explícito o controle que deve ser realizado nos excipientes para formulação de medicamentos fitoterápicos. Esse item já era cobrado anteriormente, mas não era explícito na norma de registro anterior, a RDC 48/2004. As legislações internacionais também solicitam a avaliação dessas substâncias presentes nos medicamentos fitoterápicos.

Um ponto que está sendo bastante discutido na regulamentação brasileira, mas que não foi ainda explicitado na forma de norma, refere-se aos tipos de excipientes que podem ser utilizados em medicamentos fitoterápicos; principalmente, se podem ser utilizadas matérias-primas vegetais como excipientes e em que concentrações. Uma orientação disponibilizada no sítio eletrônico da Anvisa, obtida de reunião da CATEF, informa que podem ser incluídas substâncias vegetais como excipientes, desde que sua concentração na fórmula não ultrapasse 20% da concentração conhecida como ativa, tentando-se evitar que, dessa forma, a substância vegetal contribua para os efeitos terapêuticos no fitoterápico (46).

Essa orientação não foi encontrada nos documentos internacionais pesquisados, mas também não foi encontrada a proibição de utilização de matérias-primas vegetais como excipientes. Apenas o Canadá possui uma lista fechada de excipientes que podem ser utilizados em PNS (181). Essa discussão precisa ser continuada no Brasil, para, quem sabe, em breve, seja publicada uma lista semelhante.

OMS: Orienta quanto a controle em todas as matérias-primas utilizadas na fabricação do fitoterápico (178), mas não possui um guia sobre excipientes que podem ser utilizados em fitoterápicos.

Canadá: Possui uma lista padronizada e fechada de excipientes que podem ser utilizados nos PNS (181).

Argentina: Todos os componentes utilizados na formulação de medicamentos fitoterápicos, incluindo os excipientes, devem ser controlados. Esses controles incluem os dados de origem, quantidade, testes de identificação, microbiologia, pureza e outras medidas para determinar sua qualidade (146).

Paraguai: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Comunidade Européia: Possui um guia sobre controle de excipientes, mas não há uma lista fechada de excipientes permitidos em medicamentos fitoterápicos.

México: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

7.3.1.13 Sobre a atualização de monografias oficiais no país

No Brasil, são oficiais as monografias da FB e as internacionais oficialmente reconhecidas, conforme anteriormente discutido (95). Essas monografias farmacopeicas abrangem apenas informações de controle da qualidade.

OMS: Há as monografias publicadas pela OMS em quatro edições, e uma recentemente publicada: Monografia de plantas medicinais utilizadas nos Novos Estados Independentes (NIS) (108, 119-121, 182). Essas monografias são elaboradas para auxiliar os EM na utilização das espécies vegetais monografadas, contendo informações de segurança, eficácia e controle da qualidade.

Canadá: Possui uma lista de monografias que podem ser utilizadas na comprovação de segurança e eficácia. As mesmas estão disponíveis no sítio eletrônico do *Health Canada*. Internacionalmente, são aceitas como oficiais as Farmacopeias Americana, Britânica e Européia (143).

Argentina: Aceita como oficiais as monografias presentes na Farmacopeia Argentina e nas internacionalmente reconhecidas que fazem parte de uma extensa lista presente na Lei 16.463/1964, dentre elas, está a Brasileira (145).

Paraguai: Possui monografias farmacopeicas publicadas em 1939 que não foram atualizadas. Essas monografias incluem plantas medicinais usadas no país naquela época. Não foram encontradas informações sobre farmacopeias internacionais reconhecidas no país.

Comunidade Européia: Orienta que os medicamentos deverão cumprir as normas de qualidade constantes das monografias da Farmacopeia Européia ou de farmacopeias de um EM (114). Há ainda as listas de espécies vegetais publicadas no sítio eletrônico do EMEA que são utilizadas para comprovação de segurança e eficácia (180).

Para cada substância ativa e/ou matérias-primas ou excipiente que seja objeto de uma monografia da CE/Farmacopeia Europeia, o requerente do registro pode pedir um certificado de adequabilidade à EDQM. Esse documento substitui a necessidade de apresentação de dados de segurança e eficácia, desde que o

fabricante dê a garantia que o processo de fabricação não foi modificado desde a concessão do certificado (114).

México: Considera as monografias presentes na *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (FEUM), bem como, para o caso específico dos medicamentos fitoterápicos, a *Farmacopea Herbolária de los Estados Unidos Mexicanos* (FHEUM) (107, 115). Quando o texto não constar da FEUM, pode-se recorrer a farmacopeias internacionais cujos procedimentos de análise se realizem conforme as especificações de organismos especializados ou referências científicas reconhecidas internacionalmente (166).

7.3.1.14 Sobre a avaliação de contaminantes

Vários contaminantes podem ser encontrados em matérias-primas vegetais e nos estágios de produção dos fitoterápicos. Os contaminantes podem ser de origem química ou biológica. Os principais são químicos: metais pesados e não metais, poluentes orgânicos persistentes, contaminantes radioativos, micotoxinas e endotoxinas, resíduos de solventes, de pesticidas e fumigantes; e biológicos: contaminação microbiológica e de parasitas. Esses contaminantes podem alterar as propriedades medicinais das plantas medicinais e, ainda, promover riscos a saúde, como de intoxicações (53).

A legislação sanitária brasileira anterior a 2010 solicitava a avaliação de materiais estranhos, metais pesados, resíduos de solventes e avaliação da contaminação microbiológica. Com a RDC 14/2010, para registro de medicamentos fitoterápicos, foi inserida a necessidade de avaliação de micotoxinas e, com a RDC 17/2010, sobre BPFC, a avaliação de resíduos de pesticidas e fumigantes e de radioatividade (8, 29).

Os materiais estranhos compreendem materiais não previstos na matéria-prima vegetal, tais como outras plantas que não a especificada, ou mesmo partes da planta diferentes da selecionada, animais, suas partes ou excreções e

materiais silicosos. A avaliação deve ser realizada, nas matérias-primas, por visualização macroscópica conforme método descrito na FB,, ou outra oficialmente reconhecida e os limites estabelecidos não devem ser excedidos. A avaliação sobre materiais estranhos no produto final também deve ser realizada (53).

Os metais pesados devem ser avaliados de modo que fitoterápicos que apresentem alta carga de contaminação não sejam liberados para a população, impedindo que possam aumentar a exposição a essas substâncias, pois os valores ingeridos de plantas medicinais ainda se associam aos incluídos em outros vegetais consumidos na dieta. A FB, 5ª edição, traz dois métodos para determinação de metais pesados: ensaio limite por formação de partículas sólidas de sulfetos ou determinação por espectrometria atômica e traz uma tabela com limites permitidos de impurezas de metais e não metais para formulações orais e parenterais (128) O guia da OMS para controle da qualidade de contaminantes também disponibiliza testes e limites aceitáveis para metais pesados (53).

Os resíduos de solventes nos medicamentos fitoterápicos podem ter origem no processo de produção, ou ainda, entrarem na cadeia agrícola por irrigação com água contaminada por resíduos de indústrias químicas (53). Os métodos para avaliação são farmacopeicos, presentes tanto na FB ou em outras farmacopeias oficiais. A sua presença nos produtos finais deve ser controlada conforme as BPFC (128).

A necessidade de controle microbiológico já constava na legislação sanitária brasileira. Os métodos utilizados são os presentes na FB e outras farmacopeias oficiais e os limites, para bactérias e fungos, eram os estabelecidos na FB e Farmacopeia Internacional. Com a publicação da 5ª edição da FB, houve a inserção nessa dos limites para microorganismos (128, 183).

A OMS orienta que dificuldades econômicas não devem impedir a aplicação dos testes para os contaminantes. Se os recursos são insuficientes, o estabelecimento de um programa nacional de avaliação ou a instalação de um laboratório de controle de pesticidas regional poderia ser uma solução adequada. Uma alternativa seria estimular a cooperação com laboratórios dos centros acadêmicos ou de pesquisa, ou com laboratórios especializados que trabalhem

em áreas relacionadas com alimentos. Os laboratórios nacionais devem ser orientados a conhecer as BPA nacionais ou dos países dos quais importam as matérias-primas, de modo a selecionar quais contaminantes devem ser avaliados (53).

Segundo a OMS, nem todos os testes devem ser realizados em cada lote de produção. Por exemplo, se tiver sido demonstrado que os pesticidas não se concentram durante a extração, será suficiente testar o material nas matérias-primas vegetais (53).

A solicitação de avaliação de contaminantes na legislação internacional é discutida abaixo.

7.3.1.15 Sobre a necessidade de teste para avaliação de micotoxinas, incluindo aflatoxinas

A RDC 14/2010 incorporou, no controle da qualidade da droga vegetal, do derivado e do produto final, a necessidade de avaliação da presença de aflatoxinas. Os testes não precisam ser realizados em todas as matérias-primas, mas sim nas que tenham histórico de contaminação por essas substâncias ou referências em monografias oficiais e na literatura científica (8).

A presença de micotoxinas em plantas pode representar riscos tanto agudos como crônicos para a saúde. As micotoxinas são produtos do metabolismo secundário de fungos, voláteis, com peso molecular relativamente baixo, e podem ser secretadas no material vegetal. Nas matérias-primas vegetais, elas desempenham um papel duplo, na eliminação de microorganismos que competem no mesmo ambiente e ajudando fungos parasitas a invadir tecidos do hospedeiro. Micotoxinas produzidas por espécies de fungos, incluindo *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium* são as mais comumente relatadas. As micotoxinas compreendem quatro grupos principais, a saber, aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos, e todas possuem efeitos tóxicos. Aflatoxinas têm sido

extensivamente estudadas e foram classificadas como pertencentes ao Grupo 1 de carcinogênicos humanos, os mais tóxicos, pela Agência internacional de investigação do câncer (53).

OMS: Apresenta a realização do teste como importante (53). Dispõe de orientações que reúnem técnicas e limites constantes das legislações internacionais. Testes para aflatoxinas são projetados para detectar a possível presença de aflatoxinas B1, B2, G1 e G2, que são contaminantes altamente tóxicos em qualquer material de origem vegetal (53).

Canadá: Solicita o teste de micotoxinas, incluindo, as aflatoxinas: o teste é exigido para os produtos contendo ginseng e amendoim ou qualquer substância derivada dessas fontes. O teste deve ser feito de acordo com métodos internacionalmente aceitos. Medidas adequadas devem ser tomadas com as matérias-primas para garantir que os produtos acabados não contenham tais toxinas. Outros produtos onde o teste de micotoxinas podem ser exigidos: óleo de primula, açúcar de cana e da beterraba, algodão e produtos derivados do milho. A necessidade de testes de micotoxinas é definida caso a caso durante a avaliação do produto, sendo solicitada para um produto caso haja relatos documentados de contaminação fúngica (144).

Argentina: Solicita análise de contaminação microbiana, incluindo a análise de aflatoxinas. Possui limites estabelecidos que são demonstrados na Tabela 3 (146).

Paraguai: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Comunidade Européia: Quando necessários, métodos validados devem ser utilizados para controlar potenciais micotoxinas e os critérios de aceitação devem ser justificados (152).

México: Solicita avaliação de microorganismos, sem explicitar a exigência de avaliação da presença de micotoxinas; assim, nos documentos analisados, a informação quanto à necessidade de avaliação de aflatoxinas em MF e RF não foi encontrada (161).

7.3.1.16 Sobre a avaliação de resíduos de pesticidas e fumigantes

Conforme a OMS, pesticidas são definidos como qualquer substância destinada a prevenir, destruir, atrair, repelir, ou controlar qualquer praga, incluindo espécies não desejadas de plantas ou animais durante a produção, armazenamento, transporte, distribuição e processamento. O termo inclui substâncias destinadas ao uso como regulador de crescimento para plantas, desfolhantes, agente dessecantes de frutas, inibidores de germinação e substâncias aplicadas aos cultivos antes ou depois da colheita para proteger o produto contra a deterioração durante o armazenamento e transporte. Inclui inseticidas, fungicidas, nematicidas, herbicidas, ascaricidas, moluscicidas e rodenticidas. O termo normalmente exclui os fertilizantes e nutrientes para as plantas. Os resíduos de pesticidas compreendem qualquer substância encontrada em alimentos, produtos agrícolas ou ração animal resultante do uso de um pesticida. O termo inclui quaisquer derivados de um pesticida, tais como produtos de conversão, metabólitos, produtos de reação e impurezas consideradas de significância toxicológica (53).

A RDC 14/2010 não explicitou a necessidade de testes de avaliação de resíduos de pesticidas e fumigantes em materiais vegetais; porém esse teste foi incluído na norma de BPFC, a RDC 17/2010, sendo uma inovação na legislação brasileira. A OMS orienta quanto à sua realização e a mesma é cobrada na maioria das legislações internacionais. Quando há no país a obrigatoriedade de utilização de matérias-primas obtidas por cultivo orgânico, esses testes podem ser realizados de forma espaçada, não sendo necessária sua realização lote a lote (53).

A utilização de pesticidas em plantas medicinais no Brasil é proibida, mesmo sem haver uma norma específica que explicita essa proibição geral, pois, cada pesticida aprovado no país deve declarar para quais matérias-primas deverá ser utilizado e, até o momento, nenhum foi aprovado para espécies vegetais medicinais (184).

OMS: Orienta que a avaliação do uso de pesticidas nos países deveria ser fortemente encorajada de modo a permitir o controle da qualidade das espécies vegetais medicinais e de seus produtos. No guia sobre controle da qualidade referente a contaminantes, disponibiliza orientações sobre a realização do teste, informando que não existem ainda limites estabelecidos para plantas medicinais, sendo atualmente aproveitados limites da área de alimentos. A OMS recomenda que cada país que produza matérias-primas vegetais deva ter pelo menos um laboratório de controle capaz de realizar a determinação de pesticidas através de um método adequado (53).

Conforme a OMS, os resíduos de pesticidas variam nas diversas fases de produção de fitoterápicos, e, se não há dados apropriados sobre essa variação, recomenda que a avaliação seja feita no produto final. À exceção dos hidrocarbonetos clorados e pesticidas organofosforados, a maioria dos pesticidas têm curta ação residual. Portanto, sugere que, quando o tempo de exposição a pesticidas é desconhecido, as matérias-primas vegetais devam ser testadas para a presença de cloro ligado organicamente e fósforo como um método de triagem preliminar, que pode ser útil na previsão de que um pesticida foi usado (53).

Conforme orientações da OMS, qualquer tratamento, como a fumigação, utilizado para reduzir fungos, ou contaminação microbiológica ou outras infestações, juntamente com os métodos para determinar a extensão dessa contaminação e possíveis resíduos, deve ser documentado. Instruções sobre a conduta de tais procedimentos devem estar disponíveis e devem incluir detalhes do processo, testes e limites admissíveis para os resíduos juntamente com as especificações dos aparelhos utilizados (53).

Orienta que os limites a serem estabelecidos sejam oriundos do estudo da ingestão diária do produto, e que, caso não se tenha dados específicos, seja utilizada a orientação que a ingestão de resíduos provindos de espécies vegetais medicinais não ultrapasse 1% da ingestão total alimentar diária, que inclui ainda comida e água. O guia da OMS traz os cálculos para os níveis de resíduos aceitáveis (53).

A OMS orienta ainda que deve ser observada a Convenção de Estocolmo quanto aos Poluentes Orgânicos Persistentes (POP), por serem os mais estáveis na natureza e poderem causar danos à saúde humana. A Convenção orienta sobre esforços globais que estão sendo feitos para controlar a produção e liberação dos POPs e substituí-los por pesticidas menos nocivos (53).

Canadá: Solicita testes de pesticidas em plantas ou materiais de plantas, algas, fungos ou extratos derivados desses. A avaliação deve ser feita de acordo com o método multi-resíduos descrito na Farmacopeia Européia, ou do FDA *Pesticide analytical manual*, ou ainda por meio dos métodos da OMS para a seleção de pesticidas. Os resíduos de pesticidas ensaiados devem se referir àqueles que foram usados no tratamento da planta, mas devem ser avaliados também quaisquer outros resíduos de pesticidas suspeitos que possam transitar para a forma farmacêutica final. Os limites aceitáveis para resíduos de pesticidas considerados aceitáveis são os especificados na Farmacopeia Europeia, Americana e os limites da OMS (144).

Testes de praguicidas não são exigidos para os produtos com um teor de orgânicos certificados de 95% ou mais. Ingredientes orgânicos devem cumprir o regulamento de produtos orgânicos do Canadá, publicado em dezembro de 2006. A certificação concedida pelas agências credenciadas deve ser apresentada (144).

Argentina: Solicita a avaliação de pesticidas e agentes fumigantes (146).

Paraguai: Solicita a avaliação de pesticidas e agentes fumigantes (150)

Comunidade Européia: Há um documento orientativo sobre uso de fumigantes: em geral, recomenda que a utilização desses produtos seja limitada, na medida do possível. Fumigantes devem ser usados somente quando uma necessidade real for identificada e, nesses casos, o tratamento deve ser realizado o mais cedo possível e exclusivamente por pessoal adequadamente treinado e qualificado, de acordo com as recomendações específicas para o uso. A avaliação deve ser feita conforme testes farmacopeicos. Proíbe o uso de óxido de etileno e recomenda não usar brometo de metila (151).

México: Solicita teste de resíduos de componentes químicos, não explicitando se dentre eles sejam avaliados resíduos de pesticidas e fumigantes (166).

7.3.1.17 Sobre a avaliação de radioatividade

A norma para registro de medicamentos fitoterápicos brasileira não exige a avaliação de radioatividade em materiais vegetais, mas esse item conta na norma de BPFC, RDC 17/2010 (8, 29).

Uma certa quantidade de exposição à radiação ionizante é inevitável em materiais vegetais, porque várias fontes, inclusive de radionuclídeos, ocorrem naturalmente no solo e atmosfera. A situação torna-se preocupante quando ocorre uma contaminação perigosa que pode ser conseqüência de um acidente nuclear ou pode surgir de outras fontes. Quando há suspeitas de possibilidade dessa contaminação, a mesma deve ser avaliada, como, por exemplo, na aquisição de matérias-primas providas de regiões próximas a locais onde ocorreram acidentes nucleares (53).

OMS: Apresenta a pesquisa de radioatividade como importante, caso haja situação especial de preocupação (53). O guia sobre controle da qualidade com referência a contaminantes apresenta orientações sobre a realização do teste. A concentração de atividade e o tipo de contaminação radioativa pode ser medida por laboratórios de monitoramento de radiação. A OMS orienta que os EM tentem colaboração com os países onde estas facilidades estão disponíveis. A concentração da atividade de radioisótopos em espécies vegetais deve ser avaliada pelos laboratórios nacionais competentes tendo em conta as recomendações das organizações internacionais, tais como o *Codex Alimentarius*, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA), a *Food and Agriculture Organization* (FAO) das Nações Unidas e a OMS.

Uma vez que radionuclídeos de descargas acidentais variam com o tipo de instalações envolvidas, um método generalizado de medição ainda não está disponível. No entanto, amostras suspeitas devem ser analisadas por um laboratório competente. Detalhes de técnicas laboratoriais estão disponíveis no AIEA. Essas diretrizes enfatizam que os riscos de saúde decorrentes do uso de fitoterápicos acidentalmente contaminados por radionuclídeos dependem não só das especificações dos radionuclídeos e do nível de contaminação, mas também da dose e da duração de uso do produto consumido. Uma consideração importante no teste de substâncias radioativas em materiais à base de plantas é a disponibilidade de metodologia adequada e equipamentos (53).

O teste para avaliação de contaminantes radioativos é necessário apenas se houver razões especiais de preocupação. No entanto, convém notar que, mesmo que uma planta medicinal seja cultivada organicamente, contaminantes do solo ou de outras fontes ambientais podem ainda estar presentes (53).

Canadá: Solicita a avaliação em casos específicos em que há um risco de contaminação radioativa. Os limites de tolerância para a radioatividade (se a irradiação tiver sido utilizada para reduzir a carga microbiológica) foram adaptados da Diretiva da CE (Recomendação 2003/120/CE) (144, 185).

Argentina: Solicita avaliação da radioatividade em casos necessários, mas não possui, ou refere-se, a um regulamento específico (146).

Paraguai: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

Comunidade Européia: Solicita a avaliação nos casos necessários. Há a Diretiva específica anteriormente citada (185).

México: Informação não encontrada nos documentos pesquisados.

7.3.1.18 Sobre a atualização dos limites permitidos para microorganismos

Produtos naturais originários da terra normalmente possuem alta carga bacteriana e fúngica, que já ocorre naturalmente e pode ser elevada se não forem utilizadas boas práticas de coleta, armazenamento, fabricação e transporte. A proliferação de microorganismos pode resultar da falta de controle dos níveis de umidade durante o transporte e armazenamento, bem como da impossibilidade de controlar a temperatura de formas líquidas de fitoterápicos. A presença de *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. e fungos pode indicar má qualidade de produção e práticas de colheita. A contaminação microbiana pode ocorrer também através da manipulação por pessoas infectadas com bactérias patogênicas durante a coleta, colheita, processamento pós-colheita e processo de fabricação. Isso deve ser controlado através da aplicação de BPA e BPFC (53).

A quinta edição da FB estabelece limites específicos de contaminação microbiana em produtos vegetais, animais ou minerais. Limites também são previstos em legislações internacionais, conforme Tabela 3. Das legislações internacionais estudadas, a OMS, Argentina, Canadá e Comunidade Européia possuem limites estabelecidos para materiais vegetais. Os materiais avaliados e os limites variam em cada uma dessas legislações.

Os limites da FB foram estabelecidos para formas de uso oral, drogas que serão submetidas a processos de extração à quente e à frio, extratos secos, tinturas e extratos fluidos (128). A OMS estabeleceu limites para matérias-primas e materiais entendidos para processamento futuro, drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a quente, materiais vegetais que foram pré-tratados, outros materiais vegetais para uso interno e outros medicamentos vegetais (53). A legislação argentina estabeleceu limites para materiais vegetais para o preparo de chás medicinais, medicamentos fitoterápicos de uso tópico e de uso interno (146). A legislação canadense estabeleceu limites para drogas vegetais e para derivados ou isolados obtidos desses (144). A Farmacopeia Europeia estabeleceu limites para drogas vegetais que passarão por processos extrativos a frio e a quente.

As diferentes etapas de produção selecionadas em cada legislação dificultam a comparação entre os limites estabelecidos, mas os microorganismos

testados são semelhantes nas diferentes legislações e etapas de produção: bactérias totais, fungos e leveduras, e os patógenos: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*. A legislação brasileira não estabeleceu limites para avaliação de *Shigella* e *Clostridium* (solicitadas pela OMS) e *P. aeruginosa* (solicitada pela Argentina e Canadá).

Tabela 3 - Comparação entre os limites de contaminação microbiana estabelecidos para materiais vegetais entre as normas vigentes (continua)

Origem da norma	Produto	Contagem total de bactérias aeróbicas	Contagem total de fungos e leveduras	Pesquisa de organismos patogênicos (em UFC)
Brasil	Preparação para uso oral contendo matéria-prima de origem natural	10^4 UFC/g ou mL	10^2 UFC/g ou mL	Ausência de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> por 1 g, ou mL e <i>Salmonella</i> por 10 g, ou 10 mL. Limite máximo bactérias Gram negativa bile tolerante: 10^2 UFC em 1 g, ou mL.
	Drogas vegetais para processos extrativos a quente	10^7 UFC/g ou mL	10^4 UFC/g ou mL	Limite máximo de <i>E. coli</i> : de 10^2 UFC/g e bactérias Gram negativa bile tolerante: 10^4 UFC por 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g
	Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a frio	10^5 UFC/g ou mL	10^3 UFC/g ou mL	Limite máximo de <i>E. coli</i> : 10^1 /g e bactérias Gram negativa bile tolerante b: em 10^3 por g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g
	Extrato seco	10^4 UFC/g ou mL	10^3 UFC/g ou mL	Ausência de <i>Salmonella</i> SP e <i>E. coli</i> em 10 g
	Tintura, extrato fluido	10^4 UFC/g ou mL	10^3 UFC/g ou mL	-
OMS	Matérias-primas e materiais entendidos para processamento futuro	-	10^5 UFC/g	<i>E. coli</i> : max. 10^4 UFC/g. <i>Shigella</i> : ausência por g/mL
	Fitoterápicos aos quais água fervente será adicionada antes do uso	10^7 UFC/g	10^4 UFC/g	<i>E. coli</i> : max. 10^2 /g. Outras enterobactérias: max. 10^3 . <i>Clostridium</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> : ausência em 1 g
	Materiais vegetais que foram pré-tratados	10^7 UFC/g	10^4 UFC/g	<i>E. coli</i> – max. 10^2 . Outras enterobactérias: max. 10^4 <i>Clostridium</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> – ausência em 1g
	Outros materiais vegetais para uso interno	10^5 UFC/g	10^3 UFC/g	<i>E. coli</i> – max. 10 . Outras enterobactérias: Max. 10^3 <i>Clostridium</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> – ausência em 1g
	Outros fitoterápicos	10^5 UFC/g	10^3 UFC/g	<i>E. coli</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> – ausência em 1 g. Outras enterobactérias: max. 10^3

Tabela 3 (continuação) - Comparação entre os limites de contaminação microbiana estabelecidos para materiais vegetais entre as normas vigentes

Origem da norma	Produto	Contagem total de bactérias aeróbicas	Contagem total de fungos e leveduras	Pesquisa de organismos patogênicos (em UFC)
Argentina	Matérias- primas e produtos terminados para a preparação de chás medicinais	$< 10^7$ UFC/g	$< 10^4$ UFC/g	Enterobactérias: $< 10^4$ /g <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>S. aureus</i> e sulfito redutores: ausência em 1 g. Aflatoxinas somadas (B1, B2, G1 e G2): limite de aceitabilidade: 20 µg/kg sempre que B1 não supere os 5 µg/Kg
	Medicamentos fitoterápicos de uso tópico	$< 10^4$ UFC/g	$< 10^2$ UFC/g	Enterobactérias: $< 10^2$ /g <i>S. aureus</i> e <i>P.aeruginosa</i> : ausência em 1 g Aflatoxinas: negativo
	Medicamentos fitoterápicos de uso oral	$< 10^4$ UFC/g	$< 10^2$ UFC/g	Enterobactérias: $< 10^2$ /g <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>S. aureus</i> e sulfito redutores: ausência em 1 g Aflatoxinas: negativo
Canadá*	Planta, material de planta, alga, fungo	$< 10^5$ UFC/g	$< 10^4$ UFC/g	<i>E. coli</i> : Ausente para uso interno, exceto para chás, decocções e formas de uso tópico: $< 10^2$ /g <i>Salmonella</i> spp.: ausente <i>S. aureus</i> : $< 10^2$ /g para formas de uso interno, exceto chá, decocção ou formas de uso tópico: $< 10^4$ /g Enterobactérias: N/A <i>P. aeruginosa</i> : N/A
	Extrato ou isolado de planta, material de planta, alga, fungo	$< 10^5$ UFC/g	$< 10^4$ UFC/g	<i>E. coli</i> : Ausente; <i>Salmonella</i> spp.: ausente <i>S. aureus</i> : ausente Enterobactérias: N/A <i>P. aeruginosa</i> : ausente

Tabela 3 (conclusão) - Comparação entre os limites de contaminação microbiana estabelecidos para materiais vegetais entre as normas vigentes

Origem da norma	Produto	Contagem total de bactérias aeróbicas	Contagem total de fungos e leveduras	Pesquisa de organismos patogênicos (em UFC)
Comunidade Européia	Fitoterápicos aos quais água fervente é adicionada antes do uso	$\leq 10^1$ UFC/g ou mL	$\leq 10^3$ UFC/g ou mL	<i>E. coli</i> : $\leq 10^2$ /g ou mL
	Fitoterápicos aos quais não se adiciona água fervente antes do uso	$\leq 10^5$ UFC/g ou mL	$\leq 10^4$ UFC/g ou mL	<i>E. coli</i> : $\leq 10^2$ /g ou mL; Enterobactérias e outras bactérias gram. negativas: $\leq 10^3$ /g ou mL. Ausência de <i>E. coli</i> 1/ g/ mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g ou 10 ml

UFC: Unidades Formadoras de Colônia; < = menor que; > = maior que; \leq = menor ou igual a; \geq = maior ou igual a; N/A = não se aplica; max. = máximo; *E. coli*: *Escherichia coli*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *Planta, material de planta, alga, fungo

Duas informações interessantes foram obtidas na legislação da CE; uma é a possibilidade de, em alguns casos, se tecnicamente justificável, desconsiderar o teste para formas sólidas e pós para reconstituição. Essa possibilidade não existe na legislação brasileira, sendo necessário que sejam feitos os testes em todas as etapas de produção para todas as formas farmacêuticas (8). A legislação do EMEA solicita também que seja realizado o teste de efetividade de preservativos antimicrobianos presente na Farmacopeia Europeia (114).

A Legislação mexicana não possui limites específicos de microorganismos permitidos, porém, orienta que as espécies vegetais medicinais utilizadas na elaboração de remédios fitoterápicos deverão submeter-se a tratamento para abater a flora microbiana de acordo com as normas que se emitam ao respeito ou com as especificações internacionais correspondentes (161).

7.3.1.19 Sobre as principais lacunas ainda existentes na Legislação que devem ser preenchidas no sentido de aprimorar a regulamentação do setor

A legislação brasileira para registro de medicamentos fitoterápicos evoluiu bastante com a publicação das RDCs 14 e 17/2010, mas alguns pontos existentes nas legislações internacionais e faltantes na brasileira precisam ainda ser considerados. A primeira é publicação de uma normativa sobre Boas Práticas Agrícolas, ainda inexistente no Brasil.

O uso de fitoterápicos de acordo com critérios de segurança e eficácia não é o suficiente para garantir sua qualidade. Uma série de regulamentações em nível global é essencial para garantir fitoterápicos de boa qualidade, exigindo requisitos mínimos que possam subsidiar os parâmetros de segurança e eficácia (53). A Assembléia Mundial de Saúde, nas suas resoluções WHA 31.33 (1978), WHA 40.43 (1987) e WHA 42.43 (1989) enfatizou a necessidade de assegurar a qualidade de plantas medicinais e fitoterápicos usando técnicas modernas de controle de qualidade e aplicação de padrões apropriados (137-138, 183). No entanto, essa é uma tarefa complexa e envolve diferentes áreas

e Ministérios como Meio ambiente e Agricultura (178). Assim, a OMS vem lançando publicações com orientações sobre BPA e de produção de plantas medicinais e fitoterápicos além de orientações para garantir a qualidade em relação a contaminantes e resíduos (2, 140, 178).

Com base nas orientações da OMS (140), o MAPA preparou um guia com orientações quanto às boas práticas agrícolas para plantas medicinais, aromáticas e condimentares, porém, o mesmo não possui poder normativo, não precisando ser seguido pelos produtores (186).

A legislação de registro de medicamentos fitoterápicos não solicita detalhes sobre a origem da planta, se foi cultivada ou coletadas na natureza, os métodos de cultivo, datas e condições de colheita (por exemplo, se houve condições extremas de tempo), procedimentos de coleta, área e quantidade de coleta, marca e data de aplicação de pesticidas. Também não há ainda uma norma de BPFC de insumos vegetais. Assim, não se faz um controle apropriado nas etapas iniciais de elaboração da matéria-prima, centrando-se o controle da qualidade nas avaliações físicas, químicas e biológicas dos derivados e do produto final.

Um outro item que precisa ser discutido, é a adequação da legislação sobre validação de metodologias analíticas, pois a mesma exige que as metodologias sejam validadas utilizando padrões oficializados pela FB ou pelas farmacopeias internacionais oficializadas no país. Porém, inexistente, até o momento, trabalho de desenvolvimento de marcadores fitoterápicos pela FB, pois nenhum padrão de plantas medicinais foi desenvolvido até o momento. Essa lacuna dificulta o registro de medicamentos fitoterápicos obtidos de espécies nativas, considerando que não existem padrões desenvolvidos para as mesmas pelas farmacopeias internacionais. Assim, se faz necessário, considerando a inexistência de padrões oficiais para espécies nativas, que a legislação seja adequada, permitindo que outras instituições possam oficializar os padrões, ou então, deve-se fornecer subsídios para que a FB oficialize rapidamente padrões de espécies vegetais medicinais nativas.

7.3.1.20 Cooperação internacional

O Brasil participa de redes de cooperação internacional e de acordos bilaterais de cooperação com o Canadá e Argentina, com o objetivo de crescimento mútuo na regulamentação de medicamentos. Faz parte das seguintes redes: International Regulatory Harmonization Cooperation (IRCH); Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Red PARF); e Mercosul.

As redes de cooperação tem o objetivo de difundir o conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos nos diferentes países, como também aproximar conceitos utilizados e dispositivos presentes nas diferentes legislações, com o objetivo futuro de harmonização.

A regulamentação dos medicamentos e a harmonização das normas técnicas surgiram como uma componente importante do debate sobre integração econômica, derivadas do desenvolvimento político e econômico das Américas. O progresso na harmonização dos regulamentos varia a cada sub-região, por isso se formam as redes de cooperação (187).

O IRCH é um grupo de trabalho da OMS com foco na cooperação em regulamentação internacional de fitoterápicos. Tem o objetivo de proteger e promover a saúde pública e segurança através da melhora da regulamentação dos fitoterápicos (187).

A Rede PARF foi uma iniciativa para apoiar os processos de regulamentação farmacêutica nas Américas. As atividades da Rede são realizadas por especialistas dos países que se reúnem em grupos de trabalho, dentre eles o Grupo de plantas medicinais, que se dedicam à troca de informações técnicas e organização de atividades conjuntas para promover conhecimento em suas áreas de ação.

A troca de informações sobre os requisitos técnicos para o desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos nos países americanos apresenta como principais vantagens a eliminação de requisitos que são identificados como desnecessários ou repetidos para registro de medicamentos, sem prejuízo para aqueles que garantem a sua segurança e eficácia. Também permite o desenvolvimento de produtos farmacêuticos a baixo custo e com liberação de comercialização mais rápida. Isso afeta

diretamente a qualidade do produto, otimiza o mercado nacional e internacional, acelerando a expansão dos mercados internacionais (177).

O Mercosul é um arranjo regional criado após a assinatura do Tratado de Assunção por seus Estados-Partes: Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai. A Venezuela participa como Estado-Parte em incorporação, pois ainda não foi efetivada como membro. O bloco busca a união comercial dos países para promover seu fortalecimento econômico e o desenvolvimento da região. A política de medicamentos e a harmonização de requisitos de vigilância sanitária é um aspecto fundamental para se estabelecer um mercado comum na região, porém, as diferenças entre os países dificultam a harmonização.

Se consideradas as negociações no Mercosul, tem se observado que Anvisa e Anmat, têm assumido a responsabilidade de auxiliar os parceiros a ampliarem e melhorarem suas práticas sanitárias. Atualmente, o tema das Plantas Medicinais é debatido na Comissão de Produtos para a Saúde do Subgrupo de Trabalho N. 11 “Saúde” do Mercosul, e os países se encontram no estágio de diálogo regulatório e identificação de pontos fundamentais para a harmonização de legislação entre os Estados Partes do bloco (177).

Como anteriormente comentado, várias reuniões já foram realizadas, porém a possibilidade de harmonização ainda se encontra muito distante, pois a legislação sanitária brasileira e argentina possuem requisitos bem mais definidos e criteriosos do que a do Paraguai, Uruguai e Venezuela (177).

Nos acordos bilaterais, as discussões têm avançado. Com o Canadá, a Anvisa tem promovido a troca de legislações, como um momento inicial do diálogo regulatório.

Com a Argentina, a “Declaração presidencial no marco do mecanismo de integração e cooperação Brasil e Argentina” gerou os acordos de reconhecimento formal recíproco das Farmacopeias de ambos os Países; de inclusão de monografias específicas nas respectivas Farmacopeias; e de desenvolvimento conjunto, incluindo os estudos interlaboratoriais, e reconhecimento recíproco das Substâncias de Referência, havendo já um acordo de reconhecimento mútuo de padrões entre a Farmacopeia Brasileira e Argentina e negociações para que seja estabelecida uma Farmacopeia do Mercosul. Esse processo inclui as substâncias de referência na área de medicamentos fitoterápicos (44).

7.3.2 Notificação de drogas vegetais

7.3.2.1 A construção da norma

Mesmo com as modificações nas normas de registro de medicamentos fitoterápicos anteriormente discutidas, ainda não era previsto um fortalecimento do mercado de fitoterápicos no país, considerando que, sendo medicamentos, esses produtos precisam seguir rígidos critérios na comprovação de sua segurança, eficácia e qualidade.

Para tentar criar uma alternativa de produto obtido de plantas medicinais com exigências menos rígidas do que as aplicáveis para medicamentos, inicialmente foi proposta a categoria de produtos tradicionais para saúde, como ocorre no México, com o *Remédio Herbolario*, e no Canadá com os *Natural Health Products*. Porém, esbarrou-se na questão jurídica que a Anvisa, como Agência reguladora, não pode legislar, podendo apenas regulamentar assuntos previamente regulamentados.

Assim, pensou-se em alternativas já existentes nas legislações nacionais para ser criada uma nova classe de produtos, com critérios mais adequados e não tão rígidos de qualidade e com a segurança e eficácia baseados no uso tradicional.

Dessa forma, a alternativa possível foi regulamentar o uso de plantas medicinais previsto na Lei 5991/73. Porém, a assessoria jurídica da Anvisa não achou apropriado utilizar o termo plantas medicinais, orientando que se fossem regulamentadas as drogas vegetais, termo já estabelecido nas normas de registro da Anvisa. Para que isso fosse possível, a assessoria jurídica da Anvisa teve que propor a inserção do termo drogas vegetais dentre as definições presentes no Decreto 79094/1977, por meio de uma atualização que está sendo feita pelo Executivo Nacional.

Conforme anteriormente comentado, com a publicação da normativa anterior para medicamentos fitoterápicos, a RDC 48/2004, o registro de drogas vegetais como medicamento fitoterápico não era permitido (71). Assim, a elaboração de uma norma para notificação de drogas vegetais como forma

simplificada de liberar esses produtos tradicionais para uso pela população, começou a ser fomentada. O objetivo era retomar a forma mais comum de utilização de plantas medicinais, ou seja, a elaboração de infusos e decoctos (nomes técnicos farmacêuticos para o que denominamos vulgarmente de chás medicinais) e atender à PNPMF (9).

A proposta de norma foi elaborada com base na normativa Alemã para os “Chás Medicinais”, seguindo todos os requisitos de qualidades citados naquela legislação (188). As plantas medicinais dispostas no seu anexo foram selecionadas e padronizadas com base no uso tradicional relatado em literatura da área.

Em seguida, a proposta foi apresentada e discutida com a CATEF e o CTT-APF da FB. Depois disso, a proposta de norma passou por Consulta Pública, CP 35/2009, no período de 23/06/09 a 23/07/09, recebendo um total de 33 contribuições. Todas as contribuições recebidas foram avaliadas, sendo acatadas as tecnicamente aceitáveis.

Em seguida, o texto da proposta de norma com as modificações provindas da CP foi rediscutido com a CATEF e o CTT-APF. Posteriormente, foi feita uma reunião técnica, em 13/11/09, com todas as associações públicas e privadas que contribuíram na CP, juntamente a pesquisadores que enviaram contribuições. Também participaram representantes do MS para consolidar o texto final proposto. Não foi realizada audiência pública devido à exigüidade de tempo.

Por fim, a Anvisa publicou uma norma para a notificação de drogas vegetais, denominada RDC 10, em 10 de março de 2010, contendo um anexo com 66 espécies vegetais para as quais foi padronizada a melhor forma de uso. A norma foi direcionada para orientar a produção industrial de drogas vegetais, porém, essas orientações também podem ser utilizadas pela população, pois, para cada espécie, foram padronizadas indicações terapêuticas, forma de uso, posologia e os cuidados e restrições a serem observados no seu uso (9).

Antes da publicação dessa norma, espécies vegetais medicinais não podiam ser comercializadas, de forma regular, no Brasil com alegações terapêuticas em sua embalagem. Assim, estabeleceu-se um mercado não regular que abrange raizeiros, feirantes e produtos industrializados sem registro

na Anvisa, vendidos em diversos estabelecimentos, como farmácias, drogarias, supermercados, feiras, casas de produtos naturais e ervanarias por todo o país. Esses produtos não apresentam garantias quanto à procedência e qualidade, colocando em risco a saúde do usuário.

Havia duas formas de utilização regular de espécies vegetais, ambas sem a possibilidade de alegar propriedades medicinais, ou seja, podia-se comercializar folhas de boldo (*Peumus boldus* Molina) em sachê, mas nenhuma menção podia ser feita sobre seus efeitos digestivos.

Uma forma é a regularização como **chás** na área de alimentos da Anvisa; e a outra é o **comércio de plantas medicinais** em farmácias e ervanarias. As espécies vegetais comercializadas como chás alimentícios fazem parte de uma lista fechada, o que também provocou uma reação no mercado, com a comercialização de chás irregulares (ou seja, sem registro, sem controle, sem aval da Vigilância Sanitária). Já o comércio de plantas medicinais, como nunca foi regulado, pode ser feito por qualquer produtor, sem qualquer responsável técnico ou requisito de segurança e qualidade (3, 170).

Com a publicação da RDC 10/2010 e a disponibilização de drogas vegetais no mercado, a população pode utilizar plantas medicinais de qualidade e identidade comprovada, produzidas por laboratórios certificados, com segurança e alegações terapêuticas validadas pelo uso tradicional (9).

Abaixo é discutida a legislação de notificação de drogas vegetais, item por item, em comparação com a de chás e plantas medicinais detalhada no Quadro 13.

7.3.2.2 Sobre o enquadramento dos produtos

Chás: Na área de alimentos, espécies vegetais podem ter liberação de uso como “chá”, que é o produto constituído de uma ou mais partes de espécies vegetais inteiras, fragmentadas ou moídas, com ou sem fermentação, tostadas ou não (25).

As espécies que podem ser comercializadas fazem parte de lista positiva fechada, podendo ser comercializadas, sem obrigatoriedade de registro pelo fabricante junto à Anvisa, devendo o mesmo notificar a produção das mesmas como alimento, considerando que, devido ao longo histórico de consumo pela população, apresentam um perfil de segurança satisfatório em uma dieta regular (170).

Plantas medicinais: Seu comércio é regulamentado no país por meio da Lei 5.991/1973. Conforme essa Lei, plantas medicinais podem ser produzidas sem qualquer controle, por qualquer interessado, e comercializadas em farmácias e drogarias, em embalagens apropriadas, que informem apenas sua classificação botânica e prazo de validade. Plantas medicinais não podem ser comercializadas como medicamentos, não podendo alegar indicações terapêuticas em suas embalagens (3).

Apesar de ter sido publicado há mais de 30 anos, o comércio de plantas medicinais não foi ainda regulamentado, deixando em aberto os requisitos da qualidade, segurança e eficácia para esses produtos.

Drogas vegetais notificadas: As drogas vegetais industrializadas e notificadas na Anvisa, conforme essa norma, são constituídas por plantas medicinais ou suas partes, após processos de coleta ou colheita, estabilização e secagem, íntegras, rasuradas, trituradas ou pulverizadas destinadas ao uso episódico, oral ou tópico, para o alívio sintomático das doenças, devendo ser disponibilizadas exclusivamente na forma de droga vegetal para o preparo de infusões, decocções e macerações (9).

Produtos em forma de cápsula, tintura, comprimido, extrato, xarope, entre outras formas farmacêuticas, não se enquadram nessa categoria, ou seja, drogas vegetais não podem ser confundidas com medicamentos fitoterápicos. Ambos são obtidos de plantas medicinais, porém elaborados de

forma diferenciada: enquanto as drogas vegetais são constituídas da planta seca, inteira ou rasurada e utilizadas na preparação de infusos, decocções e macerações, os medicamentos fitoterápicos são produtos tecnicamente mais elaborados, apresentados na forma final de uso (comprimidos, cápsulas e xaropes) (9).

7.3.2.3 Sobre as principais legislações aplicáveis

Chá: Obedece aos preceitos das normas de alimentos, orientadas pela Lei 986/1976 (189). Os regulamentos aplicados a produção são apresentados no Quadro 14.

Vários regulamentos da área de alimentos se aplicam a produção de chás, incluindo os de rotulagem e controle da qualidade, além de regulamentos específicos para produção e notificação de chás. As empresas produtoras são inspecionadas pela Anvisa conforme as Boas Práticas de Fabricação de alimentos, porém, ainda não há uma certificação conforme ocorre com os medicamentos. As matérias-primas devem ter grau de qualidade exigido para alimentos, conforme textos técnicos de controle da qualidade descritos no Quadro 14, com avaliação de contaminantes macroscópicos, microscópicos e microbiológicos.

Planta medicinal: A única legislação aplicável é a Lei 5991/1973 que regulamenta o comércio farmacêutico (3), conforme apresentado no Quadro 15. A Vigilância Sanitária não exerce controle sobre produtores ou matérias-primas.

Droga vegetal notificada: A norma que regulamenta sua produção, controle e notificação na Anvisa é a RDC 10/2010. O controle dos estabelecimentos produtores é feito conforme a certificação de BPFC farmacêuticas, pela RDC 17/2010 (29). Há a previsão de publicação de regulamento específico de BPFC de drogas vegetais notificadas, o qual já passou por consulta pública, mas ainda não teve o texto final publicado (133). Enquanto isso não ocorrer, apenas empresas certificadas em BPFC de medicamentos podem produzir drogas vegetais notificadas. As matérias-primas

utilizadas são produzidas por empresas certificadas em BPFC de insumos farmacêuticos (28).

Drogas vegetais notificadas não foram enquadradas como medicamentos e seguirão regras específicas, mais brandas, de BPCF; porém são produtos farmacêuticos que apresentam alegações terapêuticas. Assim, todas as outras normas aplicáveis a medicamentos se aplicam a drogas vegetais notificadas, como, por exemplo, as que regulam a publicidade, estabilidade, se for necessária sua realização, e validação de metodologias analíticas. A fabricação e a comercialização das drogas vegetais notificadas importadas seguem as mesmas regras das nacionais (9).

A RDC 10/2010 não se aplica às drogas vegetais manipuladas em farmácias e a plantas medicinais *in natura* cultivadas em hortos comunitários e Farmácias Vivas (10, 26, 73). As normas para drogas vegetais notificadas encontram-se no Quadro 16.

7.3.2.4 Sobre a possibilidade de informar alegações terapêuticas

Alegações ou indicações terapêuticas só podem ser feitas para medicamentos. Não podem ser feitas para alimentos, conforme determina a Lei 986/1976. Plantas medicinais também não podem alegar indicações terapêuticas (21, 189).

A publicação da norma para notificação de drogas vegetais possibilitou a existência de um produto que, mesmo possuindo alegações terapêuticas, não apresenta os requisitos necessários aos medicamentos, como acontece, por exemplo, no México (160-161).

Esses produtos têm sua comprovação de eficácia baseada essencialmente em informações de uso tradicional, assim, não podem apresentar indicações terapêuticas, mas sim, alegações de uso tradicional. O produto não pode informar que trata ou cura doenças, devendo ser indicado apenas para alívio sintomático de doenças de baixa gravidade (9). A publicação da RDC 10/2010 permite que voltem ao mercado regular produtos que sempre foram utilizados pela população brasileira, mas que estavam

legalmente proibidos de ser comercializados, estando disponíveis para a população com qualidade e segurança garantidas. As drogas vegetais notificadas são produtos cuja utilização tem como base o uso tradicional. Devem ser indicadas para os distúrbios de saúde em que a pessoa “não se encontra completamente bem”, mas também “não está realmente doente”, tais como distúrbios digestivos e nervosismo suave. Para tais distúrbios, o uso de drogas vegetais em substituição aos medicamentos pode ser vantajoso (188).

7.3.2.5 Sobre o local de venda dos produtos

Chás: Podem ser comercializados em todos os estabelecimentos autorizados a vender alimentos, como também em farmácias e drogarias (131).

Plantas medicinais: Podem ser comercializadas em farmácias e ervanarias. Drogarias não podem comercializar plantas medicinais (131).

Drogas vegetais notificadas: Podem ser comercializadas em farmácias e drogarias (131). Não podem ser vendidas em ervanarias, da mesma forma que os medicamentos, pois apresentam alegações terapêuticas e uma série de restrições ligadas ao seu uso e esse estabelecimento não precisa ter RT.

7.3.2.6 Sobre o controle exercido na produção dos produtos

Chás: Os produtos devem ser obtidos, processados, embalados, armazenados, transportados e conservados em condições que não produzam, desenvolvam e ou agreguem substâncias físicas, químicas ou biológicas que coloquem em risco a saúde do consumidor. Os chás devem atender aos regulamentos técnicos para: aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia de fabricação; contaminantes; características macroscópicas, microscópicas e microbiológicas; avaliação de micotoxinas; rotulagem de alimentos embalados; rotulagem nutricional de alimentos embalados, quando for o caso; informação nutricional complementar, quando houver; e outras legislações pertinentes (25).

A avaliação de matéria macroscópica e microscópica nos alimentos embalados deve estar relacionada à presença de substâncias prejudiciais à saúde humana, como: insetos, em qualquer fase de desenvolvimento, vivos ou mortos, inteiros ou em partes, reconhecidos como vetores mecânicos; outros animais vivos ou mortos, inteiros ou em partes, reconhecidos como vetores mecânicos; parasitas; excrementos de insetos e ou de outros animais; objetos rígidos, pontiagudos e/ou cortantes, que podem causar lesões no consumidor (169).

Para a avaliação de matérias macroscópicas e microscópicas pode ser utilizada a observação direta e/ou observação com auxílio de instrumentos ópticos, por meio de métodos de análise adotados e/ou recomendados pela Food and Drug Administration (FDA), pela Association of official analytical chemists international (AOAC), pela International organization for standardization (ISO), pelo Instituto Adolfo Lutz e pela Comissão do *Codex alimentarius* e seus comitês específicos, ou outros métodos validados segundo protocolos adotados por entidades internacionalmente reconhecidas (169).

Para a análise microbiológica, as metodologias para amostragem, colheita, acondicionamento e transporte de amostras devem obedecer ao disposto no *Codex alimentarius*; *International commission on microbiological specifications for foods* (ICMSF); *Compendium of methods for the microbiological examination of foods* e *Standard methods for the examination of dairy products* da *American Public Health Association* (APHA); *Bacteriological analytical manual* do FDA, editado pela AOAC, em suas últimas edições e ou revisões, assim como outras metodologias internacionalmente reconhecidas. Caso sejam utilizados outros métodos laboratoriais, ou suas modificações, que não estejam referendados nas referências acima descritas, os mesmos devem ser validados por estudos comparativos intra e interlaboratoriais que certifiquem que os resultados obtidos por seu uso sejam equivalentes aos das metodologias citadas. Deve-se avaliar a presença de *Salmonella* e coliformes fecais. Para a avaliação de micotoxinas há um regulamento específico (167).

Os limites microbiológicos estabelecidos para produtos a serem consumidos após adição de líquido, com emprego de calor (min. 75 °C durante 20 segundos) são apresentados no Quadro 30.

O Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO), por meio do seu Programa de Análise de Produtos (PAP), elaborou dois relatórios avaliando a qualidade de chás no Brasil. De acordo com os resultados encontrados, concluiu pela tendência das marcas de chás comercializados no mercado nacional atenderem às legislações vigentes (190).

Na primeira análise, realizada em 1998, 5 das 12 marcas analisadas apresentaram não conformidades em relação à legislação. Na segunda, realizada em 2009, apenas quatro, das vinte e duas marcas analisadas, foram consideradas “não conformes”. Foram identificados, principalmente, problemas de rotulagem, que incluem a não declaração ou a repetição de ingredientes, alegações de propriedades terapêuticas e medicinais, além de um caso com presença de insetos que, apesar de não representarem risco à saúde, indicam condições higiênicas não adequadas às boas práticas de fabricação (190).

Não há regras que estabeleçam o prazo de validade dos chás, ficando a cargo de cada produtor propor o prazo de validade e garantir a qualidade do produto no período proposto.

Plantas medicinais: Nenhum controle ocorre nesses produtos, ficando a sua qualidade dependente do produtor.

Drogas vegetais notificadas: A RDC 10/2010 segue os requisitos de qualidade citados na legislação alemã e nas Farmacopeias Alemã e Europeia (188, 191). Apresenta ainda o limite máximo de carga bacteriana, fúngica e de aflatoxinas que pode estar presente nesses produtos, conforme determina a OMS (53). Outros controles preconizados são da quantidade de outros contaminantes, tais como metais pesados, partes não permitidas da própria planta, outras plantas medicinais, etc (9).

Plantas contêm numerosos constituintes químicos diferentes e diferentes partes da planta contêm diferentes perfis de constituintes (188, 192) que podem ser influenciados por uma série de fatores, tais como a época e o local de coleta, formas de cultivo, condições climáticas, idade do material vegetal, período e condições de coleta, entre outros, afetando diretamente a qualidade da matéria-prima vegetal (193). Assim, o controle da qualidade na produção de drogas vegetais deve ser realizado com cuidado, seguindo as BPA, BPFC e Boas Práticas de Transporte (178).

Matérias-primas com padrão de qualidade são necessárias para garantir o uso seguro de drogas vegetais. O controle da qualidade dessa etapa é essencial, porém, difícil e oneroso, considerando a complexidade de composição micromolecular (51) e também a falta de padrões e métodos apropriados para avaliar esses produtos (53, 69). Pensando nessa dificuldade, a RDC 10/2010 estabeleceu que, além das farmacopeias internacionais já reconhecidas no Brasil, podem ser utilizados guias referentes ao controle da qualidade de espécies vegetais publicados pela OMS, ou ainda métodos próprios validados

A legislação alemã estabelece o prazo de validade para os produtos de forma diferenciada (Quadro 31) (188). Contudo, para o Brasil, foi estabelecido um prazo único para todos os produtos, definido de um ano. As empresas que estabelecerem este prazo para seus produtos ficam isentas da apresentação de testes de estabilidade. Pode ser aceito um prazo de validade maior caso o fabricante apresente resultados de ensaios de estabilidade que garantam a manutenção das características do produto no período proposto, conforme o Guia para realização de estudos de estabilidade vigente (194).

Quadro 30 - Limites microbiológicos descritos na legislação brasileira para chás

Parâmetro		Produto			
		Chá e produtos similares, não obtidos por processamento térmico (secos, desidratados ou não), consumidos após tratamento térmico (infusão e decocção), com ou sem adição de açúcar e outros ingredientes		Chá e produtos similares, obtidos por processamento térmico (secos, desidratados ou não), consumidos após tratamento térmico (infusão e decocção), com ou sem adição de açúcar e outros ingredientes	
Microorganismos		<i>Salmonella</i> sp/25 g	Coliformes a 45 °C/g (fecais)	<i>Salmonella</i> sp/25 g	Coliformes a 45 °C/g (fecais)
Tolerância para amostra indicativa		ausência	-	ausência	10 ³
Amostra representativa	1 - N ^o de unidades a serem colhidas aleatoriamente de um mesmo lote e analisadas individualmente	5	-	5	5
	2 - N ^o máximo aceitável de unidades de amostras com contagens entre os limites de 3 e 4	0	-	0	2
	3 - Limite que, em plano de 3 classes, separa o lote aceitável do produto ou lote com qualidade intermediária aceitável	ausência	-	ausência	10 ²
	4 - Limite que, em plano de 2 classes, separa o produto aceitável do inaceitável. Em um plano de 3 classes, separa o lote com qualidade intermediária aceitável do lote inaceitável	-	-	-	10 ³

N^o: número; g: gramas; °C: Graus Celsius

Quadro 31 - Prazo de validade de drogas vegetais, segundo a legislação Alemã

Produto	Prazo de validade	Grau de partição
Drogas vegetais rasuradas, sem componentes voláteis	3 anos	≥ 2,8 mm
Drogas vegetais na forma de pós sem componentes voláteis	6 meses	
Drogas vegetais rasuradas com componentes voláteis	1 ano	≥ 2,8mm
Drogas vegetais, na forma de pó ou esmagadas com componentes voláteis	2 semana	

mm: milímetro

O fabricante deve garantir a manutenção da qualidade do produto durante o prazo de validade, confirmada por meio de laudo técnico de análise (9), bem como a metodologia utilizada, especificações e resultados dos seguintes testes de identidade e qualidade da droga vegetal no momento da notificação:

I – descrição da droga vegetal em farmacopeias reconhecidas, ou, em sua ausência, em publicação técnico-científica indexada, ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado;

II – prospecção fitoquímica, CCD ou outro método cromatográfico que possa garantir a identidade da droga vegetal;

III – características organolépticas;

IV – granulometria (grau de divisão) da droga;

V – teor de cinzas totais;

VI – teor de umidade/perda por dessecação;

VII – contaminantes macroscópicos;

VIII – teste limite para metais pesados;

XI – contaminantes microbiológicos, para os quais serão adotados os limites detalhados na Tabela 4, conforme padronizado pela OMS (53).

Tabela 4 - Limites microbiológicos estabelecidos pela legislação brasileira para drogas vegetais

Parâmetro	Drogas que passarão por processo extrativo a frio	Drogas que passarão por processo extrativo a quente
Bactérias aeróbicas	<10 ⁶ UFC/g	< 10 ⁷ UFC/g
Fungos	< 10 ⁶ /g	<10 ⁷ UFC/g
<i>Escherichia coli</i>	<10 UFC /g	<10 ² UFC/g
Outras enterobactérias	<10 ⁶ UFC/g	<10 ⁷ UFC/g
<i>Salmonella</i>	ausente	ausente
Aflatoxinas	ausente	ausente

UFC: Unidades formadoras de colônia; g: grama

Quase todos os testes de controle da qualidade já foram discutidos no capítulo referente a medicamentos fitoterápicos, considerando as recomendações das legislações internacionais. A mudança apresentada nessa norma é a solicitação de informações sobre granulometria. Essa análise é importante para drogas vegetais, pois, o grau de partição da droga influencia na liberação dos ativos e, conseqüentemente, no efeito obtido com o uso do produto. Deve ser assegurada que a maior uniformidade possível de tamanho de partículas seja mantida nas drogas vegetais comercializadas (188).

O conteúdo de constituintes extraídos aumenta progressivamente à medida que diminui o tamanho das partículas da droga vegetal, com o maior grau de rendimento obtido para drogas pulverizadas. Por outro lado, o grau de partição também influencia na degradação das substâncias ativas com o tempo, devido ao aumento da superfície de contato. Diferentes farmacopeias delimitam graus de participação para drogas vegetais, como a Européia e a Helvética (188).

Wichtl e Bisset (2004) (188) orientam que, para drogas vegetais, quando não há orientações específicas, devam ser utilizados os seguintes graus de partição:

- folhas e flores – 4,00 mm;
- frutos, sementes, cascas, caule, raízes e rizomas – 2 mm.

A avaliação da identidade da droga vegetal é feita através dos caracteres botânicos macro e microscópicos presentes nas farmacopeias reconhecidas ou, na sua ausência, na literatura técnico-científica. Caso não haja a descrição nessas fontes, a empresa interessada na notificação deve providenciar laudo de análise da droga vegetal preparado por profissional habilitado (botânico ou outro profissional especializado em botânica ou farmacognosia). A identidade é ainda demonstrada por meio dos caracteres organolépticos e pela prospecção fitoquímica ou método cromatográfico a ser escolhido pela empresa (9).

Não há a solicitação da pesquisa quantitativa de substâncias ativas ou de marcadores para drogas vegetais notificadas. E essa é a maior diferença na regulamentação desses produtos em relação aos medicamentos fitoterápicos. Essa decisão foi tomada devido à dificuldade de manutenção de um limite de variação dos marcadores na droga vegetal, como também, por conhecer-se que, no uso tradicional, há a variação intrínseca da dose utilizada pelos usuários de plantas medicinais. Além disso, um dos principais objetivos de publicação dessa norma foi fortalecer a PNPMF, favorecendo a entrada no mercado de novos produtores. Essa

análise não se fazia essencial e dificultaria o controle de qualidade desses produtos (BRASIL, 2006b; 2010b).

Deve ser avaliada ainda a presença de contaminantes por meio de análises tais como cinzas totais, umidade, metais pesados, contaminantes macroscópicos e microbiológicos, por métodos presentes em farmacopeias reconhecidas, guias de controle da qualidade da OMS, ou por meio de métodos validados. Essa é mais uma vantagem das drogas vegetais notificadas serem enquadradas de forma diferenciada dos medicamentos: pôde-se aceitar a utilização de outros métodos além dos presentes nas farmacopeias oficiais (9). A Farmacopeia Europeia apresenta monografias para “Drogas vegetais” e “Chás vegetais” que podem ser utilizadas no controle da qualidade (191).

O teste de uniformidade de conteúdo não é preconizado na RDC 10/2010, apesar de estar contido nas farmacopeias internacionais. Contudo, a realização do teste é desejável e caso não haja limites específicos, variações maiores do que 20% do volume indicado não devem ser permitidas (188).

7.3.2.7 Sobre os produtores

Chás: Podem ser produzidos por empresas produtoras de alimentos, em área separada da de medicamentos. As regras seguem os requisitos gerais de controle de produção de alimentos e controle de qualidade anteriormente citados.

Plantas medicinais: Não é realizado qualquer controle sobre a produção e ou sobre os produtores. Apesar da comercialização em farmácias e ervanarias estar respaldada legalmente, o controle sobre os produtores é inexistente, e a ocorrência de falsificações da espécie comercializada, alta carga bacteriana e fúngica e contaminações diversas são frequentes (195-197).

Drogas vegetais notificadas: Até o momento podem produzir drogas vegetais empresas farmacêuticas com certificação BPFC para medicamentos. Em breve, poderão ser autorizadas empresas produtoras específicas para drogas vegetais notificadas, o que contribuirá significativamente para o aumento desse mercado, já que tal normatização específica permitirá que outras empresas, não somente aquelas fabricantes de medicamentos, possam se inserir no mercado,

fabricando e comercializando as drogas vegetais, após a notificação de sua produção à Anvisa. Os requisitos para essas indústrias produtoras de drogas vegetais foram discutidas na CP 36/2009, e abrangem critérios de recebimento, seleção, secagem, controle, embalagem, liberação e distribuição de drogas vegetais (133).

As empresas produtoras de drogas vegetais adquirem as matérias-primas vegetais de empresas certificadas como fornecedoras de insumos, ou podem elas mesmas conseguir essa habilitação e produzir suas próprias matérias-primas, sendo responsáveis pelas etapas de fabricação, embalagem e transporte ao distribuidor. As empresas devem seguir em todas essas etapas rígidos requisitos de controle, de modo a garantir a identidade das espécies a serem comercializadas, como também a pureza das mesmas e a manutenção dos seus ativos (133).

Assim, drogas vegetais são produtos industrializados, produzidos por empresas farmacêuticas ou com certificação de BPFC específicas para produção de drogas vegetais. Qualquer empresa farmacêutica com certificação de BPFC para fabricação de medicamentos válida para a linha de sólidos pode notificar drogas vegetais (29).

7.3.2.8 Sobre a restrição de venda dos produtos

Chás e plantas medicinais: Não há restrição de venda; podem ser adquiridos por qualquer interessado. Não há, em suas embalagens, informações sobre riscos do seu uso, à exceção do boldo, regulamentado como chá, que deve trazer as seguintes informações em sua embalagem: “Portadores de enfermidades hepáticas ou renais devem consultar o médico antes de consumir o produto” e “Não consumir de forma contínua por mais de quatro semanas” (170).

Drogas vegetais notificadas: Foram classificadas como produtos de venda livre, isentos de prescrição médica, e com indicação para doenças consideradas de baixa gravidade. Mesmo sendo considerados produtos de baixo risco, devem ser utilizadas com cuidado. Assim, na própria embalagem são apresentadas várias orientações, como, por exemplo, a informação que, caso os sintomas persistam ou piorem, ou apareçam reações indesejadas não descritas na embalagem ou no

folheto informativo, o uso da droga vegetal deve ser interrompido e deve ser buscada orientação de profissional de saúde (9).

Da mesma forma que medicamentos fitoterápicos, gestantes, lactantes e crianças menores de três anos de idade não devem utilizar drogas vegetais, já que não existem estudos que mostrem a segurança de uso nessas situações. O gengibre (*Zingiber officinalis*) é uma exceção, pois para essa espécie vegetal existem evidências clínicas que corroboram o uso em cinetose na gravidez (198-201).

Como a população pode adquirir e utilizar todos esses produtos sem orientação de profissional especializado, é de suma importância que o profissional da saúde esteja atento à possível utilização dos mesmos por seus pacientes. Algumas plantas, por exemplo, o alho (*Allium sativum*), possuem propriedades anticoagulantes, devendo ser descontinuado seu uso pelo menos 10 dias antes de cirurgias (202).

O uso de drogas vegetais pode interferir com a ação terapêutica de medicamentos sintéticos, e essa informação deve estar presente na embalagem dos produtos, como, por exemplo, a castanha da índia (*Aesculus hippocastanum*) e cúrcuma (*Curcuma longa*), também conhecida no Brasil como açafrão, que não deve ser utilizada por pacientes em uso concomitante de anticoagulantes (203-205); o cajueiro (*Anacardium occidentale*) que pode apresentar interações importantes com anticoagulantes, corticóides e antiinflamatórios (206); a carqueja (*Baccharis trimera*) que deve ser evitada quando são utilizados medicamentos para hipertensão e diabetes (207-208); o maracujá (*P. alata*, *P. edulis* e *P. incarnata*) que apresenta interações importantes com medicamentos sedativos e depressores do SNC (209-210); o guaraná (*Paullinia cupana*) que não deve ser associado a outras drogas vegetais com bases xânticas (café, noz de cola, mate), nem com antihipertensivos (211); o boldo nacional (*Plectranthus barbatus*) que não pode ser associado a metronidazol ou dissulfiram (212); e a unha de gato (*Uncaria tomentosa*) que deve ser evitada concomitante com imunossupressores e em pacientes transplantados ou esperando transplantes (213).

As embalagens também devem conter informações sobre uso de drogas vegetais por populações específicas, como a mil folhas (*Achillea millefolium*) e a cúrcuma (*Curcuma longa*) que devem ser evitadas por pessoas portadoras de úlcera gástrica ou duodenal ou com oclusão das vias biliares (214-215); o mentrasto (*Ageratum conyzoides*) que não deve ser utilizado por pacientes com problemas

hepáticos (216); a laranja amarga (*Citrus aurantium*) que não deve ser utilizado por portadores de distúrbios cardíacos (217); ou a alcachofra (*Cynara scolymus*) que não deve ser utilizada por pessoas com doenças da vesícula biliar e cujo uso deve ser monitorado em casos de hepatite grave, falência hepática e câncer hepático (218).

7.3.2.9 Sobre o tempo de uso recomendado ou permitido

Não há previsão de tempo de uso recomendado ou permitido para chás e plantas medicinais.

O tempo de uso das drogas vegetais foi determinado na RDC 10/2010, sendo a orientação geral de não utilizar o produto por mais de uma semana, a não ser por orientação de profissionais da saúde. Quando foi determinando um tempo de uso diferenciado para alguma droga vegetal notificada, a informação deve constar da norma e deverá ser disponibilizada na embalagem do produto (9).

7.3.2.10 Sobre a forma de disponibilização dos produtos

Os três produtos podem ser disponibilizados na forma de droga vegetal, ou seja, como plantas secas, íntegras, rasuradas ou trituradas, em doses individualizadas em sachê, ou em quantidades maiores, em embalagem única, para preparo da dose pelo usuário no momento do uso.

Discussões existem sobre vantagens dessas duas formas de disponibilização. Produtos disponibilizados em sachês apresentam a vantagem de já apresentarem a dosagem final de uso, porém, impedem a visualização do conteúdo, que pode conter matérias estranhas; além disso, não são apropriados para espécies vegetais que contenham óleos essenciais, as quais deveriam ser disponibilizadas em pedaços maiores para serem rasurados imediatamente antes do uso (188).

Chá: As espécies vegetais podem ser comercializadas isoladas ou associadas. O chá pode ser adicionado de aroma e ou especiaria para conferir

aroma e ou sabor. Podem também ser disponibilizado na forma de chá solúvel, obtido por processos extrativos aquosos da droga vegetal (25).

Plantas medicinais: As espécies vegetais podem ser comercializadas isoladas ou associadas. Não podem ser adicionadas substâncias isoladas de qualquer origem ou excipientes, pois a Lei 5991/1973 permite apenas o comércio de plantas medicinais (3).

Drogas vegetais notificadas: Devem ser disponibilizadas exclusivamente na forma de droga vegetal para o preparo de infusões, decocções e macerações. Não podem ser notificadas drogas vegetais em qualquer outra forma, como cápsula, tintura, ou comprimido.

As embalagens de drogas vegetais podem conter apenas uma droga, ou seja, não é possível a associação de drogas vegetais notificadas. Também não é permitida a adição de substâncias isoladas, de origem vegetal ou não, derivados vegetais ou excipientes às drogas vegetais notificadas. Ou seja, deve constar da embalagem da droga vegetal notificada, apenas a espécie vegetal seca, seja ela íntegra, rasurada ou triturada (9).

A normativa alemã permite associações de drogas vegetais, conforme fórmulas padronizadas, disponíveis nas “*German standard licence*”, geralmente compostas de 2 a 5 ervas da mesma categoria de indicações terapêuticas, adicionadas de outras ervas com função flavorizante, de preenchimento, ou de melhora da aparência visual da mistura (188). A Anvisa deixou a possibilidade de associações para um segundo momento, quando da republicação do anexo da RDC 10/2010.

7.3.2.11 Sobre o controle das matérias-primas

Chás: Não há um regulamento específico para insumos alimentícios, as matérias-primas devem ter grau alimentício e devem preencher os critérios estabelecidos para limites de contaminantes macroscópicos, microscópicos e microbiológicos (167, 169).

Plantas Medicinais: Não há controle sobre as matérias-primas.

Drogas vegetais notificadas: As matérias-primas a serem utilizadas devem ser produzidas por empresas com certificação de BPFC para insumos farmacêuticos ativos (28) por meio de regulamento específico para insumos vegetais a ser publicado (93).

A proposta de norma que passou por consulta pública traz requisitos e especificações de produção e controle apropriados para insumos vegetais e solicitava as seguintes especificações para drogas vegetais: nomenclatura botânica oficial; detalhes da origem geográfica; parte da planta utilizada; caracterização organoléptica; descrição macroscópica; descrição microscópica; referência da monografia farmacopeica utilizada. Caso não haja referência em compêndios oficiais, podem ser apresentadas especificações e metodologias desenvolvidas e validadas; análise qualitativa dos princípios ativos e/ou marcadores; estado de divisão da droga; testes de pureza e integridade; testes quanto a metais pesados e prováveis contaminantes, materiais estranhos e adulterantes; testes quanto à contaminação microbiológica, resíduos de fumigantes (se aplicável), micotoxinas, radioatividade (quando aplicável) e seus limites aceitáveis (93).

Assim, todos os testes aplicáveis a insumos destinados à fabricação de medicamentos fitoterápicos, à exceção do controle quantitativo de marcadores, se aplicam às matérias-primas para produção de drogas vegetais notificadas.

7.3.2.12 Sobre a designação dos produtos

Chá: O produto deve ser designado de “Chá”, seguido do nome comum da espécie vegetal utilizada, podendo ser acrescido do processo de obtenção e ou característica específica. Podem ser utilizadas denominações consagradas pelo uso. Quando forem utilizadas duas ou mais espécies vegetais, o produto deve ser designado de “Chá Misto...” seguido dos nomes comuns das espécies vegetais ou “Chá Misto...”, seguido do nome consagrado pelo uso. Os nomes comuns e as partes das espécies vegetais utilizadas nos chás devem ser informados na lista de ingredientes (25). Não há referência a presença da nomenclatura científica das espécies nas embalagens, o que pode causar confusão quanto à espécie presente no produto, já que o nome popular pode variar em diferentes locais do país.

Plantas medicinais: Não pode ser dado nome comercial a plantas medicinais. A embalagem deve conter apenas a nomenclatura popular e a científica da espécie vegetal.

Drogas vegetais notificadas: O produto não pode ter nome comercial. Sua designação deve ser composta pela nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica da espécie vegetal. A utilização da palavra “chá” para designar o produto não é permitida, já que, legalmente, esse é um termo alimentício no país (25).

7.3.2.13 Sobre a embalagem dos produtos

Chá: Não há regras sobre que tipo de embalagens podem ser utilizadas, mas sim, sobre as informações que devem estar presentes nas mesmas.

Os produtos alimentícios devem seguir requisitos específicos para sua rotulagem (168). Não é permitida, no rótulo, qualquer informação que atribua indicação medicamentosa ou terapêutica (prevenção, tratamento e ou cura) ou indicações para lactentes (168). O chá, como qualquer outro alimento industrializado embalado, não deve ser descrito ou apresentar rótulo que: utilize vocábulos, sinais, denominações, símbolos, emblemas, ilustrações ou outras representações gráficas que possam tornar a informação falsa, incorreta, insuficiente, ou que possa induzir o consumidor a equívoco, erro, confusão ou engano, em relação à verdadeira natureza, composição, procedência, tipo, qualidade, quantidade, validade, rendimento ou forma de uso do alimento; atribua efeitos ou propriedades que não possuam ou não possam ser demonstradas; destaque a presença ou ausência de componentes que sejam intrínsecos ou próprios de alimentos de igual natureza, exceto nos casos previstos em regulamentos técnicos específicos; ressalte, em certos tipos de alimentos processados, a presença de componentes que sejam adicionados como ingredientes em todos os alimentos com tecnologia de fabricação semelhante; ressalte qualidades que possam induzir a engano com relação a reais ou supostas propriedades terapêuticas que alguns componentes ou ingredientes tenham ou possam ter quando consumidos em quantidades diferentes daquelas que se encontram no alimento ou quando consumidos sob forma farmacêutica; indique que o alimento possui propriedades medicinais ou terapêuticas; aconselhe seu

consumo como estimulante, para melhorar a saúde, para prevenir doenças ou com ação curativa (168).

As informações obrigatórias na embalagem dos chás são: denominação de venda do alimento; lista de ingredientes; conteúdos líquidos; identificação da origem; nome ou razão social e endereço do importador, no caso de alimentos importados; identificação do lote; prazo de validade; e instruções sobre o preparo e uso do alimento, quando necessário (168).

Plantas medicinais: Não há regras sobre que embalagens devem ser utilizadas, apenas que deve ser uma embalagem apropriada. Podem constar da embalagem do produto o nome da planta medicinal e o prazo de validade do produto. Não podem constar da embalagem informações de forma de uso ou indicações ou alegações terapêuticas, como também, nenhuma informação que remeta o produto a idéia de ser um alimento ou medicamento (3).

Drogas vegetais notificadas: Não há regras sobre que embalagem específica deve ser utilizada, mas a informação que as embalagens devem garantir a proteção da droga vegetal contra contaminações e efeitos da luz e umidade, e apresentar lacre ou selo de segurança que garanta a inviolabilidade do produto (9).

Drogas vegetais requerem os mesmos cuidados no armazenamento e embalagem que substâncias sintéticas. Infelizmente, farmacopeias e livros técnicos não fornecem informações para drogas vegetais específicas. Para quase todas drogas vegetais, proteção contra luz é necessária e preconizada pelas farmacopeias, pois a luz acelera os processos químicos que contribuem para a decomposição da droga vegetal. Com relação à temperatura, estudos mostram que variação na temperatura de 10 graus causa duplicação da razão das reações, além disso, o conteúdo de componentes voláteis diminui mais rapidamente com o calor (188).

Não foi definida, na RDC 10/2010, a obrigatoriedade de drogas vegetais serem disponibilizadas em doses individualizadas; a escolha fica por conta da empresa produtora. Porém, quando não forem disponibilizadas em doses individualizadas, um medidor apropriado à dose deve ser adicionado ao produto (9).

A embalagem do produto deverá conter informações padronizadas sobre o produto, sua forma correta de uso e a identificação do seu produtor, devendo apresentar exclusivamente as seguintes informações: nome do produto; imagem da droga vegetal notificada; nome do farmacêutico responsável e respectivo número de

CRF; nome, número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ), endereço completo e número do SAC do fabricante; número do lote; data de fabricação; prazo de validade; e código de barras do produto.

Devem ainda ser apresentadas várias frases de orientação sobre o produto, como:

- “Usado tradicionalmente para o alívio sintomático de”, complementado pela respectiva alegação terapêutica; seguida das informações de “Contra indicações e restrições de uso”, “Efeitos adversos” e “Precauções e informações adicionais de embalagem” dispostas na RDC 10/2010 para cada droga vegetal específica;

- “Este produto deve ser armazenado ao abrigo da luz, à temperatura ambiente e em locais secos.”;

- “PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº AFE no.....”;

- “Este produto deve ser mantido fora do alcance de crianças.”;

- “Este produto é indicado com base no seu uso tradicional.”.

Há outras informações, que, caso não caibam integralmente na embalagem, devem ser integralmente e exclusivamente disponibilizadas no folheto informativo, como: parte utilizada, posologia e forma de utilização da droga vegetal, se infusão, decocção ou maceração, complementada pelo modo de uso correspondente, disposto no Quadro 32. Devem ainda ser apresentadas uma série de frases que orientam quanto ao uso correto do produto, como:

- “Para crianças de três a sete anos, recomenda-se um quarto da dose utilizada para adultos; entre sete e doze anos, recomenda-se metade da dose adulta”;

- “Maiores de setenta anos deverão utilizar metade da dose utilizada para adultos”;

- “Este produto pode ser utilizado sem prescrição médica para o alívio sintomático de doenças de baixa gravidade por períodos curtos. Caso os sintomas persistam ou piorem, ou apareçam reações indesejadas não descritas na embalagem ou folheto informativo, interrompa seu uso e procure orientação médica.”;

- “Se você utiliza medicamentos de uso contínuo, busque orientação de profissional de saúde antes de utilizar este produto”;

- “Preparar a infusão ou, decocção imediatamente antes do uso”.

- “Drogas vegetais não devem ser utilizadas por período superior ao indicado, ou continuamente, a não ser por orientação de profissionais de saúde”;
- “Mulheres grávidas ou amamentando não devem utilizar este produto, já que não há estudos que possam garantir a segurança nestas situações”;
- “Crianças menores de dois anos não devem utilizar este produto, já que não há estudos que possam garantir a segurança nestas situações”;
- Para produto que tenha recomendação de uso prolongado, incluir a frase: “O uso prolongado deste produto deve ser acompanhado por profissional de saúde”.

Não poderão constar da embalagem, do folheto informativo, da rotulagem ou publicidade de drogas vegetais notificadas, designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade que atribuam ao produto finalidades diferentes daquelas previstas na RDC 10/2010 (9).

A forma de uso de cada droga vegetal foi determinada na RDC 10/2010 e deve constar da embalagem dos produtos, com a orientação quanto a serem preparadas imediatamente antes do uso, na quantidade necessária para a dose recomendada e quanto a não serem armazenadas, mesmo em geladeira. As formas de uso preconizadas são infusão, decocção e maceração, a saber: **infusão**, consiste em verter água fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. A infusão é indicada para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis, como o capim santo (*Cymbopogon citratus*); **decocção**, consiste em ferver a droga vegetal em água potável por tempo determinado. Esse método é indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas, como ocorre com a aroeira (*Schinus terebinthifolius*); e **maceração**, que consiste no contato da droga vegetal com água, à temperatura ambiente, por tempo determinado para cada droga vegetal. Esse método é indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradam com o aquecimento, como o alho (*Allium sativum*).

Infelizmente, estudos sobre otimização de extrações de drogas vegetais por infusão/decocção/maceração ainda são escassos (188). Para a norma brasileira,

quando não há orientação específica para cada espécie, as orientações ao consumidor padronizadas foram as disponibilizadas no Quadro 32.

Quadro 32 - Informações a serem disponibilizadas nas embalagens de drogas vegetais notificadas de acordo com a forma de extração indicada

Infusão	Decocção	Maceração com água
Colocar (o número de) mL ou (o número de) medida de água fervente sobre (o número de) g ou (o número de) medida do produto em um recipiente apropriado. Abafar por cerca de 15 minutos, coar, se necessário, e utilizar	Colocar (o número de) g ou (o número de) medida do produto em (o número de) quantidade de água fria e ferver por cerca de 3 a 5 minutos, deixar em contato por aproximadamente 15 minutos, coar, se necessário, e utilizar	Cobrir (o número de) g ou (o número de) medida do produto com (o número de) mL ou (o número de) medida de água e deixar em temperatura ambiente por (o número de) horas; agitar ocasionalmente, coar, se necessário, e utilizar

Os valores em aberto devem ser preenchidos com os estabelecidos para cada droga vegetal na norma (9).

As dosagens foram dadas conforme padronização obtida da FB, 2ª edição, ainda vigente quando da publicação da RDC 10/2010. Esses valores são semelhantes aos de outras farmacopeias internacionais como a Japonesa e as estabelecidas pela normativa alemã (188):

- I – colher das de sopa: 15 mL / 3 g;
- II - colher das de sobremesa: 10 mL / 2 g;
- III - colher das de chá: 5 mL / 1 g;
- IV - colher das de café: 2 mL / 0,5 g;
- V - xícara das de chá ou copo: 150 mL;
- VI - xícara das de café: 50 mL; e
- VII - cálice: 30 mL.

7.3.2.14 Sobre a seleção das espécies

Chás: podem ser comercializadas as espécies vegetais presentes nas listas constantes da RDC 267/2005 e da RDC 219/2006, que atualiza a primeira e a

complementa, inserindo novas espécies e novas partes para algumas espécies já existentes na lista anterior (170-171).

Inicialmente, 46 espécies vegetais podiam ser comercializadas na forma de chá conforme a RDC 267 (170). Em 2006, mais cinco espécies foram inseridas com a RDC 219 (171). Essa atualização foi movida pela necessidade de adequação das legislações ao mercado nacional, pois, quando a norma anterior foi publicada, excluiu do comércio espécies vegetais de uso exclusivamente medicinal, como o boldo e a carqueja. Porém, como a legislação para medicamentos fitoterápicos, publicada em 2004, RDC 48, proibiu o registro de drogas vegetais como medicamentos, o comércio regular de folhas secas de boldo e carqueja tornou-se inexistente no país. Assim, a área de alimentos assumiu o controle, incluindo tais plantas medicinais na lista de espécies possíveis em chá (171). A GGALI informou que com a publicação da RDC 10/2010, que engloba o boldo e a carqueja, republicaria a lista de espécies permitidas em chás excluindo-as (170-171).

Outras espécies da lista apresentam propriedades reconhecidamente medicinais, como a ameixa, ananás, camomila, capim-santo, chá-verde, erva-cidreira, maracujá, tamarindo, funcho e uva, dentre outras, porém, também essas espécies possuem larga utilização na área alimentícia. Assim, não serão retiradas da legislação de Chás.

Plantas medicinais: Qualquer espécie vegetal pode ser comercializada nessa categoria (3).

Drogas vegetais notificadas: Restringe-se a 66 espécies vegetais para as quais foi padronizada a parte da planta a ser utilizada, conforme disposto na literatura científica, considerada como aquela que apresenta a maior concentração dos ativos na matéria-prima vegetal, a posologia e a indicação de uso. Em todos os produtos, a indicação é dada como “Usado tradicionalmente para o alívio sintomático de”, acompanhado da alegação descrita para cada droga vegetal. As espécies foram selecionadas com base na literatura científica disponível na Anvisa, que engloba livros científicos e mementos terapêuticos de serviços de fitoterapia no país. O critério de inclusão era a presença, em mais de uma dessas referências, de informações de uso tradicional, para plantas medicinais consideradas seguras, com posologia definida, com forma de uso apropriada para drogas vegetais.

A CP com a proposta de norma para notificação de drogas vegetais foi apresentada à população com um total de 51 espécies vegetais. Nessa etapa, foi

solicitada a inclusão de 32 novas espécies, porém, apenas 15 puderam ser aceitas, sendo, ao fim, publicada a norma com 66 espécies vegetais padronizadas (219).

As seguintes drogas vegetais solicitadas na CP 36/2009 não puderam ser incluídas por não possuírem comprovação de segurança e eficácia de uso, por já estarem bem definidas na área de alimentos, por apresentarem dificuldades no controle de qualidade, ou por terem indicações terapêuticas não cabíveis para essa proposta de norma: *Bauhinia forficata*, *Syzygium jambolanum*, *Petroselinum petroselinum*, *Citrus limonum*, *Camelia sinensis*, *Garcinia cambogia*, *Mikania hirsutissima*, *Valeriana officinalis*, *Morus nigra*, *Costus spicatus*, *Cordia salicifolia*, *Cuphea cartaginensis*, *Centella asiatica*, *Foeniculum vulgare*, *Hibiscus sabdariffa*, *Ilex paraguariensis* (219).

Assim, a padronização das 66 espécies dispostas na norma foi realizada com o intuito de fornecer o produto industrializado à população com todas as informações que possam abarcar seu uso com segurança. Mesmo não sendo o objetivo inicial da norma, as informações padronizadas para as drogas vegetais também podem ser utilizadas por usuários que cultivem suas próprias plantas medicinais, como uma referência para obtenção das propriedades terapêuticas de cada uma das espécies selecionadas.

7.3.2.15 Sobre a forma de liberação para o uso

Chás: Os produtos são dispensados de registro. As empresas interessadas em comercializá-los devem notificar a produção das mesmas como alimento (25).

Plantas Medicinais: Não há necessidade de liberação dos produtos. Qualquer espécie vegetal pode ser comercializada sem nenhuma liberação prévia (3).

Drogas vegetais notificadas: As drogas vegetais notificadas não precisam ser registradas, como se faz necessário para medicamentos fitoterápicos. As empresas interessadas em comercializá-las devem notificar o início de sua produção à Anvisa. O requisito para liberar a notificação para as empresas é a comprovação de que elas possuem o CBPFC.

O sistema de notificação simplificada foi desenvolvido para medicamentos de baixo risco, os antigos isentos de registro. Essa plataforma eletrônica permite a notificação com liberação imediata da comercialização do produto (220). A plataforma eletrônica foi redesenhada para a inserção da notificação de drogas vegetais, incluindo aplicativo específico que trata do assunto. O regramento eletrônico essencial, já em funcionamento para a notificação de medicamentos de baixo risco, foi mantido. Para proceder à notificação, primeiramente, é necessário que a empresa encontre-se habilitada, para que subseqüentemente consiga notificar seu(s) produto(s). Assim, a empresa acessa o sistema de notificação simplificada e solicita a habilitação, tendo como pré-requisito a certificação em BPFC.

Após a aprovação da habilitação, a empresa pode notificar individualmente cada uma das drogas vegetais de seu interesse, dentre as 66 espécies constantes da lista disposta na RDC 10/2010 (9).

No momento da notificação, a empresa deve informar a farmacopeia reconhecida pesquisada e todos os testes, com especificações e resultados, realizados no controle de qualidade. A notificação só pode ser concluída se todos os requisitos de qualidade forem preenchidos no sistema eletrônico. Logo que feita a notificação eletrônica, a empresa pode obter no sítio eletrônico da Anvisa o certificado de regularidade do produto, que tem validade de cinco anos (9).

O controle desses produtos é feito posteriormente à sua liberação, por intermédio da avaliação das informações técnicas prestadas à Anvisa, bem como por meio de possíveis auditorias de notificação e inspeções nas indústrias produtoras, para verificar se as mesmas estão produzindo conforme as BPFC.

Atualmente, há apenas uma empresa habilitada a notificar drogas vegetais e três drogas vegetais notificadas: *Malva sylvestris*, *Senna alexandrina* e *Cynara scolymus* (221). É necessário que a norma de BPFC específica para essa classe de produtos seja publicada para que mais empresas adiram a notificação de drogas vegetais.

7.3.2.16 Sobre a aprovação da norma, conforme dados da consulta pública 36/2009

A consulta pública 36 recebeu 33 participações, mostrando como é pouco o envolvimento da população com as consultas públicas na área de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. Essa informação é corroborada pelo ocorrido na CP 31/2009, que colocou em consulta pública os novos requisitos para registro de medicamentos fitoterápicos, culminando na publicação da RDC 14/2010. Apenas 29 contribuições foram recebidas nessa CP, sendo que quatro não eram pertinentes ao assunto tratado.

O perfil dos participantes na consulta pública 36/2009 é apresentado na Figura 10.

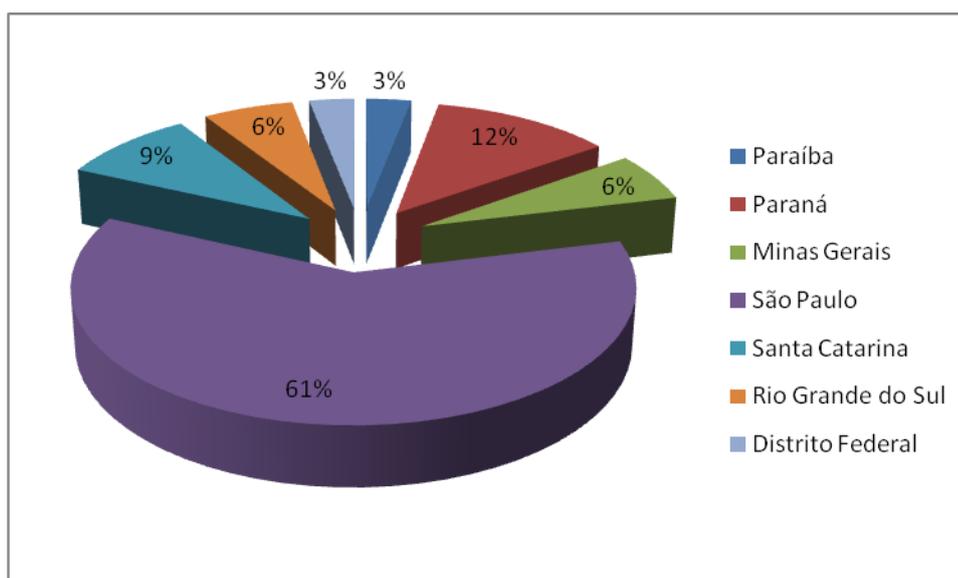


Figura 10 Participantes na CP 36/2009 por Estado da Federação

Grande parte dos participantes da CP 36/2009 foi de São Paulo (20 contribuições), provavelmente por ser onde se encontram a maior parte das associações do setor regulado, instituições de pesquisa e indústrias de plantas medicinais e fitoterápicos. Houve ainda contribuições dos estados: Paraná (4 contribuições), Santa Catarina (3), Rio Grande do Sul e Minas Gerais (2), Paraíba e Distrito Federal (1).

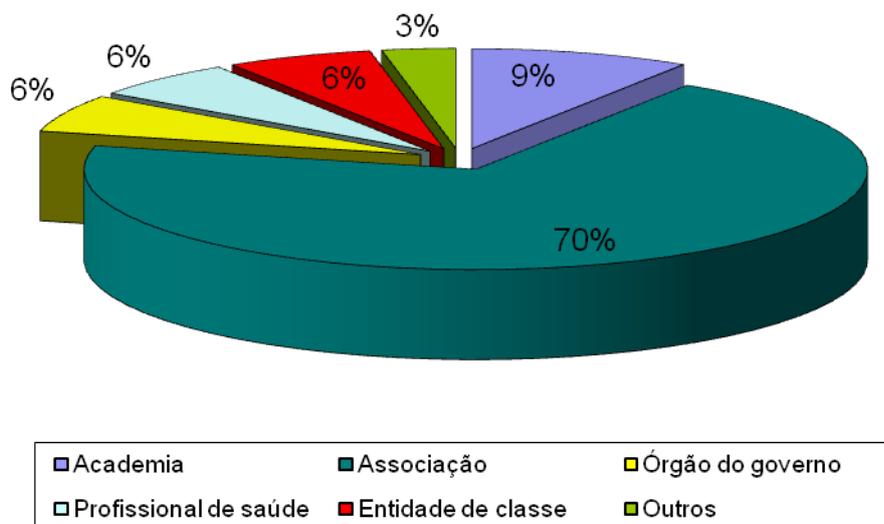


Figura 11 Contribuição na CP 36/2009 por segmento da sociedade

A maior parte das contribuições recebidas originou-se de associações do setor regulado (70%); seguida de academia, que representa os professores e associações de ensino (9%); entidades de classe, profissionais de saúde e órgão do governo representaram, cada um, 6% dos segmentos informados; e 3% foram referentes a outra classificação não informada (Figura 11).

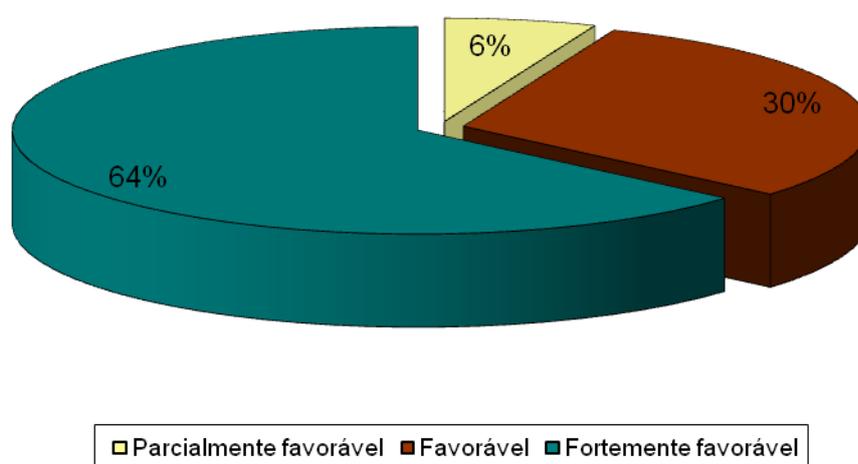


Figura 12 Posicionamento dos participantes quanto a CP 36/2009

Dos respondentes, 64% informaram ser fortemente favoráveis a proposta de norma, 30% favoráveis e 6% parcialmente favoráveis. Não houve nenhuma resposta contrária ou desfavorável à norma proposta (Figura 12).

Esse dado demonstra que os poucos interessados, que contribuíram na consulta pública, reconhecem a importância da implementação dessa norma, que traz uma possibilidade de utilização de fitoterápicos seguros e de qualidade para a população brasileira.

7.4 MODELO DE MONOGRAFIA PARA SISTEMATIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS ESPÉCIES VEGETAIS

As monografias sobre espécies vegetais são elaboradas com o objetivo de reunir informações que atendam não somente aos órgãos reguladores, mas também as indústrias farmacêuticas, usuários e prestadores de serviços, variando as informações que são fornecidas de acordo com a instituição que as elabore (11).

O Ministério da Saúde, juntamente a Anvisa e outras instituições do setor, verificaram a necessidade de incentivar e financiar a elaboração de monografias de plantas medicinais nos moldes da OMS, priorizando as brasileiras, por especialistas de reconhecida competência (4-5). Essa ação está prevista na PNPIC e PNPMF.

O Grupo de Trabalho Interministerial (GTI) da PNPMF trabalhou numa proposta de roteiro a ser seguido para elaboração de monografias das espécies da Rénisus. Posteriormente, esse roteiro foi rediscutido no CCT-APF da FB para elaboração do Memento Fitoterápico Brasileiro. Infelizmente, esse roteiro não abordou todas as informações previstas na legislação sanitária brasileira para liberação de uso de fitoterápicos, precisando-se que um novo modelo fosse elaborado.

Até a publicação da Rénisus, o Brasil não possuía uma relação de espécies a ser prioritariamente estudada, ficando a cargo da decisão de cada pesquisador que espécie vegetal estudar e o tipo de estudo a ser realizado. Essa situação gerou um paradoxo: o Brasil é um dos países com a mais diversa flora do mundo, com um grande número de pesquisadores que publica constantemente diversos trabalhos sobre plantas medicinais em periódicos nacionais e internacionais, porém, esse

conhecimento não é aproveitado, por ser difuso, havendo poucos medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil a partir de plantas brasileiras (11, 18, 222). Após essa observação e devido à necessidade do País da utilização dessas espécies, como também, da elaboração de monografias das mesmas, propôs-se um modelo de monografia com informações padronizadas de cada espécie avaliada.

7.4.1 Descrição de como deve ser preenchido o modelo de monografia

O modelo divide-se em sete partes principais, contendo informações sobre: identificação; botânica; agronomia; controle da qualidade; segurança e eficácia; dados gerais; e referências.

Todo o modelo é estruturado para fornecer informações sobre a espécie vegetal e sobre os diferentes derivados obtidos da mesma. O modelo compreende todas as informações necessárias para produção, controle e comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos. Todas as informações presentes no modelo e não existentes na literatura científica devem ser informadas, de modo que se verifique facilmente que estudos ainda precisam ser realizados.

1 – Identificação

A parte inicial do modelo de monografia proposto traz informações de identificação da espécie, como o nome popular, o científico, e as sinônimas botânicas conhecidas.

O nome científico da espécie é, conforme OMS, item importante na garantia da qualidade, considerando que os nomes populares podem variar dependendo da região em que a espécie vegetal é utilizada (182).

Deve ser informada também a distribuição geográfica da espécie vegetal. Essa informação é importante, em âmbito nacional, na medida que deverão ser selecionados prioritariamente medicamentos obtidos de espécies nativas ou exóticas adaptadas para financiamento público. Essa medida se dá no sentido de diminuir a importação de matérias-primas estrangeiras e, ao mesmo tempo, por favorecer a produção nacional (5).

Para a verificação de nomenclatura e distribuição geográfica de espécies vegetais podem ser utilizadas as bases de dados do IPNI e do MOBOT. O IPNI é uma base de dados para consulta construída com os nomes e respectivas informações bibliográficas básicas de espécies vegetais (223). O MOBOT é um Jardim botânico americano que disponibiliza uma base de dados para consulta construída em colaboração entre o Royal Botanic Gardens, Kew, os herbários da Universidade de Harvard e o Herbário Nacional Australiano (127). Recentemente foi disponibilizado o Banco de dados “Flora do Brasil”, que disponibiliza informações sobre 40.982 espécies da flora brasileira, devendo também ser utilizado para a pesquisa das espécies a serem estudadas (224).

Essa parte do modelo traz ainda uma foto da espécie vegetal, para auxiliar na sua identificação.

2 - Informações botânicas

Essa parte do modelo é dedicada mais especificamente ao produto, ou seja à parte da planta utilizada como insumo na produção do fitoterápico. Os estudos botânicos visam a identificação correta da espécie vegetal por meio da análise das características macro e microscópica da planta. Essas informações estão presentes nas monografias existentes na FB e nas farmacopeias internacionais reconhecidas. A FB traz um diferencial que é a publicação de pranchas contendo a imagem da droga vegetal em detalhes macro e microscópicos, auxiliando na identificação das mesmas (11, 128).

Devem ser informados, nessa parte da monografia, dados sobre espécies conhecidas como contaminantes da matéria-prima vegetal de interesse. Esses dados são importantes no controle da qualidade por auxiliarem no descarte de matérias-primas incorretas.

Também devem ser informadas se existem outras espécies do gênero nativas ou exóticas adaptadas utilizadas popularmente como sendo a mesma espécie e se há estudos sobre as mesmas que abarquem essa informação. Essa é uma informação importante a ser buscada, pois a população utiliza indistintamente diversas espécies vegetais conhecidas popularmente pelo mesmo nome, porém, a legislação sanitária brasileira não permite essa variação, exigindo que todos os

estudos sejam apresentados para a espécie específica que vai ser utilizada no fitoterápico (8-9). Todas as outras são tidas como contaminantes. Um exemplo típico desse problema ocorre com a espinheira-santa, em que a população utiliza indistintamente as espécies *Maytenus officinalis* Mabb. e *Maytenus aquifolium* Mart. As espécies são geneticamente muito semelhantes e grande parte dos estudos realizados as avaliou conjuntamente, mostrando que possuem atividades semelhantes; assim, caso isso se repita em outras espécies, pode-se propor que haja uma modificação na legislação permitindo que o registro seja indistinto para as duas espécies.

3 - Informações agronômicas

Essa parte da monografia contém diversos itens importantes, mesmo que não diretamente relacionados ao controle da qualidade de fitoterápicos, mas às primeiras etapas de sua elaboração, ou seja, referentes às boas práticas agrícolas que devem ser utilizadas naquela espécie e nas formas de aumentar a produção da parte da planta que contenha a maior concentração de ativos.

A avaliação dos estudos agronômicos visa obter dados para a produção contínua, homogênea e padronizada da espécie vegetal, permitindo a reprodutibilidade da espécie e a preservação da biodiversidade. Assim, dados sobre biologia e fenologia (estuda os fenômenos periódicos dos seres vivos e suas relações com as condições do ambiente), sistema produtivo, informações sobre sementes, cultivo, beneficiamento e armazenamento são fundamentais para a obtenção de drogas vegetais com qualidade (225).

Outras informações também são relevantes, como o efeito da variação sazonal e do manejo na produtividade da matéria-prima e de marcadores, no que se refere à sazonalidade e teor. Avaliam-se ainda aspectos ecológicos, incluindo grupo sucessional e regiões fitoecológicas. Nesse último item, é também comentado se a espécie estudada faz parte de listas de espécies ameaçadas de extinção.

As práticas agrícolas influenciam diretamente na qualidade dos fitoterápicos. Ainda não existe legislação brasileira específica nesse sentido, porém, documentos internacionais como os da OMS podem ser utilizados para orientar as BPA de espécies vegetais (140).

Atividades importantes precisam ser controladas nessa etapa da produção como a análise do solo, se foi feito uso de pesticidas ou fumigantes, o controle da água utilizada, dentre outros, para que seja verificada possíveis contaminações do vegetal (140). O cultivo de espécies vegetais medicinais deve ser feito em áreas isentas de contaminação com metais pesados, resíduos de agrotóxicos ou qualquer outra substância química não natural. As áreas de cultivo devem ainda estar distantes de rodovias de movimento intenso e áreas industriais, pois os poluentes lançados no ar nessas regiões podem também se depositar sobre as plantas e contaminá-las. Produtos químicos eventualmente utilizados devem ter o menor efeito negativo possível (225).

A forma de plantio, os tratamentos culturais e os aspectos fitossanitários acabam por determinar o estado geral de desenvolvimento da planta e, conseqüentemente, sua maior ou menor produtividade e concentração de ativos. Outros fatores como a época e a forma de colheita e transporte, a secagem e o armazenamento atuam fortemente nesse desenvolvimento, devendo ser conhecidos os mais apropriados para cada espécie com relação aos princípios ativos que ela produz (225).

Cada um dos fatores avaliados na monografia interfere em maior ou menor escala na produção da biomassa e na concentração de ativos na espécie vegetal selecionada. Assim, é importante que estudos, caso não sejam ainda existentes, sejam desenvolvidos para determinação de cada uma dessas características para cada espécie.

Com a reunião das melhores formas de manejo sobre cada espécie, favorece-se o produtor da matéria-prima vegetal para que produza maior quantidade da mesma, com maior quantidade de ativos e com menor possibilidade de presença de contaminantes.

4 - Informações sobre controle da qualidade

A maior parte das informações a serem preenchidas nesse item é prevista nas monografias da FB.

Os testes: caracteres organolépticos, testes de identificação, material estranho, umidade, cinzas e testes de quantificação estão presentes nas monografias específicas de cada espécie vegetal. A metodologia do teste microbiológico, de metais pesados, e o limite permitido está descrito nos métodos

gerais da FB, devendo essas informações ser buscadas nessa referência (128). Caso não haja monografia para a espécie vegetal na FB, deve ser buscada nas farmacopeias internacionais reconhecidas (95).

Praguicidas, inseticidas e formicidas não têm sua utilização permitida em plantas medicinais no Brasil (184, 225), porém o são em outros países. Assim, as legislações exigem que seja feita a avaliação desses contaminantes e a informação dos limites permitidos deve estar disponível (29). O modelo proposto contempla essa avaliação. Deve ser fornecida a informação de limites específicos para a espécie, caso existam na literatura, ou, se não, limites inespecíficos estabelecidos internacionalmente.

Todas as informações são coletadas para a droga vegetal, para os derivados e para o produto final, o fitoterápico. Para esses últimos, também são informadas as formas de obtenção dos mesmos.

5 - Informações sobre segurança e eficácia

O primeiro item avaliado no modelo proposto de monografia é a possibilidade de comprovação de segurança e eficácia da espécie vegetal por tradicionalidade de uso. Essa forma de comprovação de segurança e eficácia apresenta-se em todas as legislações internacionais avaliadas. A avaliação da tradicionalidade das espécies auxilia ainda na inclusão de mais espécies vegetais dentre as passíveis de comercialização como drogas vegetais notificadas (9).

Na segunda parte da segurança e eficácia, devem ser preenchidas informações conforme modelo prevalente utilizado no desenvolvimento de medicamentos, a partir de ensaios pré-clínicos e clínicos. As informações quanto aos testes a serem realizados com os derivados das espécies e produtos finais estão organizadas conforme as diferentes etapas de estudos a serem realizados, divididas em estudos pré-clínicos (toxicológicos e farmacológicos) e clínicos (fase I, II, III e IV) (8, 80-81, 86, 173).

As informações sobre os testes toxicológicos e farmacológicos realizados são organizadas de forma sistematizada, divididas em parte da planta utilizada; extrato; padronização do extrato (nesse item informa-se se o extrato testado foi avaliado com relação à sua padronização em marcadores ou se foi avaliada a composição fitoquímica que possa auxiliar em sua reprodução e avaliação); posologia ou

concentração testada; metodologia utilizada; modelo (se *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*, quais animais utilizados e via de administração); os principais resultados obtidos; e a referência avaliada. O modelo foi estruturado dessa forma para que fosse possível se obter uma boa visualização dos resultados em conjunto, podendo-se, ao fim do estudo, perceber quais derivados foram mais estudados e em que condições. O objetivo do modelo não é se aprofundar nos artigos nesses quadros, sendo apenas um indicativo de onde buscar a informação mais detalhada.

Os estudos de toxicologia pré-clínica dividem-se dentre as etapas de toxicidade aguda e de doses repetidas (subcrônico e crônico), além dos estudos de mutagenicidade e genotoxicidade, sensibilização dérmica, irritação cutânea, irritação ocular, conforme a RE 90/2004, Guia para realização de estudos pré-clínicos de fitoterápicos (86).

Seguem-se a esses as informações sobre estudos clínicos realizados, caso existam, com a espécie vegetal. As informações são dadas por fase de estudo, I a IV, incluindo informações sobre farmacocinética e dinâmica, conforme a legislação sanitária já discutida: Resolução CNS 196/1996, 251/1997 e RDC 38/2009 (79, 81, 173).

Após a avaliação dos estudos, deve ser verificado se já existem informações sobre qual a melhor via de administração a ser utilizada, dose diária a ser administrada, posologia e o período de utilização proposto. Informações sobre a segurança de uso do fitoterápico também devem ser obtidas, como contra indicações, grupos de risco para uso do produto, quais as precauções a serem tomadas, possíveis efeitos adversos decorrentes do seu uso, se há informações sobre interações medicamentosas, informando as descritas e potencias e sobre como manejar a ocorrência de uma superdosagem. Essas informações são importantes para o uso do medicamento fitoterápico, devendo constar da bula do produto, determinada pela RDC 47/2009, ou do folheto informativo da droga vegetal, descrito na RDC 10/2010 (9, 90).

6 - Dados gerais

Nesta parte final da monografia, o modelo proposto traz informações sobre formas farmacêuticas/formulações já desenvolvidas e descritas na literatura. O Brasil não permite o patenteamento de uma espécie vegetal no todo, assim, informações publicadas sobre formulações já desenvolvidas para a espécie vegetal auxiliam que novas empresas produzam mais fitoterápicos da mesma espécie, aumentando o número de produtos no mercado e, conseqüentemente, facilitando a redução do seu custo (226).

Devem ser incluídas, caso existam, informações sobre embalagem, rotulagem e armazenamento que indiquem se o fitoterápico precisa de condições especiais de armazenamento e transporte, como, por exemplo, se deve ser mantido protegido da luz, ou ainda em condições controladas de temperatura (135).

A presença da espécie em compêndios oficiais e não oficiais deve ser buscada e informada. São englobados nesse item, tanto monografias farmacopeicas de controle da qualidade, como monografias que abordem informações sobre segurança e eficácia de fitoterápicos.

Também deve ser informada a situação regulatória da espécie vegetal nos diferentes países e se há liberação para uso (registro) na Anvisa e outras agências reguladoras, considerando que a aprovação prévia de produto semelhante auxilia na comprovação de segurança e eficácia do mesmo. Para tanto, as buscas devem ser feitas nos sítios eletrônicos das diferentes agências reguladoras internacionais, como EMEA, COFEPRIS, *Health Canada*, e de ministérios da saúde, quando o país não possuir agência reguladora, como é o caso do Paraguai. O registro em outros países é um requisito facilitador não existente na legislação brasileira, mas bastante importante na legislação Argentina, e presente em outras legislações consultadas, como EMEA e Canadá (143, 146).

Informações sobre registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil podem ser obtidas no sítio eletrônico da Anvisa, Visalegis, Datavisa, e I-helps.

No sítio eletrônico da Anvisa, na área relativa a medicamentos, podem ser acessados dados sobre os fitoterápicos registrados tais como: nome comercial do produto; do princípio ativo (no caso de plantas medicinais, a nomenclatura botânica);

CNPJ da empresa; número de registro do medicamento procurado; ou o número do seu processo de registro na Anvisa.

O Visalegis, disponível também no sítio eletrônico da Anvisa é uma base de dados que contempla a legislação relacionada à vigilância sanitária nos âmbitos federal, estadual e municipal. Essa base contém também dados sobre fitoterápicos registrados (nome comercial do produto; princípio ativo; nome da empresa detentora do registro; ou número do processo de registro). Contudo a última atualização dessa base ocorreu em 2008, sendo utilizada apenas para busca de informações anteriores a esse período.

O número de produtos registrados no Brasil para a mesma espécie é um requisito importante na avaliação de quais espécies prioritariamente devem receber financiamento público de compra, de modo que sejam selecionadas espécies que possuam fitoterápicos registrados por mais de uma empresa.

Por fim, deve ser informado se existem patentes solicitadas incluindo derivados da espécie vegetal. Não se pode patentear a espécie integralmente (226) pois os produtos encontrados na natureza não são consideradas invenção nem modelo de utilidade, mas sim, descobertas; porém, patentes vem sendo concedidas para inovações tecnológicas relacionadas com o todo ou parte dos seres vivos, transformados geneticamente ou não, desde que apresentem aplicação industrial definida, sejam considerados novos e tenham sido plenamente descritos (227). Ou seja, não é possível patentear a espécie *Maytenus officinalis* Mabb. e cobrar royalties sobre qualquer forma de utilização da mesma, mas podem ser patenteáveis métodos extrativos específicos que obtenham extratos padronizados com determinada aplicação industrial.

Assim, deve ser informado se existem essas solicitações para as espécies vegetais estudadas de modo que preferencialmente não sejam selecionados para financiamento público os extratos específicos patenteados, a não ser que não haja outro que o substitua.

Devem ser feitas buscas de depósito de pedidos de patentes nas bases de dados *on line* dos escritórios, no âmbito nacional, do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) (228) e, internacionalmente, nos principais escritórios de patentes, como o *World international property organization*, *European patent office* e o *Japan patent information organization* (229-231).

7 – Referências

Ao fim, é apresentado um quadro com todos os artigos que já foram publicados sobre a espécie estudada, informando sua área de concentração.

Sugere-se que as referências sejam citadas no Estilo Vancouver por ser utilizado tanto no Brasil como internacionalmente.

7.4.2 As diversas monografias publicadas

As monografias publicadas apresentam informações diferentes sobre as espécies e geralmente não abrangem todos os itens exigidos nas legislações para liberação de uso de fitoterápicos (11), conforme pode ser observado no Quadro 17.

Não há um padrão internacional a ser seguido, cada grupo instituído apresenta um modelo de publicação que, por ser diferenciado, dificulta a troca de informação entre os países. Existem monografias publicadas para a mesma espécie, conforme diferenciados modelos, em diferentes países, ocorrendo trabalho duplicado e muitas vezes incompleto. A OMS em suas monografias propõe um modelo, que é copiado em diversos países, porém, ainda esse se mostra incompleto, não contemplando todos os itens importantes do ponto de vista regulatório e comercial (182).

As monografias da OMS já são publicadas desde 1999, estando agora na quarta edição. A primeira edição, de 1999, trazia 28 monografias; a segunda edição, publicada em de 2004, 30; a terceira, publicada em 2007, trazia 31 monografias; e o quarta, em 2009, 28 monografias. Recentemente foi publicada a *WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS)*, com 30 monografias (108, 119-121, 182).

As monografias da OMS têm o objetivo de fornecer informações científicas sobre a segurança, eficácia, controle e garantia da qualidade de espécies vegetais medicinais amplamente utilizadas, a fim de facilitar o seu uso adequado pelos Estados-Membros e fornecer modelos para o desenvolvimento de suas próprias monografias ou formulários, além de facilitar o intercâmbio de informações entre os Estados-membros da OMS. Representam a coleta de informações sistemática da

literatura científica disponível no momento da sua preparação, com a finalidade de dispor essas informações e discuti-las entre EM. As monografias podem servir como uma fonte oficial de informação para autoridades reguladoras de medicamentos, desde que tenham participado plenamente no seu desenvolvimento (182).

Cada monografia da OMS contém duas partes, a primeira traz um sumário dos dados farmacopeicos, incluindo informações botânicas, testes de identidade, impurezas, ensaios químicos e principais compostos ativos. A segunda parte demonstra uma revisão dos artigos científicos publicados, informações farmacológicas, aplicações clínicas, contra indicações, restrições, reações adversas e dosagens (182).

O formato utilizado não é de uma monografia farmacopeica e permaneceu igual nos volumes publicados à exceção do primeiro. As monografias fornecem, na parte “Identificação”, a nomenclatura botânica, latina e sinônimas, além de nomes populares pelos quais a planta é conhecida em diferentes regiões do mundo. Em seguida, tem-se a “Distribuição geográfica”, informação que não é normalmente encontrada em compêndios oficiais, mas que a OMS incluiu para fornecer informações adicionais de garantia de qualidade. A próxima informação é uma “Descrição botânica” detalhada que se destina a auxiliar na garantia da qualidade, nas fases de coleta, fabrico e comércio.

Em seguida, há os “Testes identidade”, “Testes de pureza” e os “Ensaio químicos” que são itens constantemente presentes em monografias. Os “Componentes químicos ativos ou importantes” são descritos (182).

Segue-se a isso a descrição dos “Usos medicinais”. A OMS enfatiza que os usos medicinais descritos nas monografias não devem ser tomados como sendo endossadas por ela e também não devem substituir qualquer monografia ou farmacopeia nacionais de plantas medicinais. Os dados de usos medicinais se dividem em três categorias. A primeira categoria, denominada de “Usos corroborado por dados clínicos”, inclui indicações médicas que estão bem estabelecidos em alguns países e foram validadas por estudos clínicos documentados na literatura científica. Os estudos clínicos considerados abrangem estudos controlados, randomizados, duplo-cego, ensaios abertos, estudos de coorte ou observações bem documentadas sobre aplicações terapêuticas. A segunda categoria enquadra os “Usos descritos em farmacopeias e documentos bem estabelecidos” e inclui usos medicinais que estão bem estabelecidos em muitos países e estão incluídos nas

farmacopeias oficiais ou monografias governamentais. A terceira categoria abrange os “Usos descritos na medicina tradicional” e refere-se a indicações descritas em farmacopeias não oficiais e outras literaturas para usos tradicionais. A seção de “Farmacologia experimental” inclui apenas os resultados de investigações que provam ou refutam os usos medicinais citados (182).

A *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP) publicou, entre 1990-1992, 15 monografias, conforme modelo próprio que abrangia informações de identificação da espécie vegetal, segurança, eficácia e constituintes químicos. Posteriormente, conforme orientações do Comitê de especialidades farmacêuticas do EMEA, passou a utilizar em suas monografias o modelo adotado na solicitação de registro de medicamentos desse órgão, que abrange mais informações de propriedades farmacológicas, como farmacocinética, farmacodinâmica e dados de segurança pré-clínica. As monografias reúnem informações de especialistas de todos os países europeus e tiveram como modelo os trabalhos da *Commission E* alemã. As monografias são reconhecidas pelo EMEA como base para a aprovação de medicamentos fitoterápicos. As monografias, conforme esse modelo, foram publicadas em 2003, atualizando 60 monografias anteriormente publicadas e inserindo 20 novas. Foi ainda publicado um suplemento, em 2009, que adicionou mais 27 monografias às 80 já existentes. As monografias abrangem informações sobre identificação, constituintes químicos, indicações terapêuticas, dosagens, método e duração da administração, contra-indicações, interações medicamentosas, estudos pré-clínicos e clínicos e propriedades farmacocinéticas e dinâmicas (103-104, 232).

A American Herbal Pharmacopea (AHP) começou a desenvolver monografias em 1994 e pretende elaborar 300 monografias de espécies vegetais. Essas monografias abrangem diversos aspectos de controle, segurança e eficácia das espécies. Já possui 25 monografias publicadas e mais 26 como prioritárias para publicação (122).

As monografias da AHP são as mais completas dentre as avaliadas, contando com grande número de informações regulatórias, imagens e fotos demonstrativas de substâncias ativas, *fingerprints*, caracteres botânicos macro e microscópicos (122). Na parte clínica, aborda todos os estudos existentes, fornecendo inclusive dados sobre farmacocinética e farmacodinâmica. As únicas informações não encontradas nas monografias da AHP, em relação ao modelo proposto, foram sobre

granulometria ou grau de partição, testes físico-químicos, testes específicos por formas farmacêuticas e informações sobre patentes. Essas três últimas informações não são comuns em monografias que não sejam voltadas para aspectos regulatórios.

As monografias publicadas pela *British Herbal Medicine Association* (BHMA) abrangem informações de identificação, principais constituintes, farmacologia, estudos clínicos, dados de segurança de uso do produto e a situação regulatória em diferentes países. Além de apresentar informações sobre controle da qualidade, remete às monografias publicadas na Farmacopeia Europeia. Foram publicadas 84 monografias no primeiro volume e 80 no segundo (123-124).

As publicações da Fundação Oswaldo Cruz, de 2005, intituladas “Coletânea científica de plantas de uso medicinal” e “Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas”, trazem monografias para 20 espécies vegetais, com revisão de aspectos químicos e farmacológicos de plantas nativas ou exóticas adaptadas. As plantas monografadas são brasileiras ou exóticas aclimatadas, o que contribui muito com a reunião de informações sobre espécies vegetais medicinais brasileiras. As monografias contêm fotos das espécies, distribuição geográfica, a nomenclatura popular e científica, sinonímias botânicas e espécies botânicas correlatas, descrição botânica macro e microscópica, constituintes químicos importantes, análise química e física, dados sobre o cultivo, informações sobre embalagens ideais para o produto, propriedades organolépticas, usos etnomedicinais, estudos pré-clínicos e clínicos, efeitos colaterais, contra indicações, precauções, reações adversas e dosagem (102, 105).

Os livros possuem formatos diferenciados, abrangendo, cada um, informações específicas sobre as espécies vegetais selecionadas. Assim, os dois livros são comentados em conjunto, fornecendo-se todas as informações constantes nas duas referências.

A *Expanded Commission E monographs* é publicada pelo *American Botanical Council* (ABC). Essa associação inicialmente traduziu para o inglês 380 monografias da *Commission E* e, posteriormente, atualizou 100 destas na forma de *Expanded Commission E*. Nessas monografias, encontra-se extensa literatura em farmacologia e ensaios clínicos, fotos coloridas das espécies, informações sobre a espécie em farmacopeias, a história de uso da espécie, informações de distribuição geográfica e

cultivo. Algumas monografias estão disponíveis livremente no sítio eletrônico do ABC (11, 100).

O *Vademecum nacional de plantas medicinales* traz 101 monografias abrangendo as plantas mais utilizadas na Guatemala para as quais já se tem evidência científica de segurança e eficácia. Cada monografia envolve informações sobre descrição botânica, habitat, parte utilizada medicinalmente, sinonímias, nomes vulgares, propriedades medicinais, farmacologia clínica e experimental, composição química e substâncias ativas, toxicologia, contra-indicações, precauções, indicações terapêuticas, formas farmacêuticas, dosagem e referências. Apresenta ainda algumas informações agronômicas como o tipo de cultivo, reprodução, solo apropriado e técnicas de colheita e coleta (125).

As monografias do *Plantas medicinales iberoamericanas* tem o objetivo de ser uma contribuição ao conhecimento, desenvolvimento e uso sustentável do patrimônio natural dos países latino-americanos. Foram publicadas 270 monografias em 1995 e, em 2010, foram republicadas monografias para 243 espécies pertencentes a 209 gêneros de 98 famílias botânicas. Abrangem informações de identificação, botânica, distribuição geográfica, usos etnobotânicos e modo de preparo, atividades farmacológicas e biológicas, química, toxicidade e estudos clínicos (126).

Como pode ser observado no Quadro 17, nenhum das monografias avaliadas presentes na legislação brasileira como modelos de referências, preenche todos os requisitos necessários na legislação sanitária. O modelo que mais se assemelha ao modelo de monografia proposto nesse trabalho é o da AHP, seguido, pelos modelos da FIOCRUZ e OMS.

Os diversos modelos trazem informações diferentes; alguns se concentram nas informações sobre segurança, eficácia e botânica, trazendo poucas informações de controle da qualidade e agronomia. As informações que se repetem em todos os modelos são apenas: identificação da espécie, como a nomenclatura popular e a botânica, parte da espécie vegetal utilizada, principais constituintes químicos presentes, estudos pré-clínicos e clínicos e posologia. Outras informações encontram-se na maior parte das monografias avaliadas, como a família botânica da espécie vegetal, informações de uso tradicional e cuidados no uso dos fitoterápicos. Informações botânicas encontram-se presentes em grande parte das monografias, mas concentram-se na descrição macroscópica, faltando a microscópica, que é

importante para a identificação de drogas vegetais pulverizadas. Já as informações agrônômicas são encontradas em poucas das monografias avaliadas.

A última parte da monografia proposta nesse trabalho, com os itens gerais, quase não é encontrada nas monografias avaliadas, não havendo, nessas, informações sobre a situação regulatória em diferentes países, presença em monografias oficiais ou não, as informações de embalagens e patentes. Esse último item não foi encontrado em qualquer dos modelos de monografia avaliados.

Assim, foi necessário desenvolver o modelo proposto por não haver outro apropriado conforme a legislação sanitária brasileira. Esse modelo foi analisado por 20 especialistas nacionais membros da CATEF e CTT-APF da FB e aprovado com as modificações sugeridas pelos mesmos.

O modelo de monografia foi apresentado ao MS, já sendo utilizado para elaboração de monografias de espécies vegetais da Renisus, com financiamento provindo do Banco Mundial.

7.5 MONOGRAFIA PARA ESPÉCIE VEGETAL *Maytenus officinalis* Mabb.

Com base na metodologia proposta, foi elaborada a proposta de monografia para Espinheira-santa (*M. officinalis*) utilizando um total de 183 artigos científicos, dispostos na Figura 13, complementados pelos livros citados na metodologia.

Alguns dados interessantes foram observados na elaboração da monografia para a *M. officinalis*. Em fevereiro de 2011, havia quatorze fitoterápicos registrados na Anvisa, tendo, como ativo, derivados da espécie *Maytenus officinalis* (221).

Essa análise, realizada também em fevereiro de 2009, mostrou que dois fitoterápicos perderam registro e mais dois novos tiveram registro concedido no período, não havendo um incremento do número de produtos registrados depois da inserção da espécie no elenco de medicamentos financiados pelo SUS.

A pesquisa mostrou mais uma vez que a base de dados da Anvisa, disponível através do seu sítio eletrônico, é confusa e incompleta, não se podendo obter muita informação sobre os produtos registrados. Não se pode, por exemplo, ver as bulas ou embalagens aprovadas para os produtos, como também, não se tem acesso a informações corretas sobre padronização dos extratos. Observa-se que esse é um

campo preenchido no sistema interno da Anvisa de forma aleatória; assim, encontra-se a maioria dos extratos padronizados em taninos, porém, para alguns não se consegue saber qual a concentração dos mesmos. Também não se pode conseguir a concentração do extrato no peso total da formulação. A publicação da bula padrão para medicamentos a base de Espinheira-santa, em dezembro de 2008, que entrou em vigor em junho de 2009, deve melhorar essa situação, considerando que a bula padroniza todos os medicamentos no mercado.

Não foi solicitada ainda à Anvisa a liberação de comércio de *M. officinalis* na notificação de drogas vegetais (9). Enquanto não for publicado o regulamento específico de BPFC de drogas vegetais, esse cenário não deverá mudar.

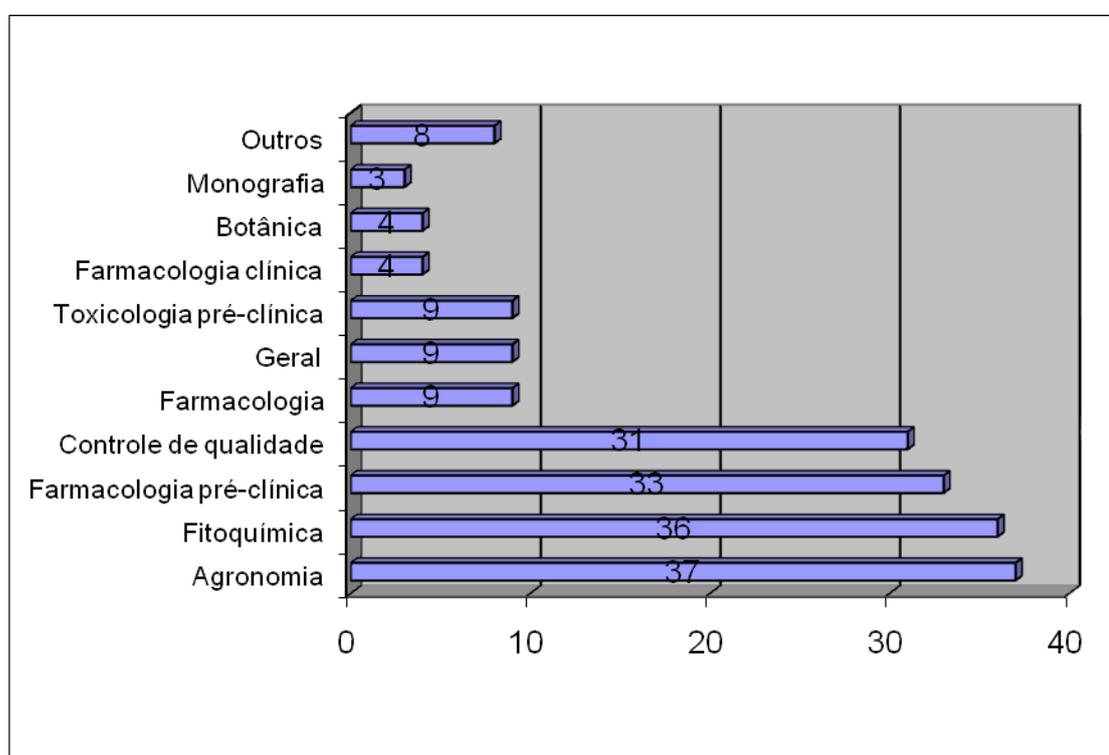


Figura 13 Estudos analisados para elaboração da monografia para a espécie *M. officinalis* por área de concentração

A maior parte dos artigos utilizados concentra-se nas áreas de Agronomia, Fitoquímica, Farmacologia pré-clínica e Controle da qualidade. Poucos estudos clínicos foram encontrados, sendo dois de fase 1 e um de fase 2, apresentados em quatro diferentes artigos. Esses últimos isoladamente não são suficientes para demonstrar a segurança de fitoterápicos obtidos de *M. officinalis*, mas, se forem considerados os requisitos aplicados a estudos clínicos na legislação sanitária, os

estudos publicados são incompletos para comprovar a eficácia de derivados de Espinheira-santa.

Os achados aqui apresentados mostraram que, apesar do grande número de estudos realizados com a espécie, novos estudos ainda precisam ser realizados em todas as áreas analisadas: botânica, agronomia, controle da qualidade e segurança e eficácia, pois os existentes não se concentram em um único derivado, muito menos são padronizados. Porém, com base em toda a informação de uso tradicional existentes sobre a espécie e os estudos incluídos na monografia, sustentados pelos dados clínicos de anos de uso em serviços de fitoterapia, pode-se balizar a utilização de fitoterápicos obtidos de *M. officinalis* em derivados aquosos, padronizados em taninos, conforme determina a Lista de registro simplificado, IN 05/2008. Essa opinião é balizada por Reis e Silva (184).

Para se comprovar essas afirmações, um estudo clínico fase III poderia ser realizado com um derivado padronizado da espécie.

Uma informação importante obtida da elaboração dessa monografia, é a heterogeneidade dos estudos apresentados com a mesma espécie. Cada pesquisador avalia o aspecto que lhe é interessante e plausível, faltando o prosseguimento de estudo com um derivado específico padronizado.

A elaboração das monografias para Rénisus deverá apontar isso, qual derivado possui mais informações e quais ainda precisam ser realizadas, para que as pesquisas sejam mais focadas e possam comprovar a segurança e eficácia de espécies nativas.

8 CONCLUSÃO

A utilização de plantas medicinais no Brasil é difundida e respaldada por políticas públicas que têm como objetivos fornecer fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade à população. Poucos medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais notificadas obtidas de plantas nativas estão liberados para uso da população, mas esse dado deve ser modificado em breve com as modificações que estão sendo implementadas.

A Anvisa em cumprimento ao seu papel regulatório, estabelecido pela Lei 9782/1999 e também em cumprimento às demandas previstas na PNPMF e PNPIC, tem promovido a atualização de suas normas com o intuito de ampliar o acesso a fitoterápicos seguros, eficazes e de qualidade. Nesse sentido, também vem desenvolvendo um papel na regulamentação internacional de fitoterápicos, estabelecendo parcerias com outros países e sendo demandada a debater constantemente o tema em fóruns internacionais.

Conforme observado no trabalho, as legislações publicadas trouxeram avanços no controle da qualidade, segurança e eficácia aos fitoterápicos a serem disponibilizados à população, havendo ainda alguns pontos que precisam ser melhorados e que foram detalhados nesse trabalho.

A publicação da RDC 10/10 se propôs a fornecer uma alternativa terapêutica mais barata e segura à população, bem como promoveu a utilização de drogas vegetais seguras, eficazes e de qualidade. Porém, alguns aspectos devem ser considerados para que isso permaneça e para que o impacto na saúde pública seja positivo como esperado: após a autorização de comercialização de determinada droga vegetal, a fiscalização deve ser constante e eficiente de forma a garantir que o produto comercializado atenda aos parâmetros de qualidade e, conseqüentemente, de eficácia e segurança; dessa forma, a agência reguladora e os órgãos de vigilância sanitária devem ter pessoal qualificado e aparelhamento adequado. E o papel do profissional da saúde é fundamental: o acompanhamento dos pacientes em uso dessa alternativa terapêutica permite a detecção de problemas relacionados à qualidade, cuja notificação pode auxiliar as ações de Vigilância Sanitária.

A legislação publicada precisa agora ser divulgada entre os diferentes agentes do SNVS, empresas, produtores, profissionais de saúde e população, de

modo que seja compreendida e implementada com algo salutar para o país e necessário para a saúde da população.

Um item importante que precisa ser trabalhado no país é uma Lei para produtos tradicionais para saúde, semelhante ao que ocorre no México e Canadá, de modo que se possa regulamentar produtos obtidos de plantas medicinais com requisitos mais brandos do que os exigidos para medicamentos, com todas as normas de fabricação, controle e liberação específicas para esses produtos.

Uma das ações previstas na PNPMF e PNPIIC é a elaboração de monografias de plantas medicinais, com o objetivo de reunir a informação existente sobre as espécies vegetais e verificar se as mesmas possuem comprovação de segurança e eficácia (4-5).

Esse trabalho traz uma proposta de monografia para sistematização das informações disponíveis sobre segurança, eficácia e qualidade de plantas medicinais e seus derivados, considerando a legislação sanitária. A elaboração de monografias conforme um modelo padronizado favorece a liberação do uso da espécie vegetal como fitoterápico e a decisão sobre a inclusão desses nos sistemas de saúde. Ainda, a proposta de um modelo a ser usado internacionalmente permitiria a padronização e disseminação das informações disponíveis sobre plantas medicinais e fitoterápicos, facilitando as decisões a serem tomadas pelos gestores sobre a utilização dessas espécies e evitando trabalho duplicado entre os países, já que uma vez elaborada uma monografia de uma espécie em um país, a mesma poderia ser adotada por outros.

A Política nacional de medicamentos, parte essencial da Política nacional de saúde preconiza que "...deverá ser continuado e expandido o apoio a pesquisas que visem o aproveitamento do potencial terapêutico da flora e da fauna nacionais, enfatizando a certificação de suas propriedades medicamentosas". Assim, esse trabalho corrobora com mais essa política, fornecendo um modelo para guiar esses estudos.

Após a revisão de literatura para elaboração da monografia, conforme modelo proposto, pode-se fazer um diagnóstico situacional sobre as espécies estudadas, verificando que estudos são necessários a cada espécie vegetal selecionada para complementar informações que ainda não estejam disponíveis na literatura científica, do ponto de vista regulatório. Assim, a monografia pode servir de guia para elaboração de editais de financiamento específicos. Essa ação permite

que sejam concentrados esforços e financiamento público na validação de etapas faltantes de uma determinada espécie, facilitando a entrada de novos fitoterápicos no mercado.

Por reunir todas as informações que compreendem a produção, segurança, eficácia e controle da qualidade sobre cada espécie, podem ser extraídas do modelo dados para a elaboração de monografias farmacopeicas de controle de qualidade, mementos fitoterápicos para orientação aos profissionais de saúde e à população, guias de boas práticas agrícolas e de fabricação. O modelo ainda reúne informações sobre viabilidade de produção, presença em listas de espécies ameaçadas de extinção e patentes existentes sobre derivados da espécie estudada.

Ao nível nacional, permite ainda, para espécies que já tenham estudos que possam validar o uso seguro e eficaz de seus derivados, propor a inclusão das mesmas na lista de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos, padronizar a bula dos medicamentos obtidos dessa espécie, ou mesmo incluí-la na notificação de drogas vegetais. Essas ações favorecem muito positivamente a entrada de novos fitoterápicos no mercado com base em informações científicas e de uso tradicional que abarquem a correta utilização dessa terapêutica pela população como uma alternativa segura, eficaz e de qualidade.

Com a elaboração da monografia de *Maytenus officinalis*, pôde-se confirmar o uso tradicional da espécie e conhecer os estudos já realizados com os diferentes extratos já testados, como também conhecer quais são as informações ainda faltantes que precisam ser avaliadas. Esse mesmo trabalho realizado para todas as espécies nativas e sua disponibilização para pesquisadores e órgão reguladores estabeleceria um ótimo banco de dados a guiar as ações com plantas medicinais e fitoterápicos no país.

Assim, com esse trabalho, pretendeu-se contribuir com a Anvisa no seu trabalho regulatório frente às políticas públicas, auxiliando também seu papel promotor e protetor da saúde pública. Dessa forma, favorece-se o uso racional de fitoterápicos, beneficiando a população, que, por fim, é quem mais obtêm benefícios com o uso dessa terapêutica milenar.

9. REFERÊNCIAS

1. OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2008: La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Ginebra: Organización Mundial da Saúde; 2008.
2. OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Ginebra: Organización Mundial da Saúde; 2002.
3. BRASIL. Congresso Nacional. Lei 5991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências. 1973.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 971 de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. 2006.
5. BRASIL. Presidência da República. Decreto 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. 2006.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 2960 de 09 de dezembro de 2008. Define o Programa da Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. 2008.
7. BRASIL. Relação de plantas medicinais de interesse ao SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2009 [acesso em 22 jan. 2009]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 14 de 30 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 10 de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 67 de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. 2007.
11. Veiga Junior VF, Mello JCP. As monografias sobre plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2008; 18(3):464-71.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 4217 de 28 de dezembro de 2010. Aprova as normas de financiamento e execução do componente básico da assistência farmacêutica. 2010.
13. Brandão MGL, Cosenza GP, Moreira R, Monte-Mor R. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2006; 16:408-20.
14. Ferro AFP, Bonacelli MBM, Assad ALD. Oportunidades tecnológicas e estratégias concorrenciais de gestão ambiental: o uso sustentável da biodiversidade brasileira. Gestão & Produção. 2006; 13(3):489-501.
15. Rodrigues AG. Fitoterapia no Sistema Único de Saúde. Anais da V Jornada Catarinense e I Jornada Internacional de Plantas Medicinais; Joinville. 2006.
16. Arnous AH, Santos AS, Beininger RPC. Plantas medicinais de uso caseiro: conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. Espaço para a Saúde. 2005; 6(1):1-6.
17. Moura MD, Carvalho ACB, Moreira AL, Guerra MFL, Oliveira RAG, Diniz MDFM, et al. As plantas medicinais nas feiras de saúde da Paraíba. Brazilian Journal of Pharmaceutical Science. 2001; 37(2):119.

18. SBPC. Conclusões sobre o Simpósio “Plantas medicinais do Brasil: o pesquisador brasileiro consegue estudá-las? : Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência; 2006 [acesso em 22 out. 2006]. Disponível em: <http://www.sbpcnet.org.br/documentos/116-AnexoII.pdf>.
19. Calixto JB, Siqueira Junior JM. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008; 78(1):98-106.
20. Freitas A. Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. 60p.
21. BRASIL. Presidência da República. Decreto 79094 de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei 6360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. 1977.
22. Rezende JM. Linguagem médica. 3 ed. Goiânia: AB Editora e Distribuidora de Livros Ltda; 2004.
23. Luz Netto Jr N. Memento terapêutico fitoterápico do Hospital das Forças Armadas. Brasília: EGGCF; 1998.
24. Nascimento Júnior JM, Costa KS, Torres KR, Silva Alves RM. Política Nacional de Medicamentos Fitoterápicos. *Revista de Administração hospitalar e inovação em saúde*. 2010; 5(4):42-9.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 277 de 22 de setembro de 2005. Aprova o “Regulamento técnico para café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis”, constante do anexo desta resolução. 2005.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 85 de 10 de agosto de 2010. Boas práticas de processamento e manipulação de plantas medicinais e fitoterápicos em Farmácias Vivas. 2010.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 886 de 20 de abril 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2010.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 249 de 13 de setembro de 2005. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos. 2005.
29. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. 2010.
30. OMS. Cuidados primários de saúde. Relatório da Conferência internacional sobre cuidados primários de saúde. Brasília: Ministério da saúde; 1979.
31. ONU. Convenção sobre Diversidade Biológica. 2002 [acesso em 20 fev. 2011]. Disponível em: http://www.onu-brasil.org.br/doc_cdb.php.
32. Brasil. Constituição Federal. Brasília: Congresso Nacional; 1988.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 3916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria. 1998.
34. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 338 de 06 de maio de 2004. Política nacional de assistência farmacêutica. 2004.
35. BRASIL. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS. Atitude de ampliação de acesso. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

36. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 1102 de 12 de maio de 2010. Constitui Comissão técnica e multidisciplinar de elaboração e atualização da Relação nacional de plantas medicinais e fitoterápicos - COMAFITO. 2010.
37. BRASIL. Presidência da República. Decreto de 17 de fevereiro de 2005. Cria o Grupo de trabalho Interministerial para formular propostas da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e sugerir seus instrumentos de regulamentação. 2005.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 3237 de 24 de dezembro de 2007. Define o elenco de referência de medicamentos e insumos complementares para a assistência farmacêutica na atenção básica em saúde, conforme Anexo II desta Portaria. 2007.
39. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 2982. Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica. 2009.
40. BRASIL. Relação de plantas medicinais com potencial de utilização no SUS. [Unpublished document]. In press 2008.
41. BRASIL. Plantas de interesse ao SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [acesso em 11 abr. 2011]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30277&janela=1
42. Rodrigues AG, Santos MG, Amaral ACF. Políticas públicas em plantas medicinais e fitoterápicos. In: Amaral ACF, Rodrigues AG, Ribeiro JEG, Santos MG, Netto Junior NL, editors. A fitoterapia no SUS e o Programa de pesquisas de plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. p. 9-28.
43. BRASIL. Congresso Nacional. Lei 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema nacional de vigilância sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. 1999.
44. BRASIL. Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010 [acesso em 21 dez. 2010]. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
45. CATEF. Câmara técnica de medicamentos fitoterápicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância sanitária; 2010 [acesso em 22 dez. 2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos?cat=Camara+Tecnica&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FCamara+Tecnica+Medicamentos+Fitoterapicos+-+CATEF%2Fd4722b004033665882ce831145253526%2FPUBLISHED&pagedesign=Medicamentos_N2&showForm=no&siteArea=Medicamentos.
46. BRASIL. Consolidado de normas da Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados. Versão III. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010 [acesso em 08 ago. 2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos?cat=Medicamentos+fitoterapicos&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FMedicamentos+fitoterapicos%2F688d6f804f6be547af47bfc894994279%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2FMedicamentos+fitoterapicos%2F47930180402ca29db76fb754e035b7cb%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Medicamentos&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Publicacao+Medicamentos/Medicamentos+fitoterapicos.
47. Batalha MO, Nantes JFD, Alcântara RLC, Ming LC, Castro DM, Lourenzani AEBS, et al. Plantas medicinais no estado de São Paulo: situação atual,

- perspectivas e entraves ao desenvolvimento. *Florestar Estatístico*. 2003; 6(15):27-35.
48. Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109(Suppl 1):69-75.
49. Oubre AY, Carlson TJ, King SR, Reaven GM. From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia*. 1997; 40(5):614-7.
50. Funari CS, Ferro VO. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2005; 15(2):178-82.
51. Calixto JB. Medicamentos fitoterápicos. In: Yunes RA, Calixto JB, editors. *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna: métodos de estudo, fitoterápicos e fitofármacos, biotecnologia, patente*. Chapecó: Argos; 2001. p. 297-315.
52. Halberstein RA. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. *Annals of Epidemiology*. 2005; 15(9):686-99.
53. OMS. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007.
54. Gruenwald J, Buettel K. The european phytotherapeutics market/figures, trends analyses. *Drugs Made in Germany*. 1996; 39(1):6-11.
55. Pandolfi MB, Piazzolla LP, Louzada LL. Prevalência de polifarmácia em idosos residentes em instituição de longa permanência de Brasília, Distrito Federal. *Brasília Médica*. 2010; 47(1):53-8.
56. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Revista de Saúde Pública*. 2004; 38(4):228-38.
57. Castro MS, Barros NF, Alegre SM, Hoehne EL. O uso de terapia alternativa e complementar por pacientes diabéticos do tipo 2. *Brasília Médica*. 2010; 47(1):17-25.
58. Sales PM, Sousa PM, Silveira CA, Silveira D. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*. 2008; 7(4):208-17.
59. Chang CH, Wang YM, Yang AH, Chiang SS. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. *American Journal of Nephrology*. 2000; 21(6):441-8.
60. Meadows M. Public health officials caution against ephedra use: health officials caution consumers against using dietary supplements containing ephedra. *FDA consumer*. 2003; 37(3):8-10.
61. Sharma A, Shanker C, Tyagi LK, Singh M, Rao CV. Herbal medicine for market potential in india: an overview. *Academic Journal of Plant Sciences*. 2008; 1(2):26-36.
62. Carvalho ACB, Santos LA, Silveira D. La regulación de los medicamentos herbarios en Brasil. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*. 2008; 8(1):7-11.
63. Alves NDC, Santos TC, Rodrigues CR, Castro HC, Lira LM, Dornelas CB, et al. Avaliação da adequação técnica de indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficinais do Estado do Rio de Janeiro. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008; 13(suppl):745-53.

64. FEBRAFARMA. Fitoterápico atrai investimentos. Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica; 2007 [acesso em 22 ago. 2007]. Disponível em: <http://www.febrafarma.org.br/areas.php?area=pu&secao=38&modulo=materias>.
65. Lustosa MC. Industrialização, meio ambiente, inovação e competitividade. In: May PH, Lustosa MCJ, Vinha V, editors. Economia do meio ambiente. Rio de Janeiro: Elsevier; 2003. p. 152-72.
66. Marques FC. Agrobiodiversidade e criatividade: contra a tendência, produzindo plantas medicinais no Sul do Brasil. In: Simon Fernandez X, Copena Rodriguez D, editors. Construindo um rural agroecológico. Vigo: Universidade de Vigo, Servizo de Publicacións; 2009. p. 239-55.
67. Lourenzani A, Lourenzani WL, Batalha MO. Barreiras e oportunidades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. Informações Econômicas. 2004; 34(3):15-25.
68. Zuanazzi JAS, Mayorga P. Fitoprodutos e desenvolvimento econômico. Química Nova. 2010; 33(6):1421-8.
69. OMS. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines - Report of a WHO global survey. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2005.
70. Marques LC, Petrovick PR. Normatização de produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, editors. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Florianópolis: Editora da UFRGS, Editora da UFSC; 2007. p. 327-69.
71. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 48 de 16 de março de 2004. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. 2004.
72. BRASIL. Formulário Nacional. Brasília: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2006.
73. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 87 de 21 de novembro de 2008. Altera o regulamento técnico sobre Boas práticas de manipulação em farmácias. 2008.
74. BRASIL. Congresso Nacional. Portaria 22 de 30 de outubro de 1967. Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas. 1967.
75. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 06 de 31 de janeiro de 1995. Institui e normatiza o regulamento e produtos fitoterápicos junto à Secretaria de Vigilância Sanitária. 1995.
76. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 1029 de 21 de dezembro de 1998. Institui a Proposta de regulamento técnico sanitário para produtos fitoterápicos. 1998.
77. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. 2000.
78. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 23 de 6 de dezembro de 1999. Dispõe sobre a isenção de registro de produtos. 1999.
79. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196 de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. 1996.
80. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 116 de 08 de agosto de 1996. Estabelece as normas para estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos. 1996.

81. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251 de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. 1997.
82. Macedo EV, Gemal AL. A produção de fitomedicamentos e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2009; 90(4):290-7.
83. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 88 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a "Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos". 2004.
84. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 89 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. 2004.
85. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 05 de 11 dezembro 2008. Determina a publicação da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". 2008.
86. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 90 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o "Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos". 2004.
87. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 91 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o "Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos". 2004.
88. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 210 de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos. 2003.
89. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 899 de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". 2003.
90. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 47 de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. 2009.
91. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 31 de 26 de maio de 2009. Proposta de Resolução que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos junto à ANVISA. 2009.
92. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 03 de 13 de janeiro de 2009. Proposta de Resolução-RDC que dispõe sobre Boas práticas de fabricação de medicamentos. 2009.
93. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 63 de 23 de setembro de 2009. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal. 2009.
94. BRASIL. Farmacopéia Brasileira. Brasília: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2009 [acesso em 21 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.farmacopeia.org.br/>.
95. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 37 de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade de Farmacopéias internacionais. 2009.

96. Brandão MGL, Zanetti NNS, Oliveira GRR, Goulart LO, Monte-Mor RLM. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008; 18(1):127-34.
97. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 38 de 30 de junho de 2009. Textos das monografias de plantas medicinais e derivados que foram objeto do Projeto de revisão de monografias da Farmacopeia Brasileira. 2009.
98. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 24 de 13 de maio de 2009. Proposta aos textos das monografias de plantas medicinais e derivados que foram objeto do Projeto de revisão de monografias da Farmacopeia Brasileira. 2009.
99. Blumenthal M. The complete German commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. Bostom: Integrative Medicine Communications; 1999.
100. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal medicine: expanded Commission E monographs. Austin: Integrative Medicine Communications; 2000.
101. BMHA. British herbal pharmacopoeia. 4 ed. Exeter: British Herbal Medicine Association Publications; 1996.
102. Amaral ACF, Simões EV, Ferreira JLP. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.
103. ESCOP. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Exeter: European scientif cooperative on phytotherapy; 1996.
104. ESCOP. ESCOP monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products 2ed. Exeter: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; 2003.
105. Gilbert B, Ferreira JLP, Alvez LP. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba: ABIFISA; 2005.
106. Gupta MP, Cáceres A. 270 plantas medicinales iberoamericanas. Santafé de Bogotá: Cytel; 1995.
107. MÉXICO. Farmacopea herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. México: Secretaria de la Salud; 2001.
108. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra: WHO; 2009.
109. Matos FJA. Farmácias vivas. Fortaleza: Editora UFC; 1998.
110. CANADA. NHPD product monographs. NHPD 2010 [disponível em 05 jan. 2011]. Acesso em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monosReq.do?lang=eng>.
111. PARAGUAI. Ley 1119 De productos para la salud y otros. 1997.
112. EMEA. European Parliament and of the Council Directive 2004/24/EC of the of 31 March 2004. Amending, as regards traditional herbal medicinal products. 2004.
113. EMEA. European Parliament and of the Council Directive 2001/83/EC of 6 November 2001. On the Community Code relating to medicinal products for human use (Consolidated version : 05/10/2009). 2001.
114. EMEA. Guideline on quality of herbal medicinal products/Traditional herbal medicinal products. 2006.
115. Castellanos JR. El ambiente regulatorio de los medicamentos herbolarios en México. Antecedentes, situación actual y perspectivas al año 2025. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*. 2009; 8(1):33-40.
116. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 64 de 28 de dezembro de 1984. Dispõe sobre modificação e autorização dos principais Grupos terapêuticos e respectivos subgrupos. 1984.

117. USA. Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA). 1994 [acesso em 17 fev. 2011]. Disponível em: <http://www.fda.gov/food/dietarysupplements/default.htm>.
118. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 05 de 31 de março de 2010. Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos. 2010.
119. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1999.
120. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2004.
121. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007.
122. Upton R, Petrone C. American herbal pharmacopoeia and therapeutic compendium. Santa Cruz; 1999.
123. Bradley PR. British herbal compendium. Exeter: British Herbal Medicine Association; 1992.
124. Bradley PR. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Exeter: British Herbal Medicine Association; 2006.
125. Cáceres A. Vademécum nacional de plantas medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria, Universidad de San Carlos de Guatemala; 2006.
126. Gupta MP. Plantas medicinales iberoamericanas. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí; 2008.
127. MOBOT. Missouri botanical garden. 2009 [acesso em 01 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.mobot.org/>.
128. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 49 de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências. 2010.
129. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 95 de 11 de dezembro de 2008. Regulamenta o texto de bula de medicamentos fitoterápicos. 2008.
130. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 44 de 17 de agosto 2009. Dispõe sobre boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. 2009.
131. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 9 de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre a relação de produtos permitidos para dispensação e comercialização em farmácias e drogarias. 2009.
132. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 10 de 17 de agosto de 2009. Aprova a relação dos medicamentos isentos de prescrição que poderão permanecer ao alcance dos usuários para obtenção por meio de auto-serviço em farmácias e drogarias. 2009.
133. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 36 de 23 de junho de 2009. Proposta de Resolução-RDC que dispõe sobre Boas práticas de fabricação de drogas vegetais sujeitas a notificação. 2009.
134. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 73 de 16 de julho de 2010. Proposta do Formulário Nacional Fitoterápico. 2009.

135. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 71 de 22 de setembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. 2009.
136. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 96 de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. 2008.
137. OMS. Quality control methods for medicinal plant materials. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1998.
138. OMS. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2000.
139. OMS. The importance of pharmacovigilance – Safety monitoring of medicinal products. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2002.
140. OMS. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2003.
141. OMS. Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
142. CANADA. Natural health products regulations. Health Canada; 2003 [acesso em 22 dez. 2010]. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index-eng.php>.
143. CANADA. Evidence for safety and efficacy of finished natural health products. Health Canada; 2006 [acesso em 22 dez. 2010]. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/efe-paie-eng.php>.
144. CANADA. Evidence for quality of finished natural health products. Health Canada; 2007 [acesso em 22 dez. 2010]. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/eq-paq-eng.php>.
145. ARGENTINA. ANMAT. Resolución 144 Establécense normas reglamentarias que contemplan la importación, elaboración, fraccionamiento, depósito, comercialización y publicidad de drogas vegetales, medicamentos fitoterápicos y las personas físicas y jurídicas que intervengan en dichas actividades. 1998.
146. ARGENTINA. ANMAT. Disposición 2673. Solicitud de inscripción medicamentos fitoterápicos. 1999.
147. ARGENTINA. ANMAT. Disposición 2671. Habilitación establecimientos elaboradores, envasadores, fraccionadores e importadores de medicamentos fitoterápicos. 1999.
148. ARGENTINA. ANMAT. Disposición 1788/00. Listado de drogas vegetales a excluirse como constituyentes de medicamentos fitoterápicos, en razón de que poseen efectos tóxicos para los seres humanos. 2000.
149. Arrúa RD, Villalba YG, Amarilla A. Legislación sobre plantas medicinales y fitoterápicos en Paraguay: una tarea pendiente. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2009; 8(1):12-6.
150. PARAGUAI. Decreto 7442. Requisitos para el registro de medicamentos fitoterapéuticos y homeopáticos. 2000.
151. EMEA. Reflection paper on the use of fumigants. 2006 [acesso em 11 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003352.pdf.
152. EMEA. Guideline on specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products 2006 [acesso em 11jan. 2011]. Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003393.pdf.

153. EMEA. Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for Starting materials of herbal origin. 2006.

154. EMEA. Guideline on quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products 2007 [acesso em 12 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003286.pdf.

155. EMEA. Concept paper on the development of a guideline on a preparation of herbal teas. 2008 [acesso em 12 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003167.pdf.

156. EMEA. Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. 2008 [acesso em 11 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003196.pdf.

157. EMEA. Reflection paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. 2009 [acesso em 12 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf.

158. EMEA. Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations. 2010 [acesso em 22 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500100375.

159. EMEA. Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. 2010 [acesso em 10 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003272.pdf.

160. MEXICO. Ley general de salud. 1984.

161. MEXICO. COFEPRIS. Reglamento de insumos para la salud. 1998.

162. MEXICO. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1998 a 04 de octubre de 2000. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. (1998).

163. MEXICO. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de medicamentos. (2000).

164. MEXICO. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998. Buenas prácticas de fabricación para fármacos. 2000.

165. MEXICO. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998. Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano. 2001.

166. MEXICO. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos. 2006.

167. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 12 de 2 de janeiro de 2001. Aprova o regulamento técnico sobre padrões microbiológicos para alimentos. 2001.

168. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 259 de 20 de setembro de 2002. Regulamento técnico para rotulagem de alimentos embalados. 2002.

169. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 175 de 08 de julho de 2003. Aprova o “Regulamento técnico de avaliação de matérias macroscópicas e microscópicas prejudiciais à saúde humana em alimentos embalados”. 2003.
170. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 267 de 22 de setembro de 2005 Regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás. 2005.
171. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 219 de 22 de dezembro de 2006. Aprova a inclusão do uso das espécies vegetais e parte(s) de espécies vegetais para o preparo de chás constante da Tabela 1 do Anexo desta Resolução. 2006.
172. Oliveira OW, Petrovick PR. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2010; 20(4):641-50.
173. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 39 de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. 2008.
174. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 95 de 28 de setembro de 2010. CP para padronização de novas bulas de medicamentos fitoterápicos. 2010.
175. BRASIL. 1ª Reunião extraordinária do Comitê nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. [Relatório de monitoramento das ações realizadas e em execução]. In press 2009.
176. Toledo ACO, Hirata LL, Marilene da Cruz MB, Miguel MD, Miguel OG. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Revista Lecta*. 2003; 21(1/2):7-13.
177. MERCOSUL. Página brasileira do Mercosul 2011 [acesso em 1 mar. 2011] . Disponível em: <http://www.mercosul.gov.br/>.
178. OMS. WHO Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007.
179. ARGENTINA. ANMAT. Novos documentos de consulta. Buenos Ayres: ANMAT; 2010 [acesso em 12 jan. 2011]. Disponível em: www.anmat.gov.ar.
180. EMEA. Community herbal monograph. 2010 [acesso em 11 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
181. CANADA. Natural health products ingredients database. 2010 [acesso em 05 jan. 2011]. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do>.
182. OMS. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Genebra: OMS; 2010.
183. OMS. The International Pharmacopoeia. 4 ed. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2008.
184. Reis MS, Silva SRO. Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus* spp., espinheira-santa. Brasília: IBAMA; 2004.
185. EMEA. Commission recommendation of 20 February 2003. On the protection and information of the public with regard to exposure resulting from the continued radioactive caesium contamination of certain wild food products as a consequence of the accident at the Chernobyl nuclear power station. 2003.

186. Scheffer MC, Corrêa Júnior C, Udry MC, Marques NE, Kornijezuk RMP. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; 2006.
187. IRCH. International Regulatory Harmonization Cooperation 2010 [acesso em 17 fev. 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/geninfo/en/index.html>.
188. Wichtl M, Bisset NG. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on scientific basis. 3 ed. Marburg: CRC Press Boca Raton; 2004.
189. BRASIL. Presidência da República/Congresso Nacional. Decreto-Lei 986 de 21 de outubro de 1969. Sobre a defesa e a proteção da saúde individual ou coletiva, no tocante a alimentos, desde a sua obtenção até o seu consumo. 1969.
190. INMETRO. Relatório sobre análise de chás. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial 2009 [acesso em 02 fev. 2011]. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/consumidor/produtos/cha_final.pdf.
191. EDQM. Farmacopeia Europeia. 2010 [acesso em 10 fev. 2011]; 7]. Disponível em: http://www.edqm.eu/site/News_and_General_Information-43.html.
192. Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part I. Regulation and quality. British Journal of Clinical Pharmacology. 2003; 55(3):226-33.
193. Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. Química Nova. 2007; 30(2):374-87.
194. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 1 de 29 de julho de 2005. Autoriza *ad referendum*, a publicação do Guia para a realização de estudos de estabilidade. 2005.
195. Pereira AV, Luís AE. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa) comercializadas no estado do Paraná. Latin American Journal of Pharmacology. 2008; 27(4):591-7.
196. Melo JG, Rocha Martins JDG, Amorim ELC, Albuquerque UP. Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). Acta Botânica Brasileira. 2007; 21(1):27-36.
197. Beltrame FL, Ferroni DC, Alves BRV, Pereira AV, Esmerino LA. Avaliação da qualidade das amostras comerciais de *Baccharis trimera* L.(Carqueja) vendidas no Estado do Paraná. Acta Scientiarum. 2009; 31(1):37-43.
198. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Ryan JL. A phase II/III randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of ginger (*Zingiber officinale*) for nausea caused by chemotherapy for cancer: a currently accruing URCC CCOP Cancer Control Study. Supportive Cancer Therapy. 2007; 4(4):247-50.
199. Abascal K, Yarnell E. Clinical Uses of *Zingiber officinale* (Ginger). Alternative and Complementary Therapies. 2009; 15(5):231-7.
200. Ali A, Gilani AH. Medicinal value of Ginger with focus on its use in nausea and vomiting of pregnancy. International Journal of Food Properties. 2007; 10(2):269-78.
201. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. Food and Chemical Toxicology. 2008; 46(2):409-20.
202. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. Molecular Nutrition & Food Research. 2007; 51(11):1386-97.

203. Ulbricht C, Tiffany N, Boon H, Basch E, Bent S, Barrette EP, et al. Horse Chestnut. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*. 2002; 2(1):71-85.
204. Magee KA. Herbal therapy: a review of potential health risks and medicinal interactions. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2005; 8(2):60-74.
205. Patel JA, Gohil KJ. Warfarin-herb interactions: a review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*. 2008; 7(2):85-99.
206. Olajide OA, Aderogba MA, Adedapo ADA, Makinde JM. Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on in vivo inflammatory models. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 95(2-3):139-42.
207. Abad MJ, Bermejo P. *Baccharis* (Compositae): a review update. *Arkivoc*. 2007; 7(1):76-96.
208. Oliveira ACP, Endringer DC, Amorim LAS, Brandão MGL, Coelho MM. Effect of the extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 102(3):465-9.
209. Vargas AJ, Geremias DS, Provensi G, Fornari PE, Reginatto FH, Gosmann G, et al. *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* spray-dried aqueous extracts inhibit inflammation in mouse model of pleurisy. *Fitoterapia*. 2007; 78(2):112-9.
210. Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2006; 29(2):233-52.
211. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product--drug interactions. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002; 59(4):339-47.
212. Lehár J, Krueger AS, Avery W, Heilbut AM, Johansen LM, Price ER, et al. Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nature Biotechnology*. 2009; 27(7):659-66.
213. Nowack R. Protein mediated herb--drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St John's Wort--and beyond! *Nephrology*. 2008; 13(4):337-47.
214. Baggio CH, Freitas CS, Nhaducue PF, Rieck L, Marques MCA. Action of crude aqueous extract of leaves of *Achillea millefolium* L.(Compositae) on gastrointestinal tract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2002; 12(1):31-3.
215. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*. 2004; 87(1):44-53.
216. Moura ACA, Silva ELF, Fraga MCA, Wanderley AG, Afiatpour P, Maia MBS. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. *Phytomedicine*. 2005; 12(1-2):138-42.
217. Penzak SR, Jann MW, Cold JA, Hon YY, Desai HD, Gurley BJ. Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 41(10):1059-63.
218. Espinosa EE. Uso farmacéutico de las hojas de alcachofa. *Offarm*. 2003; 22(9):138-40.
219. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CP 35 de 23 de junho de 2009. Proposta de Resolução que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. 2009.
220. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 199 de 26 de outubro de 2006. Aprova o regulamento técnico que dispõe sobre a

notificação simplificada de medicamentos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. 2006.

221. BRASIL. DATAVISA. Base de dados interna da Anvisa. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [acesso em 18 fev. 2011]. Disponível em: www.anvisa.gov.br.

222. Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008; 18(2):314-9.

223. IPNI. The International plant name index. 2008 [acesso em 01 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>.

224. BRASIL. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Lista de espécies Flora do Brasil. Brasília: Ministerio do Meio ambiente; 2010 [acesso em 21 dez. 2010]. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2010/>.

225. Corrêa Júnior C, Scheffer MC. Boas práticas agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. 2 ed. Curitiba: EMATER; 2009.

226. BRASIL. Congresso nacional. Lei 9270 de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. 1996.

227. Guerra MP, Nodari RO. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, editors. *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFSC/Editora da UFRGS; 2007. p. 13-28.

228. INPI. Consulta à bases de dados do INPI. 2011 [acesso em 9 fev. 2011] . Disponível em: <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>.

229. JAPIO. Japan Patent Information Organization. 2011 [acesso em 09 fev. 2011]. Disponível em: <http://www.japio.or.jp/english/>.

230. EPO. European Patent Office 2011 [acesso em 9 fev. 2011]. Disponível em: <http://www.epo.org/>.

231. WIPO. World international property organization. 2011 [acesso em 10 fev. 2011]. Disponível em: <http://www.wipo.int/portal/index.html.en>.

232. ESCOP. ESCOP monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products. Supplement Exeter: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; 2009.