

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA

**Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais
industrializados e oficializados pelo Ministério da Saúde no
Brasil: regulamentação sanitária, abrangência e qualidade
dos estudos pré-clínicos e clínicos**

Sabrina Schaaf Teixeira Costa Pereira

Rio de Janeiro – RJ

2013

SABRINA SCHAAF TEIXEIRA COSTA PEREIRA

**Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais
industrializados e oficializados pelo Ministério da Saúde no
Brasil: regulamentação sanitária, abrangência e qualidade
dos estudos pré-clínicos e clínicos**

Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde
Pública Sergio Arouca para obtenção do Título de
Doutor em Ciências na área de Saúde Pública

Área de Concentração: Toxicologia e Saúde

Orientador: Francisco José Roma Paumgarten

Rio de Janeiro – RJ

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Teixeira, Sabrina Schaaf

Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais industrializados e oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil: regulamentação sanitária, abrangência e qualidade dos estudos pré-clínicos e clínicos; orientador: Francisco José Roma Paumgarten. Rio de Janeiro, 2013.

344p.: il.

Tese (Doutorado)—Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz. Área de concentração: Toxicologia e Saúde.

1. Plantas Medicinais. 2. Medicamentos Fitoterápicos. 3. Drogas vegetais industrializadas 4. Regulamentação sanitária 5. Toxicologia pré-clínica. 6. Ensaio clínicos. I. Título/Assunto. II. Schaaf-Teixeira, Sabrina.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Schaaf-Teixeira, Sabrina.

Título do trabalho: **Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais industrializados e oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil: regulamentação sanitária, abrangência e qualidade dos estudos pré-clínicos e clínicos**

Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca para obtenção do Título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública

Aprovada em: 22 de julho de 2013

Banca Examinadora

Prof^a. Dra. Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) - FIOCRUZ

Prof. Dr. Davyson de Lima Moreira
Farmanguinhos - FIOCRUZ

Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho
Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas Biológicas e Agrícolas (CPQBA) - UNICAMP

Prof^a. Dra. Silvana Marcussi
Universidade Federal de Lavras – UFLA

Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgartten (orientador)
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) – FIOCRUZ

Dedico este trabalho...

à minha família.

Ao meu pai, José Carlos. Força e família.

A minha mãe, Claudete. Carinho. Saudade de você...

Aos meus irmãos, Milena e Marcos, tenho vocês!

Ao meu marido, Felipe. Amor e generosidade.

A minha filhota, Clara. Minha vida ainda mais feliz.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Paumgartten, pela confiança e ensinamentos, e por me incentivar sempre.

Ao meu marido, pelo carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho, por me tranquilizar, me fazer feliz.

Ao meu pai, meu exemplo de determinação na busca do conhecimento.

A minha irmã Milena, por estar presente mesmo de longe, pela ajuda incondicional e pelo auxílio na revisão do texto.

Ao meu irmão Marcos, pela sua ajuda com os artigos utilizados na elaboração deste trabalho.

A bibliotecária Gizele Rocha da Biblioteca da ENSP, pelo auxílio na elaboração das estratégias de busca dos ensaios clínicos publicados.

A Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca pela oportunidade de realização do curso de doutorado.

Ao Capes pelo auxílio financeiro.

Resumo

Os medicamentos fitoterápicos e as drogas vegetais industrializados são produtos derivados de plantas medicinais com uso terapêutico oficializado no país. Diante disso, estes produtos devem ser objeto de extenso controle sanitário. Entretanto, a avaliação científica dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais ainda é um desafio, incluindo a pesquisa clínica. O objetivo geral deste trabalho foi analisar criticamente o embasamento técnico-científico do registro de produtos terapêuticos industrializados derivados de plantas medicinais no Brasil. A análise incluiu os medicamentos fitoterápicos e as drogas vegetais industrializados com uso oficializado pelo Ministério da Saúde e teve como ênfase os requisitos para comprovação científica da eficácia e da segurança que constam da regulamentação sanitária, a abrangência e a pertinência dos estudos pré-clínicos e clínicos referidos em monografias de plantas medicinais e a qualidade dos ensaios clínicos realizados com esses produtos. De acordo com os resultados encontrados a regulamentação do processo de registro dos medicamentos fitoterápicos não apresenta as mesmas exigências técnicas comparado aos critérios exigidos para o registro de medicamentos quimicamente definidos. Além disso, foi observado um padrão facilitador para o registro de medicamentos fitoterápicos, através da simplificação do registro para produtos que não apresentam boa qualidade de evidência científica para dar suporte ao seu uso terapêutico, tanto em monografias de plantas medicinais como em ensaios clínicos publicados. Dessa forma, o controle sanitário destes produtos ainda está em processo de estruturação. Enquanto estes produtos não forem avaliados cientificamente de forma adequada através de pesquisas pré-clínicas e clínicas, e enquanto existir um processo de regulamentação facilitador da entrada destes produtos no mercado e, conseqüentemente da incorporação destes produtos no Sistema Único de Saúde, estes serão disponibilizados ao consumidor sem a garantia da sua eficácia e da sua segurança, perpetuando a ausência de controle sanitário adequado da área e contrariando os princípios básicos de toda política de medicamentos: o acesso seguro, a qualidade e o uso racional.

Palavras-chave: plantas medicinais, medicamentos fitoterápicos, drogas vegetais, regulamentação, toxicologia pré-clínica, ensaios clínicos.

Abstract

Herbal medicines and herbal drugs industrialized are products derived from medicinal plants with therapeutic use officially recognized in the country. Therefore, these products should be the subject of extensive sanitary control. However, the scientific assessment of therapeutic products derived from medicinal plants is still a challenge, including clinical research. The aim of this study was to critically analyze the technical basis of the registration of therapeutic products derived from medicinal plants industrialized in Brazil. The analysis included herbal medicines and herbal drugs industrialized using officially recognized by the Ministry of Health had an emphasis on the requirements for scientific proof of effectiveness and safety requirements set of health regulation, the scope and relevance of pre-clinical studies and clinical trials referred monographs on medicinal plants and the quality of clinical trials with these products. According to the results the regulation of the registration process of the herbal medicines does not have the same technical requirements as compared to the criteria required for the registration of drugs containing substances isolated. Furthermore, we observed a pattern facilitator for registration of herbal medicines by simplifying registration for products that do not have high quality evidence to support its therapeutic use in both monographs on medicinal plants and published clinical trials. Thus, the sanitary control of these products are still in the process of structuring. While these products have not been scientifically evaluated appropriately through preclinical and clinical research, and while there is a regulatory process facilitates the entry of these products on the market, and consequently the incorporation of these products in the health system, these will be available to the consumer without the guarantee of their effectiveness and their safety, perpetuating the lack of sanitary control of the area and contrary to the basic principles of all drug policy: access, quality and rational use.

Keywords: medicinal plants, herbal medicines, herbal drugs, regulation, toxicology, clinical trials.

Lista de Figuras

- Figura 1.** A Pesquisa e Desenvolvimento de medicamentos e o processo de registro sanitário envolvendo medicamentos quimicamente definidos. Alguns estudos realizados nas fases pesquisa básica, pré-clínica e clínica (Fonte: Hill, Rang, 2013). 19
- Figura 2.** Trecho do relatório da Conferência Internacional de Cuidados Primários de Saúde, em Alma-Ata, 1978 39
- Figura 3.** Distribuição do número de espécies de plantas medicinais estudadas de acordo com as listas oficiais utilizadas. As diferentes formas geométricas representam os grupos de plantas de cada lista, contendo o número das espécies de plantas medicinais presentes; e a figura mostra a relação entre estes grupos. 116
- Figura 4.** Componentes integrantes do conceito de Medicina Baseada em Evidências. ... 219
- Figura 5.** Hierarquia da evidência..... 221
- Figura 6.** Correlação entre as fases do desenvolvimento clínico e os tipos de estudos..... 223

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas.....	140
Gráfico 2. Distribuição da porcentagem de artigos envolvendo cada espécie vegetal no total de artigos avaliados.....	237
Gráfico 3. Proporção de participantes nos ensaios clínicos analisados de acordo com os intervalos estabelecidos.....	238
Gráfico 4. Distribuição dos estudos clínicos de acordo com o risco de viés dos resultados.	242

Lista de Tabelas

Tabela 1. Levantamento bibliográfico e seleção dos artigos de ensaios clínicos para avaliação, envolvendo 41 espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais. Número de artigos final e porcentagem.	234
Tabela 2. Características dos estudos clínicos relatadas nos artigos e proporção de estudos que relataram adequadamente.	240
Tabela 3. Análise dos critérios para julgamento do risco de viés de seleção.	241
Tabela 4. Análise dos critérios para julgamento do risco de viés de desempenho e de mensuração.	242
Tabela 5. Classificação final do risco de viés para cada estudo clínico e do tipo de estudo considerando todos os tipos de vieses analisados.	242

Lista de Quadros

Quadro 1. Documentos jurídicos na área de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais presentes na legislação brasileira.	45
Quadro 2. Descrição das coleções de monografias de plantas medicinais avaliadas.....	52
Quadro 3. Nomenclatura botânica das espécies de plantas medicinais utilizadas na busca dos ensaios clínicos e presença nas listas oficiais.	55
Quadro 4. Ficha de verificação contendo 17 itens, utilizada como instrumento para avaliação do relato.....	59
Quadro 5. Instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos.....	60
Quadro 6. Abordagem para a classificação final do risco de viés dos resultados do estudo considerando as avaliações dos diferentes domínios dentro de cada ensaio clínico.	60
Quadro 8. Diferenças regulatórias nas normas que tratam do registro de medicamentos fitoterápicos.	79
Quadro 9. Diferenças entre as listas de referências bibliográficas para registro de medicamentos fitoterápicos. Documentos do Grupo A, B e C.....	83
Quadro 10. Comparação entre as listas de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS) presente no anexo I da RDC nº17/2000, na LMFRS da RDC89/04 e na LMFRS da IN5/08.	
Quadro 11. Espécies vegetais com maior número de medicamentos fitoterápicos derivados registrados. Todas as espécies também pertencem à lista de registro simplificado publicada na IN5/08.....	87
Quadro 12. Diferenças entre as principais normas existentes que tratam dos testes toxicológicos pré-clínicos necessários para obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos.	89
Quadro 13. Diferença entre os estudos toxicológicos pré-clínicos exigidos para fins de registro de medicamentos fitoterápicos e medicamentos novos.	90
Quadro 14. Plantas medicinais pertencentes à lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS) e presença nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira (FB). Em destaque as espécies presentes.....	96
Quadro 15. Plantas medicinais pertencentes a lista de drogas vegetais industrializadas (DV) e presença nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira (FB). Em destaque as espécies presentes.....	97
Quadro 16. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, e nomenclatura botânica: nomes corretos, sinônimos e nomes não resolvidos.....	110
Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados.....	118

Quadro 18. Situação das espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais: presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas.....	142
Quadro 19. Documentos analisados que contêm monografias de espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, mas que não apresentam testes toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos descritos.....	149
Quadro 20. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e presença na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira.	178
Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais.	187
Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais.	199
Quadro 23. Classificação dos estudos clínicos de acordo com os seus objetivos.	222
Quadro 24. Tipos e fontes de vieses e descrição.....	224
Quadro 25. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de inclusão de ensaios clínicos em revisões sistemáticas.	227
Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade.....	249

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABC – American Botanical Council

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CATEF – Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos (ANVISA)

CNS - Conselho Nacional de Saúde

DCB – Denominação Comum Brasileira

ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

FB – Farmacopéia Brasileira

FFFB – Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

GGMED – Gerência Geral de Medicamentos (ANVISA)

ICH – The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

IN - Instrução Normativa

MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MOBOT – Missouri Botanical Garden

OMS/WHO – Organização Mundial da Saúde/ World Health Organization

PNM – Política Nacional de Medicamentos

PNPMF – Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada (ANVISA)

RE – Resolução Específica

RENAME – Relação de medicamentos essenciais

RENAFITO - Relação Nacional de Fitoterápicos

RENAPLAN - Relação Nacional de Plantas Medicinais

RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

SNFMS – Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia

SVS – Secretaria de Vigilância Sanitária

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	24
2.1. OBJETIVO GERAL	24
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3. REVISÃO DE LITERATURA	26
3.1. PRODUTOS TERAPÊUTICOS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS	26
3.2. A CONSTITUIÇÃO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL: DA PLANTA MEDICINAL AO MEDICAMENTO	31
3.3. BASES DA REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS	39
3.4. POLÍTICA DE MEDICAMENTOS	40
4. MATERIAL E MÉTODO	43
4.1. A análise da legislação sanitária brasileira para registro de medicamentos fitoterápicos	43
4.2. Análise das listas oficiais de medicamentos fitoterápicos industrializados, de drogas vegetais industrializadas e de plantas medicinais com potencial de uso	46
4.2.1. Espécies de plantas medicinais objeto de estudo	46
4.2.2. Verificação da nomenclatura botânica	47
4.2.3. Busca das informações presentes nas listas oficiais	48
4.3. Análise das coleções de monografias de plantas medicinais	49
4.3.1. Coleções de monografias de plantas medicinais analisadas	49
4.3.2. Busca de monografias de plantas medicinais envolvendo as espécies vegetais com produtos terapêuticos derivados oficializados pelo ministério da saúde	49
4.3.3. Levantamento das informações toxicológicas pré-clínicas e dos ensaios clínicos presentes nas monografias de plantas medicinais encontradas	50
4.3.4. Análise das informações toxicológicas pré-clínicas e ensaios clínicos presentes nas monografias de plantas medicinais encontradas	50
4.4. Análise das monografias farmacopéicas de plantas medicinais	51
4.4.1. Busca de monografias farmacopéicas envolvendo as espécies vegetais com produtos terapêuticos derivados oficializados pelo Ministério da Saúde	51
4.5. Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos publicados	53
4.5.1. Levantamento bibliográfico – estratégia de busca	53
4.5.2. Seleção dos artigos dos ensaios clínicos	56
4.5.3. Coleta e análise dos dados dos ensaios clínicos	56
4.5.4. Avaliação da qualidade dos estudos clínicos: relato e risco de viés dos resultados	57
PARTE I: A REGULAÇÃO SANITÁRIA BRASILEIRA DE PRODUTOS TERAPÊUTICOS INDUSTRIALIZADOS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS	61
1. Introdução	61
2. As normas brasileiras para o registro de medicamentos fitoterápicos	63
2.1. análise das listas de referências bibliográficas	81
2.2. análise das listas de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado	85
2.3. testes toxicológicos pré-clínicos exigidos para registro de medicamentos fitoterápicos e diferenças entre os testes toxicológicos pré-clínicos exigidos para registro de medicamentos quimicamente definidos	87
3. A regulamentação sanitária das drogas vegetais industrializadas	92
4. Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a lista de drogas vegetais industrializadas e presença nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira	94

5.O modelo regulador facilitador e as próximas ações	99
6.Conclusão.....	102
7.Súmula dos principais resultados.....	103
PARTE II: MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E DROGAS VEGETAIS INDUSTRIALIZADOS OFICIALIZADOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE NO BRASIL: ANÁLISE DAS LISTAS OFICIAIS	104
1.Introdução.....	104
2.Análise das listas oficiais.....	108
3.Súmula dos principais resultados.....	117
PARTE III: O PAPEL DAS MONOGRAFIAS DE PLANTAS MEDICINAIS NA REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA DA ÁREA	131
1.Introdução.....	131
1.1.As monografias de plantas medicinais.....	131
1.2.A Farmacopéia Brasileira e suas monografias de plantas medicinais	134
1.3.Testes de toxicidade pré-clínica	136
2.Espécies pertencentes às listas oficiais e situação nas coleções de monografias analisadas.....	140
3.Toxicologia pré-clínica e ensaios clínicos nas monografias de plantas medicinais encontradas ...	150
3.1.Análise das informações toxicológicas pré-clínicas e ensaios clínicos presentes nas monografias de plantas medicinais encontradas	171
4.As monografias farmacopéicas de plantas medicinais da Farmacopéia Brasileira e do Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira	176
5.A proposta de monografia de plantas medicinais para o Ministério da Saúde.....	184
6.Súmula dos principais resultados.....	185
PARTE IV: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO PLANTAS MEDICINAIS COM PRODUTOS TERAPÊUTICOS OFICIALIZADOS NO BRASIL	218
1.Introdução.....	218
1.1.1.Ensaio Clínicos	221
1.1.2.Definição e classificação.....	221
1.1.3.Qualidade dos ensaios clínicos.....	223
1.1.4.Ensaio clínicos envolvendo plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos	228
2.A qualidade do relato e a qualidade metodológica dos ensaios clínicos publicados envolvendo produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais	231
2.1.Avaliação do relato	238
2.2.valiação da qualidade metodológica ou avaliação do risco de viés.....	241
3. Ensaio clínicos avaliados e papel na Tomada de Decisões em Saúde.....	244
4.A Pesquisa e o desenvolvimento de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais.....	245
5.Súmula dos principais resultados.....	247
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	265
6.PERSPECTIVAS DE USO	271
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	272
7.ANEXOS	309
ANEXO A: Lista RENISUS 2009	
ANEXO B: Lista SUS (RENAME 2012)	
ANEXO C: Lista ANVISA	
ANEXO D: Lista LMFRS	
ANEXO E: Lista DV	
8.GLOSSÁRIO	342

1. INTRODUÇÃO

Os remédios são os recursos ou expedientes utilizados para curar ou aliviar o desconforto e a enfermidade. Os medicamentos são produtos farmacêuticos tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, e são caracterizados pela sua eficácia e segurança e constância de qualidade, comprovados cientificamente e exigidos por lei. Assim, um preparado caseiro com plantas medicinais pode ser um remédio, mas ainda não é um medicamento (Schenkel, 1996).

As plantas medicinais, os produtos minerais e os produtos animais constituíram, até o século XIX, a base terapêutica medicamentosa disponível para os cuidados de saúde do homem¹. No decorrer dos séculos a medicina passou por profundas transformações, fruto de imenso progresso do conhecimento científico e tecnológico, gerador de um expressivo avanço nas intervenções terapêuticas. Com isso, os remédios derivados de plantas medicinais utilizados na forma bruta ou de extrato vegetal passaram a ser objetos de estudos científicos, incorporando o conhecimento da química e da biologia e contribuindo para o desenvolvimento da farmacologia e da terapêutica moderna.

No início do século XIX, os constituintes ativos dos produtos de origem natural dotados de propriedades medicinais começaram a ser isolados (Sneider, 2005; Schenkel et al., 2010). O reconhecimento de que as propriedades terapêuticas das plantas medicinais estavam relacionadas aos seus constituintes químicos individuais e não a propriedades intangíveis associadas a um componente sobrenatural (Hill, Rang, 2013) foi um marco importante para promoção do avanço científico da química orgânica e das ciências biomédicas, incluindo a farmacologia, e, portanto, para o desenvolvimento e obtenção de fármacos e medicamentos utilizados atualmente na clínica médica.

A primeira substância a ser isolada a partir de plantas medicinais foi a morfina (em 1831), um eficaz analgésico, obtido a partir do ópio, o látex seco da planta *Papaver somniferum* L.. Também foram isoladas a emetina (1887), um antiamebiano, a partir de *Datura spp*, a atropina (1833), um anti-colinérgico, a partir

¹ É importante lembrar a participação de outras importantes substâncias ativas no desenvolvimento e na obtenção de novos fármacos, tanto a partir de bactérias e de fungos, como os antimicrobianos, como também a partir de toxinas e venenos de animais, como alguns anti-hipertensivos (Schenkel et al., 2010).

de *Atropa belladonna* L., a digitoxina (1820s), um glicosídeo cardiotônico, a partir de *Digitalis purpurea* L., e muitos outros (Sneader, 2005). Exemplos atuais de substâncias derivadas de plantas incluem a galantamina, o paclitaxel e a artemisinina (Efferth, Koch, 2011).

Com o desenvolvimento da síntese orgânica, no final do século XIX, as substâncias ativas isoladas a partir de plantas medicinais começaram a ser utilizadas como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos, como os antineoplásicos: vinorelbina e o docetaxel (Schenkel et al., 2010). Além disso, a farmacologia promoveu o entendimento do mecanismo molecular de ação das substâncias ativas isoladas, os fármacos, estabelecendo a idéia de que estas moléculas se ligariam de maneira específica a certos componentes celulares (os sítios de ação) o que resultaria em uma resposta farmacológica no organismo. Somado a este quadro, o avanço da química industrial criaram as condições necessárias para o nascimento da indústria farmacêutica e a fabricação de medicamentos industrializados em larga escala (Hill, Rang, 2013).

No século XX, com a sofisticação das técnicas de síntese, um grande número de novos agentes terapêuticos foi lançado no mercado, fortalecendo o modelo terapêutico convencional baseado no uso de medicamentos industrializados contendo substâncias ativas isoladas (Sneader, 2005). Entretanto, a necessidade de avaliação destes medicamentos, antes que estes chegassem ao mercado, se estabeleceu lentamente ao longo da história da vigilância sanitária na área. Durante muito tempo, a avaliação da qualidade destes produtos era a única exigência dos órgãos reguladores para autorizar a comercialização destes medicamentos.

No decorrer deste longo período de estruturação da regulação sanitária² dos medicamentos quimicamente definidos ocorreram diversos relatos de graves efeitos adversos de medicamentos, e foram estes incidentes que incentivaram o desenvolvimento, nas décadas de 60 e 70, de normas mais rígidas exigindo dos fabricantes destes produtos a comprovação da sua eficácia, segurança e qualidade para autorização da sua produção e comercialização. Estas transformações na regulação sanitária promoveram o desenvolvimento das ferramentas de pesquisa e

² A regulação sanitária pode ser compreendida como o modo de intervenção do Estado para impedir possíveis danos ou riscos à saúde da população. A regulação sanitária atua por meio da regulamentação, controle e fiscalização das relações de produção e consumo de bens e serviços relacionados à saúde (ANVISA, 2013d).

as técnicas necessárias durante toda a cadeia de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de medicamentos com o objetivo de atender às exigências estabelecidas em lei, configurando o modelo de P&D apoiado no tripé: eficácia, segurança e qualidade, que existe nos dias atuais.

A P&D de medicamentos envolve a fase de **Pesquisa**, denominada de Pesquisa Básica e a fase de **Desenvolvimento**, que inclui as fases de Pesquisa Pré-Clínica e Pesquisa Clínica (Figura 1). Na fase de Pesquisa básica ocorre a busca de substâncias farmacológicas ativas que possam interagir com sítios de ação muitas vezes já conhecidos. A caracterização bioquímico-estrutural destas moléculas bioativas, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e estudos farmacológicos e toxicológicos exploratórios são realizados com o objetivo de entender o seu mecanismo de ação e realizar uma avaliação preliminar da segurança. Estas moléculas caracterizadas passam então para a fase de desenvolvimento.

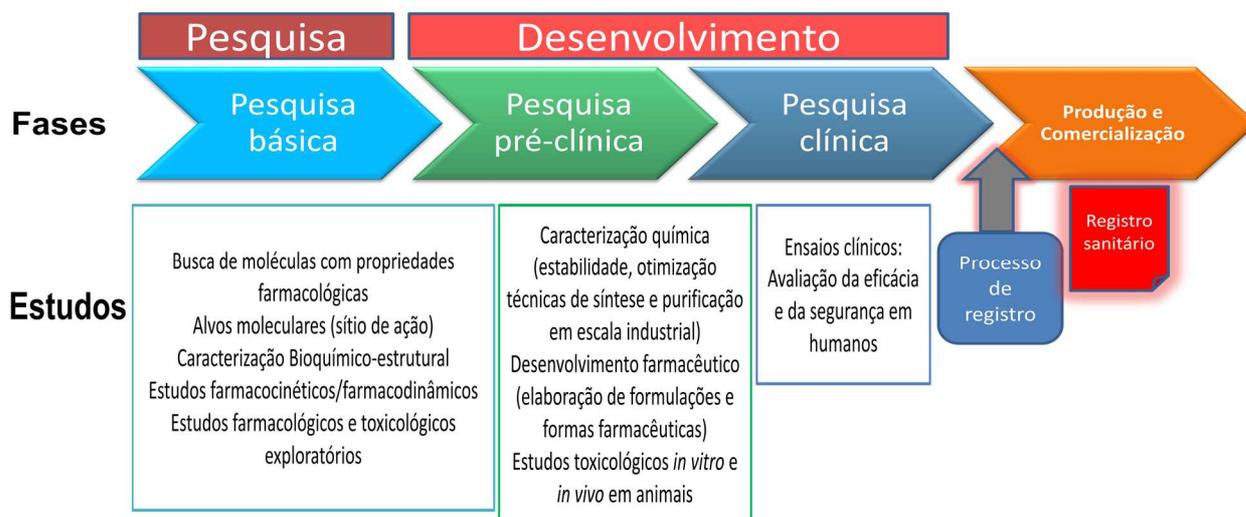


Figura 1. A Pesquisa e Desenvolvimento de medicamentos e o processo de registro sanitário envolvendo medicamentos quimicamente definidos. Alguns estudos realizados nas fases pesquisa básica, pré-clínica e clínica (Fonte: Hill, Rang, 2013).

Na fase de desenvolvimento esta potencial molécula com propriedades farmacológicas é transformada em um produto terapêutico com eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente, e que pode então ser chamado de **medicamento**. Para isso, na fase de Pesquisa Pré-Clínica ocorre a caracterização química da molécula, incluindo estudos de estabilidade, otimização de técnicas de síntese e de purificação em escala industrial. Além disso, ocorre também o desenvolvimento farmacotécnico, no qual são elaboradas formulações contendo a molécula de interesse que poderão ser previamente testadas nos estudos toxicológicos *in vivo* em grandes animais, como macacos e cachorros, antes de serem avaliados em seres humanos na fase de Pesquisa Clínica. Dentre os testes de toxicológicos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* que são exigidos pelas agências reguladoras estão os testes de Toxicidade dose única, Toxicidade doses repetitivas, Genotoxicidade, Carcinogenicidade, Toxicidade reprodutiva, Segurança farmacológica e Toxicocinética (ANVISA, 2010; ICH, 2009).

Após a avaliação segurança da molécula e da formulação, esta última pode ser incorporada a uma forma farmacêutica e então passar a fase de Pesquisa Clínica, no qual ocorre a avaliação da eficácia e da segurança deste produto em seres humanos. Após a exaustiva avaliação científica que comprove que a relação risco/benefício é favorável a sua utilização terapêutica pela população, este produto terapêutico pode ser registrado pela agência reguladora.

Apesar do aumento do número de medicamentos industrializados no mercado e o estabelecimento de políticas públicas na área, a universalização do acesso a estes medicamentos não ocorreu, e a maioria da população dos países em desenvolvimento continua, até os dias atuais, a depender das práticas terapêuticas tradicionais, especialmente o uso de plantas medicinais, nos seus cuidados primários de saúde. Em resposta a este cenário, a OMS tem recomendado iniciativas voltadas à garantia de amplo acesso a assistência médico-farmacêutica, dentre elas a incorporação de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, incluindo os medicamentos fitoterápicos, nos sistemas de saúde (OMS, 1978, OMS, 2002a; OMS, 2011).

Dessa forma, as plantas medicinais apresentam uma importância histórica nas transformações da terapêutica, tanto como fonte de matérias-primas farmacêuticas, e como fonte de substâncias ativas isoladas e utilizadas como

protótipo de fármacos e, mais recentemente, na forma de medicamentos fitoterápicos.

Os medicamentos fitoterápicos são medicamentos alopáticos³, tecnicamente elaborados, obtidos exclusivamente a partir de matéria-prima ativa vegetal à qual são geralmente adicionados excipientes (edulcorantes, diluentes e conservantes), e são então apresentados nas formas farmacêuticas de pomadas, cápsulas, tinturas, comprimidos, dentre outros. Estes medicamentos contêm um conjunto de substâncias ativas e inativas, denominado fitocomplexo, que são originados no metabolismo primário e secundário do vegetal (Brasil, 2010a), sugerindo que a ação farmacológica destes produtos deva-se a interação entre estas diversas substâncias. No entanto, as substâncias responsáveis por seus efeitos farmacológicos ainda não foram identificadas (Calixto, 2000; Schenkel et al., 2010), e dessa forma, o mecanismo de ação destes medicamentos ainda permanece desconhecido.

Os compostos farmacologicamente ativos presentes nas plantas medicinais são, em geral, os metabólitos secundários que são sintetizados com o objetivo de defender e preservar estes estáticos organismos agindo como dissuasórios alimentares (ex. os taninos) e como toxinas (como os alcalóides), e também auxiliando na polinização de muitas plantas (como os flavonóides e os óleos voláteis) (Poser, Mentz, 2010). Devido a potencial toxicidade, as substâncias bioativas isoladas a partir de plantas medicinais devem ter o seu perfil de segurança determinado cientificamente antes de serem utilizadas na forma de produtos terapêuticos oficializados pelo Estado.

Medicamentos são substâncias ou preparações, tecnicamente obtidas ou elaboradas, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.

No caso de medicamentos fitoterápicos a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas medicinais têm o desafio de transformar um material caracterizado pela sua composição química complexa em um produto com constância de composição e propriedades terapêuticas reprodutíveis, e eficácia, segurança e qualidade avaliados cientificamente, como se exige dos demais

³ Medicamentos alopáticos são aqueles produzidos nas indústrias em larga escala, ou em farmácias de manipulação, e seu mecanismo de ação é baseado na produção no organismo do doente de uma reação contrária aos sintomas que ele apresenta, a fim de diminuí-los ou neutralizá-los. Exemplo: antitérmico para febre, analgésico para dor (ANVISA, 2010a).

medicamentos (Schenkel et al., 2010; Hill, Rang, 2013). Diante disso, ainda são observados muitos obstáculos, dentre eles:

- Dificuldade de isolamento e da caracterização bioquímico-funcional das substâncias responsáveis pela ação terapêutica e das substâncias não envolvidas em atividades biológicas, considerando a difícil otimização de metodologias de extração e da análise estrutural (Lapa et al., 2010; Schenkel et al., 2010; OMS, 2011);
- Problema no estudo do mecanismo de ação destas substâncias, considerando que a maioria delas não foi identificada, e o risco potencial de interação química entre estes compostos (Kong et al., 2009; Efferth, Koch, 2011);
- Complexidade na realização de testes farmacológicos/toxicológicos pré-clínicos e clínicos indicadores de eficácia/segurança sem uma padronização de efeito dose-resposta, pois não se conhece a dose real dos princípios ativos e também considerando a possibilidade de interação entre as diversas substâncias presentes nestes produtos e da influência na absorção ou solubilidade das substâncias ativas (Schenkel et al., 2010);
- Grande parte dos ensaios clínicos publicados envolve a avaliação da matéria-prima vegetal ou dos derivados vegetais, e não do produto final (medicamento fitoterápico) objeto de registro;
- As variações dos metabólitos secundários de acordo com fatores ambientais, como a sazonalidade, o ritmo circadiano, a idade da planta, a disponibilidade de nutrientes, o ataque de pragas, entre outros (Gobbo-Neto, Lopes, 2007);
- Identificação de marcadores para cada espécie de planta medicinal, considerando a necessidade de validação de técnicas de controle de qualidade (Li et al., 2008);
- Determinação de marcadores para cada atividade farmacológica, considerando que muitas espécies de plantas medicinais estão relacionadas a várias indicações terapêuticas (SPMB, 2012);
- A necessidade de aperfeiçoamento das técnicas de análise de produtos multi-componentes, como as tecnologias “ômicas” (genômica, proteômica, metabolômica) previamente a sua utilização como ferramentas de

pesquisa e desenvolvimento na área (Frantz, 2006; Kong et al., 2009; Pelkonen et al., 2012);

- Estudo das alterações químicas durante os processos de extração e de desenvolvimento de formas farmacêuticas, considerando a necessidade da utilização destes produtos na forma de medicamento (Sonaglio et al., 2010);
- A contaminação de matéria prima vegetal com metais pesados, agrotóxicos, microorganismos, dentre outros, e mesmo a substituição de uma espécie por outra, ou a adulteração a partir da adição de medicamentos isolados durante produção de medicamentos fitoterápicos, relatados em vários trabalhos (Veiga et al., 2005; Silveira et al., 2008);
- Estudo da domesticação de espécies vegetais (Reis et al., 2010);
- A carência de qualidade metodológica da maioria dos ensaios clínicos publicados (Calixto, 2000; Moher et al., 2002; Bian et al., 2006).

Dessa forma, a quantidade e a qualidade dos dados científicos envolvendo os medicamentos fitoterápicos, utilizados por automedicação ou por prescrição médica, estão longe de ser suficientes para garantir a sua eficácia e a sua segurança (OMS, 2002). A deficiência de dados científicos desde a pesquisa básica repercute na fragilidade da evidência derivada de ensaios clínicos.

Como qualquer medicamento, os medicamentos fitoterápicos são considerados xenobióticos, ou seja, produtos estranhos ao organismo humano e com finalidades terapêuticas. Dessa forma, estes medicamentos podem curar e aliviar os sintomas de doenças, mas podem também ser responsáveis por efeitos adversos⁴ no organismo humano (Lapa et al., 2010). Diante da sua natureza essencial a saúde pública, o medicamento deve ser alvo de extensa regulação sanitária, inclusive o medicamento fitoterápico.

⁴ *Efeito adverso* ou reação adversa é qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade. Devem ser diferenciados do conceito de *evento adverso* que é uma injúria sofrida pelo paciente resultante de erros no uso de medicamentos e que resultam em falha terapêutica, como dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto e outro (Gomes, Reis, 2001).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho foi **analisar criticamente o embasamento técnico-científico utilizado pela agência reguladora para autorizar a produção e comercialização de** produtos terapêuticos industrializados derivados de plantas medicinais no Brasil. Para isso foram traçados os objetivos específicos abaixo descritos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Analisar as normas brasileiras para registro de medicamentos fitoterápicos considerando as principais modificações que ocorreram no controle sanitário destes produtos desde a publicação da primeira norma, e a comparação com as exigências para o registro de medicamentos quimicamente definidos, considerando principalmente as exigências técnico-científicas para a comprovação da eficácia e da segurança destes produtos;
- 2.2.2. Analisar as listas oficiais de plantas medicinais com produtos terapêuticos derivados na forma de medicamentos fitoterápicos simples ou drogas vegetais industrializados, ou com potencial de uso terapêutico nestas formas, considerando a nomenclatura botânica utilizada, os tipos de produtos utilizados e as indicações terapêuticas relacionadas, conforme descritos nestes documentos;
- 2.2.3. Analisar o conteúdo das coleções de monografias de plantas medicinais (Comissão E, Expansão da Comissão E e monografias da OMS) pertencentes à lista de referências bibliográficas (que é utilizada como uma das opções para obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos), através do levantamento dos estudos toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos presentes nestes documentos, envolvendo as 152 espécies de plantas medicinais com produtos terapêuticos oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil.

- 2.2.4. Avaliar a presença de monografias das 152 espécies com produtos terapêuticos derivados oficializados na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) (Brasil/FB, 2010) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (Brasil/ FFFB, 2011).
- 2.2.5. Avaliar o relato e a qualidade metodológica dos ensaios clínicos envolvendo 41 espécies de plantas medicinais com produtos terapêuticos derivados oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil.

De acordo com os objetivos específicos a apresentação deste trabalho foi dividida em quatro partes com os respectivos títulos:

PARTE I: A regulação sanitária brasileira de produtos terapêuticos industrializados derivados de plantas medicinais.

PARTE II: Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais industrializados oficializados pelo ministério da saúde no brasil: análise das listas oficiais

PARTE III: O papel das monografias de plantas medicinais na regulamentação sanitária da área

PARTE IV: Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos envolvendo plantas medicinais com produtos terapêuticos oficializados no brasil

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. PRODUTOS TERAPÊUTICOS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS

As plantas medicinais são todas as espécies vegetais, cultivadas ou não, utilizadas com propósitos terapêuticos (Brasil, 2010 a). Existem diversos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais que se diferenciam pelo processamento tecnológico farmacêutico empregado na sua preparação (Carvalho, 2011). São eles:

1. **Fitoterápicos** que englobam todos os produtos terapêuticos obtidos a partir de plantas medicinais, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa (Brasil, 2008c) e que envolvem pouco, ou nenhum processamento tecnológico:
 - Medicamentos fitoterápicos industrializados
 - Drogas vegetais industrializadas
 - Medicamentos fitoterápicos manipulados
 - Remédios caseiros de origem vegetal
2. **Medicamentos contendo Fitofármacos** que são substâncias isoladas com atividade farmacológica relacionada, obtidas exclusivamente a partir de matérias-primas vegetais. Envolvem elevado processamento tecnológico nas suas etapas de pesquisa e desenvolvimento. Alguns exemplos são: artemisina, atropina, colchicina, escopolamina, pilocarpina, reserpina e vimblastina (Sneader, 2005; Schenkel et al., 2010).

As plantas medicinais podem ser utilizadas na forma fresca (*in natura*), quando coletadas no momento do uso, ou secas, quando são submetidas ao processo de secagem. As plantas medicinais utilizadas na medicina tradicional e popular são os **remédios caseiros de origem vegetal**, também definidos como as preparações caseiras de plantas medicinais, de uso extemporâneo (uso imediato), e que não exigem técnicas especializadas para manipulação e administração. São consumidos na forma de chás, alcoolaturas, xaropes, garrafadas, compressas, banhos, e em determinadas culturas também estão associadas a diversos rituais de cura. Esta forma de uso terapêutico de plantas medicinais não é regulamentada.

Quando a planta medicinal, ou suas partes, são rasuradas, trituradas ou pulverizadas, estabilizadas ou não, elas são denominadas **drogas vegetais**⁵ (Brasil, 2010 a). O **derivado vegetal** é o produto da extração da planta medicinal *in natura* ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudado e outros. Ao conjunto de todos os produtos utilizados no início no processo de fabricação dos medicamentos fitoterápicos, que são a planta medicinal *in natura*, a droga vegetal e o derivado vegetal, se dá o nome de **matéria-prima vegetal** (Brasil, 2010 a; Carvalho, 2011).

Os **medicamentos fitoterápicos** são os medicamentos cujos princípios ativos são a droga vegetal ou o derivado vegetal aos quais podem ser adicionados excipientes e são apresentados em formas farmacêuticas como cápsulas e comprimidos. Os medicamentos fitoterápicos podem ser **manipulados** ou **industrializados**, conforme a legislação brasileira. Podem ainda ser destinados a uso humano ou veterinário, sendo aqueles para uso humano regulamentados pela ANVISA e aqueles para uso veterinário regulamentados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Apenas os medicamentos fitoterápicos industrializados para uso humano são registrados na ANVISA, e atualmente regulamentados através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 14/10 (Brasil, 2010 a). Estes produtos podem ser comercializados em farmácias⁶ e drogarias⁷. Além disso, os medicamentos fitoterápicos podem ser simples, quando apresentam uma única espécie vegetal como ativo, e composto quando apresentam duas ou mais espécies. O **marcador** é o composto ou classe de compostos químicos (ex.: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, e outros) presentes na matéria prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, o qual é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal, dos produtos intermediários e do medicamento fitoterápico.

⁵ O termo droga se refere a toda substância ou matéria-prima que tenha a finalidade medicamentosa ou sanitária (Brasil, 1973; Carvalho, 2011).

⁶ Farmácia é o estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais (prescritas por profissionais habilitados) e oficinais (formulação consta nas Farmacopéias e outros documentos oficiais), de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica. Precisam de farmacêutico responsável e de autorização de funcionamento (Brasil, 1973).

⁷ Drogeria é o estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais, e necessita de farmacêutico responsável e autorização para funcionamento (Brasil, 1973).

É importante comentar que a denominação utilizada para os medicamentos derivados de plantas medicinais foi modificada ao longo das diferentes normas, chegando ao termo atualmente empregado: *medicamento fitoterápico*. Outros termos como *fitoterápicos* e *produtos fitoterápicos* já foram utilizados para referir-se a estes produtos. Estas alterações serão descritas na Parte I deste trabalho.

As **drogas vegetais industrializadas** são drogas vegetais apresentadas na forma final ao consumidor para serem utilizadas na preparação caseira de infusões, decocções e macerações, com indicações terapêuticas padronizadas. Esta nova classe de produtos terapêuticos regulamentado com exigências menos rígidas que os medicamentos fitoterápicos foi criada pela ANVISA em 2010 como uma tentativa de fortalecer o mercado de fitoterápicos no país e de estabelecer certo controle ao **comércio de plantas medicinais** que ocorria de forma irregular em diversos estabelecimentos, como casas de produtos naturais, ervanarias⁸ e feiras livres, e não apresentavam garantia da sua qualidade, colocando em risco a saúde do usuário (Carvalho, 2011).

A produção e comércio das drogas vegetais industrializadas são regulamentados através da RDC10/10 (Brasil, 2010 b) que contém uma lista de 66 espécies vegetais que são oficializadas para serem disponibilizadas na forma de droga vegetal industrializada, e devem seguir as Boas Práticas de Fabricação específicas, publicada recentemente (RDC13/13) (Brasil, 2013 f). Estes produtos terapêuticos podem ser comercializados em farmácias e drogarias, e são encontrados na forma de sachês individuais ou embalagens maiores (Carvalho, 2011), mas não podem ser apresentados em formas farmacêuticas como cápsulas e comprimidos.

Recentemente, a ANVISA criou outra nova classe de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, os Produtos Tradicionais Fitoterápicos, que poderão ser comercializados na forma de drogas vegetais industrializadas ou medicamentos fitoterápicos com segurança comprovada pela tradição do uso. No entanto, os regulamentos de registro e notificação ainda estão sendo elaborados (ANVISA, 2013g).

⁸ Ervanaria é o estabelecimento que realiza dispensação de plantas medicinais, e não precisa de profissional farmacêutico e nem autorização para o funcionamento. As plantas comercializadas não podem conter indicações terapêuticas (Brasil, 1973).

Muitos medicamentos contendo **fitofármacos**, ou seja, substâncias ativas isoladas a partir de plantas medicinais, são utilizados atualmente na clínica médica para o tratamento de diversas doenças. Um exemplo de fitofármaco é a vincristina um antitumoral isolado a partir da espécie *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. Os medicamentos contendo fitofármacos como substâncias ativas isoladas seguem as mesmas regras de registro desta classe de medicamentos regulamentados pelas normas RDC 136/03 e RDC20/13 para medicamento novo (Brasil, 2003 a; Brasil, 2013a), RDC17/07 para medicamento similar (Brasil, 2007a) e RDC16/07 para medicamentos genéricos (Brasil, 2007b).

Além dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, outros tipos de produtos podem ser obtidos a partir de espécies vegetais, como os **insumos**, os **cosméticos** e os **alimentos** os quais possuem regulamentação própria. Os **insumos** farmacêuticos são as drogas ou matérias-primas aditivas ou complementares de qualquer natureza, destinada ao emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes, e dessa forma representam o início da cadeia produtiva. Os insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal são regulamentados pela RDC 14/13 (Brasil, 2013b). Os cosméticos⁹ são regulamentados pelas normas RDC211/05 e RDC343/05 (Brasil, 2005 a;b).

O registro de **alimentos** novos é regulamentado pela norma RDC16/99 (Brasil, 1999d), e os alimentos funcionais possuem normas específicas: RDC18/99 e RDC19/99 (Brasil, 1999 b;c). As plantas comercializadas na forma de **chá** são regulamentadas como alimento, e dessa forma, não são permitidas alegações terapêuticas ou medicamentosas no rótulo deste produto. O chá é o produto alimentício 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, podendo ser adicionados de aroma e ou especiaria para conferir aroma e ou sabor. Estes produtos estão dispensados da obrigatoriedade de registro na ANVISA (RDC278/05) (Brasil, 2005c), e sua produção e comercialização seguem, incluindo o controle da sua qualidade, as normas gerais definidas para alimentos, e também os

⁹ Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (Brasil, 2005 a).

regulamentos específicos para café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis (RDC277/05) (Brasil, 2005d).

Não são todas as espécies vegetais, nem qualquer parte da planta, que podem ser comercializadas na forma de chás. As espécies vegetais e as partes do vegetal permitidas estão estabelecidas na Resolução RDC nº 267, de 22 de setembro de 2005 que aprova o "Regulamento Técnico de Espécies Vegetais para o Preparo de Chás (Brasil, 2005e) e também na RDC nº 219, de 22 de dezembro de 2006 (Brasil, 2006). São elas: *Bromelia ananas*, *Malpighia glabra*, *Prunus domestica*, *Rubus spp*, *Ananas sativus*, *Musa sinensis*, *Musa paradisiaca*, *Musa sapientum*, *Vanilla aromatica*, *Beta vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Cymbopogon citratus*, *Ribes nigrum*, *Prunus serotina*, *Camellia sinensis*, *Cichorium intybus*, *Daucus carota*, *Prunus armeniaca*, *Melissa officinalis*, *Ilex paraguariensis*, *Pimpinella anisum*, *Foeniculum vulgare*, *Ribes rubrum*, *Paullinia cupana*, *Hibiscus sabdariffa*, *Mentha piperita*, *Mentha arvensis*, *Jasminum officinale*, *Citrus aurantium*, *Citrus limmonia*, *Pyrus malus*, *Carica papaya*, *Mangifera indica*, *Passiflora quadrangularis*, *Passiflora edulis*, *Passiflora alata*, *Passiflora edulis*, *Pyrus cydonia*, *Cydonia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Pirus communis*, *Prunus persica*, *Stenocalyx michelii*, *Citrus reticulata*, *Vitis vinifera*, *Peumus boldus*, *Baccharis genistelloides*, *Cichorium intybus*, *Stevia rebaudiana*, *Rosa canina*, *Citrus reticulata*, *Tamarindus indica*. Estas plantas que podem ser comercializadas como alimentos são disponibilizadas na forma de sachês individuais ou embalagens maiores (Carvalho, 2011), como as drogas vegetais industrializadas, entretanto, a diferença é que as plantas medicinais comercializadas na forma de chá não podem ter indicações terapêuticas nas suas embalagens enquanto para as drogas vegetais industrializadas são admitidas indicações terapêuticas padronizadas.

Cada produto derivado de planta medicinal acima mencionado, tanto para uso terapêutico como para outros fins, possui características peculiares desde a fabricação e a comercialização até a indicação de uso, cuja diferenciação está diretamente relacionada à efetividade das ações de controle sanitário. Dessa forma, a organização das informações disponíveis quanto aos requisitos técnicos exigidos para a regulação sanitária destes diferentes produtos farmacêuticos contribuiria para uma análise panorâmica do processo de normatização e para o esclarecimento do

seu papel na avaliação dos potenciais riscos e benefícios nas suas diferentes formas de utilização.

3.2. A CONSTITUIÇÃO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL: DA PLANTA MEDICINAL AO MEDICAMENTO

O Brasil, até o século XIX, era um país essencialmente rural, com amplo uso da flora medicinal, tanto da nativa quanto da introduzida (Lorenzi, Matos, 2008). A publicação e oficialização da primeira edição da Farmacopéia Brasileira (FB), em 1929, elaborada por Rodolfo Albino Dias da Silva, contendo mais de 280 espécies de plantas nacionais e estrangeiras, com dados botânicos e testes de qualidade para algumas plantas, ainda reflete a manutenção das características da terapêutica da época, na qual os recursos terapêuticos eram constituídos predominantemente por plantas e extrativos vegetais (Schenkel et al., 2010).

No final da década de 1920 e o início da década de 1930, ocorreu um aprimoramento, nos países com capacitação industrial e científica mais avançada no setor químico-farmacêutico, das técnicas de produção sintética de substâncias utilizadas na formulação de medicamentos, o que direcionou as práticas terapêuticas oficiais dos séculos seguintes, baseadas na utilização de substâncias quimicamente definidas. Nesta fase as empresas de produção de medicamentos dos países industrializados transformaram-se em indústrias de alta tecnologia, quadro este intensificado durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945).

Em 1931, foram publicadas as normas que marcaram o início, na área de medicamentos, da Vigilância Sanitária no Brasil: o Decreto-Lei nº 19606/31 (Brasil, 1931 a) e o Decreto-Lei nº 20377/31 (Brasil, 1931b) tratavam da regulamentação do exercício da profissão farmacêutica e do seu exercício no país, acompanhando o período de nítido desenvolvimento da indústria farmacêutica brasileira.

O decreto 19606 ao tratar do exercício da profissão, esclarece que é de competência do profissional farmacêutico o comércio de plantas medicinais para fins terapêuticos e a manipulação de medicamentos ou remédios (conforme traz a própria descrição da norma) magistrais, galênicos e das especialidades farmacêuticas. Tratava também das regras de funcionamento da indústria farmacêutica, incluindo o procedimento para autorização de produção e comércio dos produtos, estabelecendo as regras de *licença*, o que atualmente é denominado

de *registro*. De acordo com a norma, a indústria farmacêutica é o estabelecimento responsável pela manipulação e o fabrico dos agentes medicamentosos de qualquer espécie, químicos, galênicos, biológicos, dentre outros, e que poderiam ser classificados em dois tipos: os *produtos oficiais* podiam ser preparados e vendidos pela farmácia e laboratório farmacêuticos independentemente de licença da autoridade sanitária, e as *especialidades farmacêuticas*, uma nova classe de produtos inédita na legislação, definidas como as fórmulas farmacêuticas invariáveis em denominação especial, para serem dadas ao comércio em embalagem original, as quais precisariam de licença antes da produção e da comercialização.

O requerimento de licença das especialidades farmacêuticas deveria conter dados da fórmula, do processo de caracterização e dosagem dos agentes terapêuticos novos presentes, da respectiva literatura, da denominação comercial, e os testes que a autoridade sanitária julgar necessários (Brasil, 1931a). Entretanto, sem definir claramente o que seriam tais produtos, e representando um momento de transição entre a época da manipulação das fórmulas magistrais e a tendência do uso majoritário das especialidades farmacêuticas (medicamentos industrializados), os preceitos fixados na norma confundiram o setor e jamais foram cumpridos (Costa, Rozenfeld, 2000; Marques, Petrovick, 2010).

O Decreto 20377 na tentativa de complementar o decreto 19606, estabelece no seu artigo 127 que os medicamentos [produtos] oficiais só estariam sujeitos a licenciamento, quando modificados em sua composição e vendidos sob denominação diversa das constantes na farmacopéia (Marques, Petrovick, 2010), e quando trata das plantas medicinais considera alguns quesitos relativos à qualidade do material, preocupando-se com a contaminação durante o acondicionamento e com a adulteração, como mostra o seu artigo 76:

Art. 76. As plantas vendidas sob classificação botânica falsa, bem como as desprovidas de ação terapêutica e entregues ao consumo com o mesmo nome vulgar de outras terapeuticamente ativas, serão apreendidas e inutilizadas, sendo os infratores punidos com o disposto neste regulamento quanto a substâncias, corpos ou produtos alterados ou falsificados (Brasil, 1931b).

Além disso, no seu artigo 107 complementa os dados para requerimento de licença do decreto 19606 para as especialidades farmacêuticas, incluindo detalhes da fórmula do produto como o uso de termos técnicos para referir-se às drogas, o

uso do sistema métrico decimal para se referir às doses, a justificativa do emprego dos componentes, a descrição do modo de preparar e usar e das indicações terapêuticas (Brasil, 1931b).

Como muitas plantas medicinais estavam presentes na Farmacopéia de 1929, os produtos officinais delas derivados eram produzidos e comercializados sem nenhuma exigência da dose do constituinte ativo, nem da qualidade, ou critérios de segurança e eficácia, pois estes produtos eram isentos de licença. Além disso, a falta de fiscalização do governo quanto ao cumprimento da norma que vigorou até 1973, quando foi revogada pela Lei nº 5.991/73 (Brasil, 1973), corroborava na permanência no mercado de medicamentos fraudulentos, e também não incentiva o desenvolvimento de indústrias farmacêuticas nacionais.

A descrição de Costa (2001) complementa esta questão:

A análise dessa legislação [de 1931] revela uma concepção jurídica do medicamento como remédio, sem referências a contra-indicações e efeitos adversos e sob concepção de controle de corte burocrático-cartorial e grande margem de discricionariedade (Costa, 2001).

No Brasil, até a década de 1940, as indústrias farmacêuticas acompanharam o crescimento internacional da área, produzindo uma linha própria de produtos com qualidade similar a dos demais, centrando a maioria da produção de medicamentos nos remédios de origem vegetal. Entretanto, pouco se investia na realização de pesquisas envolvendo substâncias medicamentosas ou mesmo matérias-primas químicas.

Durante a Segunda Guerra Mundial (1939 a 1945), época do governo Getúlio Vargas, as indústrias químico-farmacêuticas dos países com industrialização avançada, voltaram-se para a descoberta de novos produtos direcionados para as necessidades da guerra, promovendo mudanças que marcaram toda a evolução do setor. As indústrias européias se enfraqueceram, enquanto as indústrias americanas de medicamentos se expandiram, instalando unidades em países com menor capacidade industrial, como o Brasil, e acabaram incorporando algumas empresas nacionais, ou mesmo levando à falência grande parte delas.

Este período marcou o início da fase de estagnação tecnológica da indústria farmacêutica brasileira que a partir deste momento se resumia em uma indústria baseada na reprodução de tecnologia e cópia de fórmulas, sem capacidade para

executar atividades de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Como resultado, a pesquisa científica na área de plantas medicinais se distanciava da aplicação industrial dos seus resultados, repercutindo até os dias atuais (Fernandes, 2004).

Nesta fase, a prática terapêutica medicamentosa, no Brasil, baseada no uso quase exclusivo de plantas medicinais e seus extrativos começou a ser gradativamente substituída por medicamentos quimicamente definidos a partir deles ou seus derivados sintéticos. Apesar da substituição nas farmácias dos remédios vegetais pelos medicamentos quimicamente definidos, a maioria da população não teve acesso a este recurso terapêutico, e continuou a depender do uso de plantas medicinais, e outras práticas terapêuticas tradicionais não regulamentadas para seus cuidados primários de saúde.

Na década de 30, os eventos toxicológicos de origem medicamentosa que causaram a morte de muitas pessoas, ocorridos após ingestão do xarope de sulfanilamida contendo o solvente tóxico dietilenoglicol chamaram a atenção dos países quanto aos critérios de segurança destes produtos, resultando na elaboração de várias normas de controle sanitário. Como resultado, a FDA no ano de 1938 publicou o *Food Drug and Cosmetic Act* que exigia a comprovação de segurança do uso destes produtos. Entretanto as ferramentas de pesquisa e as técnicas necessárias para executar esta exigência ainda precisavam ser elaboradas.

Após a Segunda Guerra Mundial, com a expansão das ciências biológicas e o surgimento de diversos medicamentos, foi estimulado o desenvolvimento de novas ferramentas e técnicas regulatórias com a finalidade de avaliar a segurança destes produtos, quando foram aprimorados os testes de toxicidade envolvendo animais, a pesquisa clínica e as análises estatísticas dos resultados. Este fase marcou o surgimento da Ciência Regulatória¹⁰ (Patel e Miller, 2012; Hill, Rang, 2013).

No Brasil, algumas normas tentaram regular os aspectos da segurança dos produtos, como o Decreto nº 20.397/46 (Brasil, 1946) e a Lei nº 2312 de 1954 (Brasil, 1954). O Decreto nº 20.397/46 aprovou o regulamento da indústria farmacêutica no Brasil, mas apesar da preocupação com a toxicidade dos produtos, o seu objetivo principal foi legalizar as atividades e regulamentar a concorrência.

¹⁰ Ciência regulatória é a ciência do desenvolvimento de novas ferramentas, normas e abordagens para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho dos produtos regulamentados (FDA, 2010).

Esta norma tentou esclarecer a definição de produto oficial, confusa desde a publicação dos decretos de 1931, e seguiu as mesmas regras de isenção para licença, como descrito nos seus artigos 90, 91 e 92:

“Produto oficial é todo aquele de conservação boa e relativamente longa, de fórmula e preparação fixas, inscritas na Farmacopéia Brasileira, em outra Farmacopéia ou em formulários admitidos pela Comissão de Revisão da Farmacopéia... as drogas e produtos químicos constantes da Farmacopéia Brasileira ou de outros Códigos de Farmacopéia poderão ser preparados e vendidos pelos estabelecimentos autorizados, independentemente de licença especial” (Brasil, 1946).

Entretanto a norma confundiu ainda mais a definição quando considerou, sem maiores detalhes, algumas substâncias que podiam ser *equiparadas ao produto oficial* mediante análise pelos órgãos responsáveis.

A Lei nº 2312 de 1954 tratou das normas gerais sobre defesa e proteção da saúde, sem trazer dessa forma, definições específicas sobre pedidos de licença de medicamentos, que seriam objeto de regulamentação de outras normas complementares (Brasil, 1954).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) as décadas de 60 e 70 foram marcadas pelos relatos de graves efeitos adversos de medicamentos quimicamente definidos (OMS, 1968; 2008), entretanto um desastre internacional marcou a história da vigilância sanitária de medicamentos: o desastre da talidomida. A talidomida era um medicamento indicado para aliviar os enjoos durante a gravidez e foi associado a graves malformações nos membros de mais de 10.000 crianças em 46 países no início da década de 60. A partir deste desastre, a comprovação da eficácia terapêutica em seres humanos, através de ensaios clínicos controlados, começou a ser exigida pelas agências regulatórias, pioneiramente pela FDA nos EUA, a partir do ano de 1962, através da *Ementa Kefauver–Harris*, repercutindo no desenvolvimento do arcabouço regulatório sanitário de medicamentos em todo o mundo (Patel e Miller, 2012) e promovendo o constante aprimoramento na pesquisa clínica envolvendo medicamentos (Friedman, 2010).

A OMS, através de várias resoluções, publicadas desde 1962 (por exemplo, a resolução WHA15.41), orientou este processo estimulando a revisão das legislações sanitárias dos países membros para o estabelecimento de testes padronizados farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos antes da entrada dos medicamentos no mercado (OMS, 2010).

Como resultado, nas décadas de 60 e 70 o sistema regulatório de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos se estruturou em todo o mundo, quando foram elaboradas muitas leis, regulamentos e guias para avaliação da relação risco/benefício dos novos produtos terapêuticos. No Brasil, foram publicadas duas leis bastante relevantes para o processo de regulamentação de produtos de interesse a saúde, e ainda hoje são os instrumentos legais que permitem que a ANVISA exerça sua função no controle sanitário destes produtos, são elas: a Lei nº5991 de 17/12/1973 (Brasil, 1973) e a Lei nº6360 de 23/09/1976 (Brasil, 1976).

A **Lei nº 5991 de 17/12/1973**, é regulamentada pelo Decreto nº 74.170/1974 (Brasil, 1974) e dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Na análise do seu texto original, este instrumento jurídico reconhece o conceito de medicamento *como produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico*, adequando o controle sanitário do comércio destes produtos aos padrões internacionais. Além deste aspecto, a norma também faz referência à dispensação de plantas medicinais que deveria ser *“privativa de farmácias e ervanarias, observados o acondicionamento adequado e a classificação botânica”*¹¹ (grifo nosso), artigo 7, como ainda permanece na norma atualizada. As farmácias e as drogarias, sem mencionar as ervanarias, deveriam possuir responsável técnico farmacêutico (artigo 15), o que desqualificava este último estabelecimento, considerando-o como não farmacêutico, o que permanece até os dias atuais. Ao fim, revoga os Decretos anteriores nºs 19.606 e 20.377 de 1931.

A **Lei nº6360 de 23/09/1976** (Brasil, 1976) que é regulamentada pelo Decreto nº79.094/1977 (Brasil, 1977) e dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e é chamada Lei da Vigilância Sanitária. Esta norma trouxe extenso conjunto de regras que normatizam as operações industriais referentes a medicamentos e outros produtos de interesse a saúde. Suely Rozenfeld descreve bem o seu papel:

A lei consagrou a Vigilância como atividade permanente, fundamentada no controle de qualidade e atribuiu ao produtor a responsabilidade de informar sobre as reações adversas aos medicamentos (Costa e Rozenfeld, 2000).

¹¹ O correto neste caso seria o termo identificação botânica (Marques e Petrovick, 2010).

Além disso, a norma estabelece um conjunto de regras para obtenção de registro (no lugar da licença) que passa a ser definido como a *inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem.* O registro de medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos é considerado mais rigoroso comparado aos de outros produtos, devido à própria característica de produto de interesse a saúde, tornando obrigatória a partir de agora, além de outros requisitos descritos no artigo 16, a comprovação científica da sua eficácia, segurança e qualidade para sua aprovação. Entretanto, ao dispor sobre o registro de medicamentos, a Lei não individualiza os fitoterápicos, deixando assim de esclarecer o seu caráter, se medicamentoso ou não, o que abre a possibilidade de regulamentar os produtos derivados de plantas medicinais, como produtos terapêuticos ou também como alimentos.

Adicionalmente, o artigo 23 da Lei nº 6360 tornava isentos de registro, vários produtos e ainda não exigia apresentação de relatório técnico para análise, incluindo aqueles cujas fórmulas estavam descritas nas farmacopéias, conforme o trecho abaixo:

Art. 23. Estão isentos de registro:

I - os produtos cujas fórmulas estejam inscritas na Farmacopéia Brasileira, no codex ou nos formulários aceitos pelo Ministério da Saúde;

II - os preparados homeopáticos constituídos por simples associações de tinturas ou por incorporação a substâncias sólidas;

III - os solutos concentrados que sirvam para a obtenção extemporânea de preparações farmacêuticas e industriais, considerados produtos officinais;

IV - os produtos equiparados aos officinais, cujas fórmulas não se achem inscritas na Farmacopéia ou nos formulários, mas sejam aprovados e autorizados pelo Ministério da Saúde (Brasil, 1976).

Dessa forma, as preparações de plantas medicinais constantes nas quatro primeiras edições da FB (Brasil/FB1, 1929; Brasil/FB2, 1959; Brasil/FB3, 1976; Brasil/FB4, 1999 a 2005) poderiam ser produzidas e comercializadas sem a necessidade de registro até 2003, quando o artigo 23 da Lei 6360/76 foi revogado. Durante todo este período, de isenção de registro e da ausência de um adequado controle sanitário, manteve-se um desestímulo à P&D tecnológico de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, officinais ou não, desdobrando-se no

baixo nível de qualidade destes produtos, e também na insuficiência dos dados de eficácia, segurança e qualidade, fundamentais para dar suporte a sua utilização terapêutica.

Várias atualizações nestas Leis aconteceram desde a sua publicação, entretanto, até o momento nenhuma menção ao registro de medicamentos fitoterápicos ocorreu, permanecendo a lacuna que alimenta a polêmica quanto seu papel medicamentoso ou não-medicamentoso.

Com o avanço da globalização da economia e a aumento do número de medicamentos que chega ao mercado internacional, tornou-se explícita a divergência dos requisitos técnicos exigidos para o registro de medicamentos entre os países. A urgente necessidade de racionalizar e harmonizar a regulamentação sanitária de medicamentos foi impulsionada por preocupações sobre o aumento dos custos dos cuidados de saúde, sobre o crescente custo de P&D e da necessidade de atender a expectativa do público quanto ao acesso mais rápido a novos tratamentos eficazes.

O processo de Harmonização das normas reguladoras foi iniciado pela Comunidade Européia (CE), na década de 1980, quando a CE (atual União Européia) se transformou em um mercado único de produtos farmacêuticos. O sucesso alcançado na Europa demonstrou que a harmonização era viável. Ao mesmo tempo, houve discussões bilaterais entre a Europa, o Japão e os EUA sobre possibilidades de harmonização. No entanto, foi na Conferência da OMS de Autoridades Regulatórias de Medicamentos (ICDRA), em Paris, em 1989, que os planos específicos para a ação começaram a se materializar. Logo em seguida, em uma reunião em abril de 1990, foi organizada a primeira Conferência Internacional para Harmonização (ICH)¹², na qual ficaram acordados que os temas escolhidos para a harmonização seriam divididos em Qualidade, Segurança e Eficácia para refletir os três critérios que são a base para a aprovação do registro para medicamentos novos (ICH, 2013).

A finalidade do processo de harmonização é garantir que medicamentos de qualidade, eficazes e seguros sejam registrados de forma mais eficiente e custo-eficaz, prevenindo duplicação de ensaios clínicos e minimizando o uso de animais

¹² ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ; Sítio eletrônico: <http://www.ich.org/>

experimentais. Após trinta anos de atividade, a atenção ICH é dirigida para estender os benefícios da harmonização para além das regiões da ICH (ICH, 2013).

3.3. BASES DA REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Além dos relatos dos graves efeitos adversos a medicamentos quimicamente definidos, as décadas de 60 e 70, de acordo com relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1968; OMS, 2008a) também foram marcadas pela dificuldade de acesso à assistência médica farmacêutica pela maioria da população dos países em desenvolvimento, considerando que 80% destas pessoas ainda dependiam de plantas medicinais e outros remédios tradicionais nos cuidados primários de saúde. Em resposta a este cenário, a OMS tem recomendado iniciativas voltadas à garantia de amplo acesso e maior segurança no uso de recursos farmacoterapêuticos.

Neste sentido, as resoluções da Conferência Internacional de Cuidados Primários de Saúde de Alma-Ata (URSS) em 1978 reforçaram a importância dos cuidados primários na manutenção da saúde da população, descreveram quais são seus elementos essenciais, e recomendaram, além de outras ações, que os remédios tradicionais com eficiência comprovada fossem incorporados ao sistema de saúde como medicamentos essenciais (OMS/UNICEF, 1979). A seguir o trecho do Relatório da Conferência (Figura 2), descrevendo a questão dos medicamentos essenciais e propondo estratégias para alcançar, a baixo custo, o constante suprimento: produção local, importação e incorporação de remédios tradicionais.

A Conferência,

Reconhecendo que os cuidados primários de saúde requerem um constante suprimento de medicamentos essenciais; que a provisão de medicamentos representa significativa parcela das despesas do setor da saúde; e que a progressiva extensão dos cuidados primários de saúde, de modo a assegurar a eventual cobertura nacional, acarreta grande incremento na provisão de medicamentos,

RECOMENDA que os governos formulem políticas e normas nacionais de importação, produção local, venda e distribuição de drogas e produtos biológicos de modo a assegurar, ao mais baixo custo possível, a disponibilidade de medicamentos essenciais nos diferentes níveis dos cuidados primários de saúde; que adotem providências específicas para prevenir a excessiva utilização de medicamentos; que incorporem remédios tradicionais de eficiência comprovada; e que estabeleçam eficientes sistemas de administração e suprimento.

Figura 2. Trecho do relatório da Conferência Internacional de Cuidados Primários de Saúde, em Alma-Ata, 1978. (OMS/UNICEF, 1979).

Nos anos seguintes, algumas Conferências Internacionais (Tokyo, 1986; Paris, 1989) abordaram a questão da exploração comercial das preparações de plantas utilizadas tradicionalmente, na forma de medicamentos de venda livre e sob prescrição, e a OMS apontou em documento os elementos básicos de regulamentação para registros destes produtos. As pautas definidas pela OMS foram apresentadas na sexta Conferência Internacional celebrada em Ottawa, no ano de 1991, e resultaram na elaboração de diretrizes (“*guidelines*”) para orientar as pesquisas sobre a avaliação da eficácia, da segurança e da qualidade de plantas medicinais e de seus produtos derivados (OMS, 1998; 2000).

No Brasil, várias normas foram elaboradas para regulamentação e fiscalização dos medicamentos fitoterápicos, dentre elas: a Portaria SVS nº22 de 1967 (Brasil, 1967), a Portaria SVS nº 6 de 1995 (Brasil, 1995), a RDC nº17 de 2000 (Brasil, 2000), a RDC nº 48 de 2004 (Brasil, 2004) e a regulamentação em vigor que define os aspectos essenciais do registro de medicamentos fitoterápicos, a RDC nº14, publicada em 5 de abril de 2010 (Brasil, 2010 a).

De acordo com a ANVISA, os medicamentos fitoterápicos se igualam, quanto às exigências técnicas para obtenção de registro, aos medicamentos quimicamente definidos (ANVISA, 2010 b; Perfeito, 2012). A Parte I deste trabalho descreve a trajetória histórica deste corpo normativo analisando as transformações nos critérios exigidos para comprovação da eficácia e da segurança destes medicamentos ocorridas desde a publicação da primeira norma até a legislação vigente.

3.4. POLÍTICA DE MEDICAMENTOS

No contexto das condições de saúde pública que marcaram as décadas de 60 e 70, após a Assembléia Mundial da Saúde de 1975, a OMS vem recomendando a elaboração de políticas nacionais de medicamentos pelos países membros (OMS, 1988; 2001) de forma que todas as prioridades relacionadas ao setor farmacêutico pudessem ser definidas e as estratégias para alcançá-las, identificadas (OMS, 2003).

O Estado possui um papel central neste sentido com uma missão de “Promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos a vigilância sanitária (ANVISA,

2013a), presente na Constituição Federal Brasileira de 1988, que assegura que a saúde é um dever do Estado e um direito do cidadão.

A formulação de uma Política Nacional de Medicamentos é fundamental para que o Estado cumpra este seu dever. No Brasil, isso ocorreu através da Portaria 3.916 de 30 de outubro de 1998, com o propósito de “garantir a necessária **segurança, eficácia e qualidade** dos medicamentos, a promoção do **uso racional** e o **acesso** da população àqueles considerados essenciais” (BRASIL, 1998; 2001; OMS, 2003). O uso racional de medicamentos ocorre quando os pacientes têm acesso ao medicamento de que necessitam, nas doses corretas, pelo período de tempo adequado ao tratamento e ao menor custo possível para si e para a comunidade (Marin et al., 2003). O acesso envolve disponibilidade e capacidade de aquisição de medicamentos essenciais (OMS, 2003), e estes medicamentos envolvem aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de saúde de uma população, e são selecionados considerando as evidências de eficácia e segurança alicerçadas em ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cegos, e, além disso, bem executados (OMS, 2002a). Várias são as ações direcionadas para o alcance deste propósito:

- Seleção de Relação de Medicamentos Essenciais
- Promoção do Uso Racional de Medicamentos
- Regulamentação Sanitária de Medicamentos
- Reorientação da Assistência Farmacêutica
- Pesquisa: Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- Promoção da Produção de Medicamentos
- Garantia da Segurança, Eficácia e Qualidade dos Medicamentos
- Desenvolvimento e Capacitação de Recursos Humanos

A Política Nacional de Medicamentos, aprovada em 1998, em sua diretriz, “Desenvolvimento Científico e Tecnológico”, prevê a continuidade e expansão do apoio a pesquisas para o aproveitamento do potencial terapêutico da flora e fauna nacionais, enfatizando a certificação de suas propriedades medicamentosas. Em consequência, no ano de 2006 foram implantadas duas políticas na área, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) (Portaria nº 971/2006) (Brasil, 2006d) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

(PNPMF) (Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006) (Brasil, 2006a), associadas à Política Nacional de Medicamentos (Brasil, 1998) com os objetivos gerais de “Garantir à população brasileira 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” (Brasil, 2006 a) e “**Incorporar e implementar as Práticas Integrativas e Complementares no SUS**, na perspectiva da prevenção de agravos e da promoção e recuperação da saúde, com ênfase na atenção básica, voltada para o cuidado continuado, humanizado e integral em saúde” (Brasil, 2006d).

Dentre os objetivos específicos destas duas políticas estão incluídos a construção do marco regulatório para produção, distribuição e uso de plantas medicinais e de fitoterápicos, a elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais (RENAPLAN) e da Relação Nacional de Fitoterápicos (RENAFITO) para serem utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS), incentiva à pesquisa dos critérios de eficácia, segurança e qualidade dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais e outras práticas complementares (Brasil, 2006 a e d).

Em 2009, as ações decorrentes dessas Políticas, foram manifestadas no Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Portaria Interministerial nº 2960, de 9 de dezembro de 2008) (Brasil, 2008 c; 2009a) que apresenta como um dos seus objetivos inserir as plantas medicinais, e os medicamentos fitoterápicos e os serviços relacionados à Fitoterapia no SUS, com segurança, eficácia e qualidade.

4. MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi realizado através de uma pesquisa qualitativa, exploratória elaborada a partir de uma pesquisa bibliográfica e documental.

Gil (2008), discorrendo sobre as bases conceituais para o desenvolvimento de pesquisas nos diferentes campos das ciências humanas e sociais, diz:

As pesquisas exploratórias têm como principal finalidade desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e idéias, tendo em vista a formulação de problemas mais precisos ou hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores ... são desenvolvidas com o objetivo de proporcionar visão geral, de tipo aproximativo, acerca de determinado fato. Este tipo de pesquisa é realizado especialmente quando o tema escolhido é pouco explorado e torna-se difícil sobre ele formular hipóteses precisas e operacionalizáveis (Gil, 2008, p.27).

Considerando os procedimentos técnicos, dois tipos de abordagens foram escolhidos: a pesquisa bibliográfica e a pesquisa documental. A pesquisa bibliográfica é elaborada a partir de material já publicado, constituído principalmente de livros, artigos de periódicos, e a pesquisa documental é elaborada a partir de materiais que não receberam tratamento analítico (Silva, 2005). A diferença entre estes dois tipos de pesquisa é descrita abaixo:

A pesquisa documental assemelha-se muito à pesquisa bibliográfica. A única diferença entre ambas está na natureza das fontes. Enquanto a pesquisa bibliográfica se utiliza fundamentalmente das contribuições dos diversos autores sobre determinado assunto, a pesquisa documental vale-se de materiais que não receberam ainda um tratamento analítico, ou que ainda podem ser reelaborados de acordo com os objetivos da pesquisa (Gil, 2008, p.51).

4.1. A ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA BRASILEIRA PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Todas as leis, resoluções, decretos e portarias publicados no Brasil, que abrangessem os critérios de eficácia, segurança e qualidade relacionadas à regulamentação dos medicamentos quimicamente definidos, dos medicamentos fitoterápicos e das drogas vegetais industrializados, foram organizados em um quadro (Quadro 1) e incluídos na análise. A busca do texto integral dos documentos

jurídicos nos sítios eletrônicos do Ministério da Saúde¹³, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁴ e do Diário Oficial da União¹⁵.

A análise considerou principalmente os requisitos técnicos exigidos para comprovação da eficácia e da segurança dos produtos terapêuticos objeto de regulamentação da norma, e envolveu as seguintes etapas:

- Análise comparativa das normas já publicadas que tratam das regras para registro de medicamentos fitoterápicos (Portaria 22/67, Portaria 6/95, RDC17/00, RDC48/04 e RDC14/10).
- Análise das Listas de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado (LMFRS) já publicadas (RDC17/00, RE89/04 e IN5/08)
- Análise das Listas de Referências Bibliográficas já publicadas (RDC17/00, RE88/04, IN5/10)
- Comparação dos estudos toxicológicos pré-clínicos presentes nas normas que tratam dos testes necessários para obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos (Resolução 1/88, Portaria 116/96 e RE90/04)
- Comparação dos estudos toxicológicos pré-clínicos exigidos para registro de medicamentos fitoterápicos na norma vigente (RE90/04) com os testes toxicológicos presentes no Guia de estudos não clínicos de segurança para medicamentos quimicamente definidos (ANVISA, 2010).

Além disso, com o objetivo de confirmar o padrão regulador facilitador na área, foi analisada a presença das espécies da LMFRS e das espécies da Lista de drogas vegetais industrializadas (DV) nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira (1ª a 4ª edições). A busca foi realizada utilizando os binômios em latim das espécies vegetais conforme constam nestas listas.

¹³ Sítio eletrônico: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/>

¹⁴ Sítio eletrônico: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>

¹⁵ Sítio eletrônico: <http://portal.in.gov.br/>

Quadro 1. Documentos jurídicos na área de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais presentes na legislação brasileira.

CATEGORIA	DOCUMENTOS JURÍDICOS *	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS
Medicamentos fitoterápicos	Portaria SNFMMF nº 22/1967	Estabeleceu normas para o emprego de preparações fitoterápicas
Medicamentos e plantas medicinais	Lei nº 5991/1973 e Decreto nº 74170/1974	Controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos e outros produtos
Medicamentos	Lei nº 6360/1976 e Decreto nº 79094/1977	Dispõem sobre as normas gerais de vigilância sanitária incluindo o registro de medicamentos, não individualizando os fitoterápicos, deixando assim de esclarecer o seu caráter, se medicamentoso ou não
Medicamentos	Resolução 1/88	Traz a descrição completa de testes pré-clínicos e clínicos para produtos de interesse à saúde para uso em seres humanos
Medicamentos fitoterápicos	Portaria SVS nº 6/1995	Normatizou o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária
Medicamentos fitoterápicos	Portaria nº 116/1996	Apresentava as primeiras normas para estudo de toxicidade de produtos fitoterápicos, dando suporte para a Portaria SVS nº 6/1995
Medicamentos fitoterápicos	RDC nº17/2000	Normatizou o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária
Medicamentos	RDC136/2003	Dispõe sobre o registro de medicamento novo
Medicamentos fitoterápicos	RDC nº 48/2004	Determinou os aspectos essenciais do registro
Medicamentos fitoterápicos	RE nº 88/2004	Lista de referências bibliográficas para avaliação da segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos
Medicamentos fitoterápicos	RE nº 89/2004	Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado
Medicamentos fitoterápicos	RE nº 90/2004	Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos
Medicamentos fitoterápicos	RE nº 91/2004	Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos
Medicamentos fitoterápicos	IN nº 05/2008	Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado
Fitoterápicos e plantas medicinais	Portaria nº 971/2006	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
Fitoterápicos e plantas medicinais	Decreto nº 5813/2006	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
Medicamentos fitoterápicos	RDC nº14/2010	Regulamentação em vigor que define os aspectos essenciais do registro de medicamentos fitoterápicos
Medicamentos fitoterápicos	IN nº 05/2010	Lista de referências bibliográficas para avaliação da segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos
Medicamentos	RDC nº 17/2010	Boas Práticas de Fabricação de medicamentos incluindo os fitoterápicos
Drogas vegetais industrializadas	RDC 10/2010	Notificação de drogas vegetais industrializadas

*Em negrito as normas vigentes. Legenda: SNFMMF – Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia; SVS – Secretaria de Vigilância Sanitária; RDC – Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA; RE – Resolução Específica; IN – Instrução Normativa.

4.2. ANÁLISE DAS LISTAS OFICIAIS DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS INDUSTRIALIZADOS, DE DROGAS VEGETAIS INDUSTRIALIZADAS E DE PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL DE USO

4.2.1. Espécies de plantas medicinais objeto de estudo

Para a definição do grupo de plantas medicinais objeto de estudo foi realizada uma pesquisa documental da legislação sanitária brasileira e outros documentos oficiais relacionados à área de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais a partir da qual foram incluídas todas as listas de plantas medicinais com indicações terapêuticas, ou espécies com potencial de uso terapêutico, oficializadas pelo Ministério da Saúde. A pesquisa foi realizada nos sítios eletrônicos do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Diário Oficial da União. Foram selecionados 4 documentos oficiais: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2012 (RENAME) (Brasil, 2012 a); a Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN nº 5 de 2008) (Brasil, 2008 a), a Relação Nacional de Plantas de Interesse ao SUS (RENISUS) (Brasil, 2009c) e a Lista de drogas vegetais industrializadas (anexo I da RDC nº 10 de 2010) (Brasil, 2010b).

Além disso, foi utilizada uma lista contendo 76 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados simples registrados na ANVISA, publicada na Revista Brasileira de Farmacognosia no ano de 2008 pelo grupo pertencente à Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos e Homeopáticos da Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA (GMEFH/GGMED/ANVISA) (Carvalho et al., 2008). Esta lista também foi denominada de oficial.

As listas de espécies de plantas medicinais foram denominadas da seguinte forma:

1. **ANVISA**: lista de 76 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos simples derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008)
2. **DV**: lista de 66 espécies de plantas medicinais comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b)
3. **LMFRS**: lista de 36 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de registro simplificado (LMFRS) (IN5/08) (Brasil, 2008 a)

4. **SUS**: lista de 12 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados com uso terapêutico oficializado no SUS, presente na RENAME (Brasil, 2012a)
5. **RENISUS**: lista de 86 espécies de plantas medicinais com potencial de uso como medicamentos fitoterápicos no SUS, a RENISUS (Brasil, 2009c).

Todas as espécies vegetais presentes nestas listas foram incluídas. A primeira etapa foi a verificação da nomenclatura botânica de todas as espécies de plantas medicinais. Em seguida foi realizada a busca das informações presentes nas listas oficiais envolvendo os tipos de produtos e as indicações terapêuticas relacionadas.

A lista oficial da RENISUS, a lista oficial de medicamentos fitoterápicos da RENAME (SUS), a lista denominada “ANVISA”, a LMFRS e a lista DV estão presentes nos anexos A, B, C, D e E deste manuscrito, respectivamente.

4.2.2. Verificação da nomenclatura botânica

A nomenclatura botânica é orientada por regras internacionais e revisada em reuniões da Sessão de Nomenclatura dos sucessivos Congressos Internacionais de Botânica. O Código Internacional válido desde 2012 é o Código de Melbourne, também chamado Código Internacional de Nomenclatura de algas, fungos e plantas (ICN, sigla em inglês) (McNeill et al., 2012), o qual trouxe poucas mudanças com a relação ao Código de Viena, publicado em 2005. Dentre os princípios da nomenclatura botânica podem-se citar a prioridade de publicação e os nomes científicos de grupos taxonômicos regidos em latim. As regras básicas indicam que os nomes científicos de espécies botânicas devem incluir o binômio em latim contendo o Gênero e o epíteto específico, que geralmente se refere as características morfológicas, ecológicas ou químicas da espécie, e esse binômio é acompanhado do nome da autoridade que originalmente descreveu a planta. De acordo com o Código, o nome considerado correto é aquele que foi publicado primeiro de acordo com o princípio da prioridade e da conservação (Scipione, 2009; Octavio et al., 2013).

A grafia dos nomes das espécies botânicas, os nomes considerados aceitos (ou corretos) e seus respectivos sinônimos botânicos foram verificados na base de

dados Tropicos®¹⁶. Esta base de dados foi elaborada pelo *Missouri Botanical Garden* (Tropicos, 2013), e é considerada a maior base de dados botânicos do mundo, contendo mais de 1,2 milhões de nomes publicados. Uma característica desta base é, além de organizar a nomenclatura botânica de acordo com o Código Internacional de nomenclatura botânica vigente, a base traz a avaliação dos nomes científicos das espécies de plantas medicinais, classificando-os como “aceitos” (o primeiro nome publicado para se referir a determinada espécie) ou como nomes “sinônimos” (nomes alternativos aos nomes aceitos) ou como nomes utilizados de forma inadequada ou ainda como nomes ainda “não resolvidos” para serem classificados como aceitos ou como sinônimos.

Na época da realização do trabalho não havia um regulamento que tratasse da Denominação Comum Brasileira (DCB) para plantas medicinais. Recentemente foi publicada a RDC 64 de 28 de dezembro de 2012 (Brasil, 2012d) que trata deste tópico e que também foi elaborada a partir do Tropicos®. Entretanto, ainda não foram contempladas todas as 152 espécies de plantas medicinais com produtos terapêuticos derivados oficializados no Brasil.

Os nomes populares das plantas medicinais foram consultados no livro de Plantas Medicinais do Brasil do Instituto Plantarum (Lorenzi, Mattos; 2008), ou nas monografias de plantas medicinais da OMS (OMS, 1999; 2002b; 2007a; 2009). O objetivo na descrição dos nomes populares não foi eleger o nome mais utilizado, mas buscar uma informação que também aparece em algumas listas oficiais. Os nomes populares das plantas medicinais utilizados no Brasil variam de região para região no país, e muitas vezes os mesmos nomes populares são utilizados para descrever diferentes espécies vegetais.

4.2.3. Busca das informações presentes nas listas oficiais

Foram coletadas informações sobre as características das preparações da planta medicinal e as indicações terapêuticas oficializadas.

¹⁶ Sítio eletrônico: <http://www.tropicos.org/>

4.3. ANÁLISE DAS COLEÇÕES DE MONOGRAFIAS DE PLANTAS MEDICINAIS

4.3.1. Coleções de monografias de plantas medicinais analisadas

Os documentos foram selecionados a partir das Listas de referências bibliográficas presentes na norma RDC88/04 e na norma vigente IN5/10 utilizada como uma das opções para comprovação da eficácia e da segurança para fins de registro. Todos os documentos analisados fazem parte do Grupo A destas listas e as referências deste grupo são consideradas como de boa qualidade de acordo com a agência reguladora. A seguir os documentos analisados os quais também estão descritos no Quadro 2:

- ***WHO Monographs on Selected Medicinal Plants***
Volume 1, 1999 (OMS, 1999).
Volume 2, 2002 (OMS, 2002b)
Volume 3, 2007 (OMS, 2007a).
Volume 4, 2009 (OMS, 2009).
- ***The Complete German Commission E Monographs*** (ABC, 1999).
- ***Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs*** (ABC, 2000).

4.3.2. Busca de monografias de plantas medicinais envolvendo as espécies vegetais com produtos terapêuticos derivados oficializados pelo Ministério da Saúde

Na análise destes documentos foi avaliada a existência de monografias de plantas medicinais envolvendo as 152 espécies com produtos terapêuticos oficializados (Quadro 16). A busca foi realizada utilizando o nome da planta (binômio) em latim presente nas listas oficiais e quando estes nomes eram aqueles classificados como “sinônimos” pelo Tropicos®, os nomes classificados como “aceitos” para se referir àquela espécie vegetal foram também utilizados na busca. Os nomes científicos presentes nas listas oficiais e que eram nomes “não resolvidos” de acordo com Tropicos® mesmo assim foram utilizados na busca após a verificação da escrita correta, por não haver alternativa.

4.3.3. Levantamento das informações toxicológicas pré-clínicas e dos ensaios clínicos presentes nas monografias de plantas medicinais encontradas

Dentre as monografias encontradas foram coletados os dados dos ensaios clínicos e as seguintes informações toxicológicas pré-clínicas básicas para cada planta medicinal: toxicidade em dose única (TDU), DL₅₀, toxicidade em doses repetitivas (TDR), genotoxicidade/mutagenicidade (GT/MT), carcinogenicidade (CG) e toxicidade reprodutiva (TR). Não foram identificadas outras informações toxicológicas relevantes nos documentos. As informações pré-clínicas e clínicas foram coletadas de acordo com os critérios abaixo:

- Produtos analisados nos testes deveriam ser fitoterápicos simples (contendo somente uma espécie vegetal)
- Não foram coletadas informações de testes envolvendo fitoterápicos associados a vitaminas e minerais ou testes envolvendo substâncias ativas isoladas a partir das plantas medicinais
- Ensaio clínico não controlado não foram considerados.

Além disso, com o objetivo de reunir o maior número de informações sobre cada espécie vegetal, foram consultadas informações sobre a família, nome farmacopéico, nomes populares, distribuição geográfica, partes da planta utilizadas, indicações terapêuticas, constituintes químicos e formas de doseamento, características químicas específicas, formas farmacêuticas utilizadas, indicações terapêuticas e doses recomendadas. Todas as informações sobre cada espécie de planta medicinal foram organizadas em tabela individuais.

4.3.4. Análise das informações toxicológicas pré-clínicas e ensaios clínicos presentes nas monografias de plantas medicinais encontradas

Após a coleta, os dados dos estudos foram analisados quanto à descrição do produto avaliado considerando a detalhamento das informações do local de coleta da planta, a identificação, o tipo de solvente utilizado na preparação, a descrição qualitativa e quantitativa dos constituintes do produto, a padronização baseada em marcadores químicos. Quanto aos ensaios clínicos, também foram analisadas a descrição do desenho e do método empregado na sua realização. A presença destas informações na descrição dos estudos incluídos nestes documentos é

necessária para a avaliação da qualidade da evidência científica dos resultados destes estudos, e conseqüentemente é fundamental para dar suporte a regulação sanitária adequada da área.

4.4. ANÁLISE DAS MONOGRAFIAS FARMACOPÉICAS DE PLANTAS MEDICINAIS

4.4.1. Busca de monografias farmacopéicas envolvendo as espécies vegetais com produtos terapêuticos derivados oficializados pelo Ministério da Saúde

Também foi analisada a existência de monografias farmacopéicas envolvendo as 152 plantas medicinais com produtos terapêuticos derivados oficializados no Brasil na 5ª edição da Farmacopéia Brasileira (Brasil/FB, 2010) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (Brasil/FFFB, 2011). A FB e o FFFB são descritos no Quadro 2. A busca foi realizada utilizando o binômio em latim da planta conforme descrito na secção anterior.

Quadro 2. Descrição das coleções de monografias de plantas medicinais avaliadas ¹⁷

Coleção de Monografias	Mantenedor	Descrição	Objetivo do documento	Referências e acesso às informações
The Complete German Commission E Monographs	American Botanical Council	Na elaboração das monografias, a Comissão E avalia as informações fornecidas pelos fabricantes dos preparados à base de plantas, mas também realiza busca ativa de informações científicas em dados bibliográficos de forma independentemente	Servir como fonte de informação dos estudos para as indústrias que desejassem submeter pedidos de registro de medicamentos fitoterápicos	Ano de publicação: 1999 Disponível em formato eletrônico Acesso livre devido à filiação paga como membro da organização. (ABC, 1999)
Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs	American Botanical Council	Revisão, tradução e ampliação das monografias da Comissão E, com algumas modificações	Fornecer informações sobre os benefícios e os riscos do uso de medicamentos fitoterápicos disponíveis no mercado norte americano	Ano de publicação: 2000 Disponível em formato eletrônico ³⁹ Acesso livre devido à filiação paga como membro da organização (ABC, 2000)
WHO monographs selected medicinal plants Volume 1	Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)	As 28 monografias foram elaboradas a partir de uma revisão de estudos da literatura científica entre 1975 a 1995 das drogas vegetais mais utilizadas nos países pertencentes à OMS	Promover o intercâmbio de informações e servir como modelo para elaboração das monografias de cada país membro	Publicado em 1999 (OMS, 1999)
WHO monographs selected medicinal plants Volume 2	Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)	Ampliação do volume 1, contendo mais 30 monografias	Mesmo que o anterior	Publicado em 2002 (OMS, 2002b)
WHO monographs selected medicinal plants Volume 3	Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)	Ampliação do volume anterior, contendo mais 31 monografias adicionadas	Mesmo que o anterior	Publicado em 2007 ⁴ (OMS, 2007 a)
WHO monographs selected medicinal plants Volume 4	Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)	Ampliação do volume anterior, contendo mais 28 monografias adicionadas	Mesmo que o anterior	Publicado em 2009 (OMS, 2009)
Farmacopéia Brasileira	ANVISA	As monografias são diversas, encontrando-se monografias de drogas vegetais, material médico-hospitalar, substâncias ou princípios ativos empregadas na produção de medicamentos e formas farmacêuticas derivadas destes.	Estabelecer os requisitos de qualidade que os medicamentos devem obrigatoriamente obedecer	Publicado em 2010 (Brasil/FB, 2010)
Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira	ANVISA	Constituído de: 47 monografias de drogas vegetais para infusos e decoctos, 17 de tinturas, uma de xarope, cinco de géis, cinco de pomadas, uma de sabonete, duas de cremes, quatro de bases farmacêuticas e uma de solução conservante, totalizando 56 espécies diferentes de plantas medicinais	Dar suporte às práticas de manipulação e dispensação de fitoterápicos nos Programas de Fitoterapia no SUS.	Publicado em 2011 (Brasil/FFF, 2011)

¹⁷ Adaptado de (Turolla, Nascimento, 2006; Veiga Junior, Mello, 2008).

4.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS PUBLICADOS

Tipo de estudo: Estudo de revisão com metodologia sistemática de busca, seleção e avaliação da qualidade dos artigos de ensaios clínicos conforme descrição abaixo.

As espécies de plantas medicinais selecionadas para a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos que as envolvem foram as 12 espécies da lista SUS, 21 espécies da LMFRS e outras oito espécies de plantas medicinais pertencentes às listas ANVISA, RENISUS e DV.

4.5.1. Levantamento bibliográfico – Estratégia de busca

A fim de obter uma amostra representativa dos ensaios clínicos publicados envolvendo cada uma das espécies de plantas medicinais avaliadas, foi elaborada uma estratégia de busca para a realização do levantamento bibliográfico nas bases de dados MedLine/PubMed e Cochrane Library/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), importantes bases de dados na área da saúde. Em ambas as bases foi utilizado o nome (binômio) em latim da planta conforme Quadro 3. A busca bibliográfica foi realizada em agosto de 2012.

A PubMed®¹⁸ é uma base de dados desenvolvida e mantida pelo NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), pertencente à Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (*National Library of Medicine's, NLM*) localizada no *National Institute of Health (NIH)*. A PubMed® compreende mais de 22 milhões de citações na área biomédica a partir da base de dados MEDLINE®¹⁹, seu principal componente, e também inúmeros artigos de revista de ciências biológicas e livros *on line*. Além da ferramenta de busca simples, a base de dados também apresenta a opção de busca avançada, e esta última foi escolhida para o levantamento bibliográfico realizado neste trabalho, pois facilitou o desenvolvimento da estratégia de busca.

O Portal da Cochrane na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)²⁰ está conformado pelo conjunto de bases de dados da Cochrane Library, pelo conjunto da base de

¹⁸ Sítio eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

¹⁹ A MEDLINE é uma base de dados da NLM que contém 19 milhões de referências de artigos científicos na área da saúde (Fonte: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>).

²⁰ Sítio eletrônico: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Todas as informações sobre o Portal foram obtidas através de consulta no seu sítio eletrônico.

dados da Biblioteca Cochrane Plus produzida pela Rede Cochrane Ibero-Americana, que inclui conteúdos em espanhol e pela base de dados de Resumos de Revisões Sistemáticas da Cochrane traduzidos para o português, produzida pelo Centro Cochrane do Brasil. Cada conjunto de bases de dados pode ser pesquisado separadamente, através de uma interface trilingue (português, espanhol e inglês) adaptada e desenvolvida pela Bireme, ou através da meta-pesquisa simples do Portal Cochrane na BVS.

A Cochrane Library é uma coleção de fontes de informação de boa evidência em atenção à saúde. Inclui a base de dados de Revisões Sistemáticas Cochrane, em texto completo em inglês, a base de dados de ensaios clínicos denominada Registro Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL), além das bases de avaliação econômica de intervenções em saúde, de avaliação de tecnologias de saúde e resumos estruturados de outras revisões sistemáticas. A base de dados Registro Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL) contém citações de ensaios controlados identificados por colaboradores que revisam a literatura científica mundial criando uma fonte de provisão de dados para as revisões sistemáticas. A BVS disponibiliza a versão completa da Cochrane Library e foi a partir deste Portal Cochrane BVS que foi realizada a pesquisa do número de artigos de ensaios clínicos publicados presentes na base de dados CENTRAL, envolvendo as diferentes espécies de plantas medicinais listadas na Quadro 3.

O desenvolvimento das estratégias de busca para cada base de dados envolveu a análise das palavras *clinical trial* e *clinical trials* e seu significado dentro dos termos indexados nesta base e dos campos específicos presentes na busca avançada e finalmente a combinação das buscas para compor a estratégia de busca final para cada caso. A busca foi realizada sem restrição de data e considerando os artigos publicados em inglês e português. A estratégia de busca na base de dados PubMed incluiu o nome da planta (binômio) em latim (title/abstract) and ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials"[All Fields]). Através do tipo de pesquisa meta-pesquisa simples única opção disponível no Portal Cochrane na BVS foi realizada a busca utilizando somente o nome da planta em latim para cada espécie. Não foram utilizados limites de data e idioma.

Quadro 3. Nomenclatura botânica das espécies de plantas medicinais utilizadas na busca dos ensaios clínicos e presença nas listas oficiais.

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais
1	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	ANVISA/DV/LFRS
2	<i>Allium sativum</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS
3	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. = <i>Aloe barbadensis</i> Mill*	ANVISA/LFRS/RENISUS/SUS
4	<i>Alpinia speciosa</i> (Blume) D. Dietr. * = <i>Etingera elatior</i> (Jack) R.M.Sm.	RENISUS
5	<i>Artemisia absinthium</i> L.	RENISUS
6	<i>Arctium lappa</i> L.	DV
7	<i>Arnica montana</i> L.	ANVISA/DV/LFRS
8	<i>Atropa belladonna</i> L.	ANVISA
9	<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr.	ANVISA
10	<i>Calendula officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS
11	<i>Capsicum annum</i> L.	ANVISA
12	<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	RENISUS
13	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	ANVISA/LFRS
14	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.* = <i>Actaea racemosa</i> L.	ANVISA/LFRS
15	<i>Citrus aurantium</i> L.	DV
16	<i>Copaifera</i> spp	RENISUS
17	<i>Cordia verbenacea</i> D.C.* = <i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	ANVISA/DV/RENISUS
18	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.* = <i>Crataegus curvisepala</i> Lindm.	ANVISA
19	<i>Curcuma longa</i> L.	DV/RENISUS
20	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	DV
21	<i>Cynara scolymus</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS
22	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	ANVISA/LFRS
23	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	ANVISA
24	<i>Fumaria officinalis</i> L.	ANVISA
25	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	ANVISA/RENISUS/SUS
26	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	ANVISA/DV/LFRS
27	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meisn.	ANVISA/DV/RENISUS/SUS
28	<i>Matricaria recutita</i> L.* = <i>Matricaria chamomilla</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS
29	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek = <i>Maytenus officinalis</i> Mabb	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS
30	<i>Melissa officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LFRS
31	<i>Mentha x piperita</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS
32	<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS
33	<i>Passiflora incarnata</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS
34	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	ANVISA/DV/LFRS
35	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	ANVISA/SUS
36	<i>Salix alba</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS
37	<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi	ANVISA/DV/RENISUS/SUS
38	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS
39	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	ANVISA/DV/RENISUS/SUS
40	<i>Valeriana officinalis</i> L.	ANVISA/LFRS
41	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS

Legenda: * = sinônimo botânico. RENISUS: espécies vegetais que apresentam potencial de gerar produtos de interesse ao SUS (RENISUS) (Brasil, 2009c); DV: espécies que podem ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b); ANVISA: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados simples registrados na ANVISA segundo Carvalho (et al., 2008); LMFRRS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN5/08) (Brasil, 2008 a); SUS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (RENAME 2012) (Brasil, 2012 a).

4.5.2. Seleção dos artigos dos ensaios clínicos

Os artigos encontrados através da estratégia de busca, para cada espécie vegetal, foram selecionados através da análise do título e do resumo considerando os seguintes critérios de inclusão:

- Tipo de estudo: estudo experimental sob a forma de ensaio clínico;
- Tipo de intervenção: medicamento fitoterápico simples ou planta medicinal simples, ou seja, produtos terapêuticos elaborados a partir de uma única espécie de planta medicinal;
- Trabalhos publicados no idioma inglês ou português.

A seleção dos artigos foi realizada inicialmente através do título e do resumo do artigo, e caso os dados disponíveis nestes campos não sejam suficientes o texto integral do artigo foi analisado. Depois de selecionados todos os artigos foram obtidos em texto completo para avaliação individual do relato e da qualidade metodológica. Os artigos não disponíveis para acesso gratuito foram requisitados através do serviço de comutação da Biblioteca de Ciências Biomédicas da Fiocruz. Os dados com os números dos artigos para cada espécie vegetal obtidos das bases de dados, selecionados e avaliados foram então organizadas em planilhas.

O próximo passo antes do processo de avaliação foi a coleta de informações de cada artigo selecionado.

4.5.3. Coleta e análise dos dados dos ensaios clínicos

Para cada artigo incluído foram coletadas as informações gerais bem como as informações necessárias para a avaliação do relato e da qualidade metodológica dos ensaios clínicos. Durante a coleta das informações alguns artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de seleção. A coleta foi realizada através de uma ficha de coleta que continha itens relacionados ao produto terapêutico avaliado, aos participantes, aos grupos de estudos, a análise dos desfechos, ao desenho e método do estudo e ao objetivo e conclusão descritos.

A ficha de coleta foi elaborada a partir dos documentos abaixo:

- O documento da OMS que dispõe sobre as “Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos” (OMS, 2008b).

- A ficha de coleta de informações para aplicação da ferramenta Cochrane (Higgins, Green, 2011).
- Lista de verificação grupo CONSORT para ensaios clínicos envolvendo preparações de plantas medicinais (Gagnier et al., 2006).

4.5.4. Avaliação da qualidade dos estudos clínicos: relato e risco de viés dos resultados

Como o conceito de qualidade de ensaios clínicos envolve desde o desenho, a execução, a análise até o relato, a avaliação da qualidade dos estudos clínicos neste trabalho foi realizada de duas formas: avaliação do relato nas publicações e avaliação do risco de viés dos resultados destes estudos, considerando o seu desenho e os seus métodos de execução, denominado também neste trabalho de avaliação da qualidade metodológica.

A avaliação do **relato** dos ensaios clínicos foi realizada utilizando uma lista de verificação que contém 17 itens, elaborada a partir da lista de verificação proposta pelo grupo CONSORT (Gagnier et al., 2006), contendo a descrição para avaliação do relato adequado para cada item considerado (Quadro 4). O relato dos itens foi examinado em todas as seções dos artigos (título, resumo, introdução, material e método, resultados e discussão).

O instrumento utilizado na avaliação do **risco de viés dos resultados** (ou da qualidade metodológica) dos ensaios clínicos foi elaborado a partir da ferramenta da Colaboração do Grupo Cochrane (Higgins et al., 2011) que analisa a validade dos estudos através da avaliação do risco de viés na inclusão destes estudos em revisões sistemáticas. Dessa forma, os ensaios clínicos terapêuticos exploratórios e confirmatórios que são objeto de análise desta ferramenta.

Diante da heterogeneidade do grupo de artigos incluídos, considerando os diferentes tipos de desfechos clínicos, diferentes métodos de análise para estes desfechos e diferentes indicações terapêuticas para cada espécie de planta medicinal, e a conseqüente complexidade na avaliação do viés de abandono e no viés de relato, foi decidido que analisaríamos inicialmente para este trabalho os vieses de seleção, desempenho e mensuração, associados ao processo de randomização e de mascaramento dos ensaios.

Vários estudos vêm demonstrando que abordagens inadequadas na geração de sequência de randomização e do mascaramento dos participantes, dos cuidadores e dos avaliadores dos desfechos, estão associadas com resultados tendenciosos dos efeitos de intervenções (Schulz et al., 1995; Moher et al., 1998; Pildal et al., 2007; Pannucci, Wilkins, 2011).

O instrumento utilizado (Quadro 5) descreve os critérios para julgamento do risco de viés dos resultados dos ensaios clínicos envolvendo cada domínio analisado. O método de geração da sequência de randomização foi considerado adequado, ou seja, como “baixo risco de viés”, caso fosse descrito o uso de tabelas de números randômicos, uso de computador para gerar os números aleatórios, arremesso de moedas e de dados e baralho de cartas. A descrição errada do método ou descrição como “não randomizado” foram considerados como “alto risco de viés”. Quando o método de randomização não é descrito ou quando não é mencionada a realização de randomização, o estudo foi classificado como “risco de viés não claro” devido à falta de informações suficientes para classificar o viés em alto ou baixo.

O método de mascaramento considerado correto é aquele que descreve o mascaramento dos participantes, dos cuidadores e dos assessores dos desfechos, as técnicas para a manutenção do mascaramento e a avaliação final do sucesso do mascaramento. Estes estudos foram classificados como “baixo risco de viés”. Os estudos que descreveram o estudo como não mascarados (“*open label*”), ou não descreveram corretamente o método de mascaramento foram classificados como “alto risco de viés”, e os estudos que não mencionaram a realização de mascaramento foram classificados como “risco de viés não claro”. A classificação final do risco de viés para cada estudo clínico foi realizada reunindo as classificações individuais de risco de viés dentro de cada domínio, segundo a regra descrita no Quadro 6. Os estudos clínicos com “alto risco de viés” foram denominados de baixa qualidade metodológica, e os estudos com “baixo risco de viés”, de boa qualidade metodológica.

Quadro 4. Ficha de verificação contendo 17 itens, utilizada como instrumento para avaliação do relato.

Nº	Itens	Crítérios para relato adequado
1	Nome da planta medicinal	Nome em latim
2	Parte da Planta	Raiz, folha, casca, flores, partes aéreas, sementes, outros
3	Coleta do material (local/data)	Descrição do local da coleta e hora da coleta
5	Identificação do material	Método de autenticação do material, exsicata
5	Descrição dos constituintes	Descrição de algum método de análise dos metabólitos, primários e secundários
6	Padronização	Descrição da padronização do produto intervenção relacionada a determinado marcador
7	Dose/posologia	Descrição da dose do produto e formas de utilização
8	Teste de controle de qualidade	Descrição de pelo menos um teste de controle de qualidade: agrotóxicos, metais pesados, microorganismos, e outros.
9	Número total de participantes	Número de participantes distribuídos entre os grupos tratamento e controle
10	Crítérios de elegibilidade: inclusão	Descrição das características gerais dos participantes do estudo
11	Crítérios de elegibilidade: exclusão	Descrição das características dos pacientes excluídos do estudo
12	Grupo tratamento	Quais são os grupos tratamento e descrição do tratamento (posologia)
13	Grupo controle	Quais são os grupos controle e descrição do tratamento controle (posologia e produto) = Placebo com/sem descrição do produto, Não-tratado com/sem descrição, Tratamento com dose menor com/sem descrição, Tratamento com/sem descrição do produto, Controle é o próprio paciente) Se placebo: descrição das características para o adequado mascaramento
14	Duração total do tratamento	Tempo do tratamento
15	Desenho do estudo	Relato claro do desenho do estudo
16	Randomização: geração da sequência de alocação	Métodos utilizados para gerar a sequência de randomização, incluindo detalhes
17	Mascaramento	Descrição de quem foi mascarado (participantes, cuidadores (<i>staff</i>), avaliadores dos desfechos); a descrição do método e a avaliação final do método do mascaramento

Fonte: Adaptado de CONSORT (Gagnier et al., 2006).

Quadro 5. Instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos.

Tipo de viés	Domínios	Descrição do relato (1ª parte)	Critérios para julgamento do risco de viés ²¹ (2ª parte)
Viés de seleção	Geração da sequência de randomização	Descrever o método usado para gerar a sequência em detalhes suficientes para permitir avaliar se ele pode produzir grupos comparáveis	Baixo Risco de viés: descrição do método correta (tabela n ^{os} randomizados, software, moeda, etc)
			Alto Risco de viés: descrição de método não adequado para randomização (data do aniversário, número do prontuário, etc)
			Risco de viés não claro: não há descrição
Viés de desempenho e Viés de mensuração	Mascaramento dos participantes, dos cuidadores e dos avaliadores de desfechos	Descrever todos os métodos utilizados para mascaramento dos participantes e dos cuidadores sobre o conhecimento da intervenção que o participante recebeu. Providenciar as informações relacionadas a verificação do sucesso do método de mascaramento.	Baixo Risco de viés: descrição do mascaramento dos participantes, dos cuidadores e dos avaliadores dos desfechos, do método e da verificação do sucesso do método.
			Alto Risco de viés: estudo descrito como não mascarado (open label) ou não descreve todo o procedimento do mascaramento
			Risco de viés não claro: não há descrição

Fonte: Adaptado de Higgins, Green, 2011.

Quadro 6. Abordagem para a classificação final do risco de viés dos resultados do estudo considerando as avaliações dos diferentes domínios dentro de cada ensaio clínico.

Avaliações dos domínios dentro de cada estudo clínico	Risco de viés resultante	Classificação dos estudos
Baixo risco de viés para todos os domínios avaliados	Baixo risco	Boa qualidade metodológica
Risco de viés não claro para um ou mais domínios avaliados	Risco não claro	Sem classificação
Alto risco de viés para um ou mais domínios avaliados	Alto risco	Baixa qualidade metodológica

²¹ A descrição completa a respeito dos critérios para julgamento do risco de viés utilizados está presente no sítio eletrônico: <http://handbook.cochrane.org/>

PARTE I

A regulação sanitária brasileira de produtos terapêuticos industrializados derivados de plantas medicinais

1. Introdução

A regulação sanitária é definida como o modo de intervenção do Estado nas relações de produção e de consumo de bens e produtos de interesse à saúde a fim de impedir possíveis danos ou riscos decorrentes do uso pela população (ANVISA, 2013 d). Na concessão do registro o Estado reconhece a eficácia, a segurança e a qualidade do medicamento e autoriza a sua produção e comercialização.

No Brasil, a regulação sanitária de medicamentos é uma das atribuições da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que pode autorizar ou não a comercialização do produto farmacêutico, através da concessão do registro, e eventualmente, cancelar a permissão anteriormente concedida.

A Lei 6360/76, regulamentada pelo decreto 79.094/77, constitui a base legal de toda regulamentação de nível inferior (e.g. portarias, resoluções) relativa ao registro de medicamentos e outros produtos sujeitos a vigilância sanitária. Para a concessão do registro de medicamentos há o requisito (Art. 16 II) “que o produto através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”.

Dentre as categorias de medicamentos reconhecidas pela ANVISA para fins de registro estão os medicamentos quimicamente definidos e os medicamentos fitoterápicos. Para a autorização da comercialização de medicamentos quimicamente definidos, a autoridade sanitária exige a comprovação da eficácia, da segurança e da qualidade através de estudos clínicos e pré-clínicos.

Quais são os requisitos técnico-científicos utilizados pela agência reguladora brasileira para autorizar a comercialização dos medicamentos fitoterápicos? São os mesmos requisitos utilizados para medicamentos que contêm substâncias ativas isoladas? Quais são os requisitos para autorizar a comercialização dos demais produtos terapêuticos industrializados derivados de plantas medicinais e com indicação terapêutica oficializada pelo Ministério da Saúde?

No Brasil, as plantas medicinais constituíram, até o século XIX, a base terapêutica disponível nos cuidados de saúde. Entretanto, a regulação sanitária de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais é muito recente, pois durante a maior parte da história da vigilância sanitária de medicamentos no Brasil, a produção e a comercialização destes produtos eram isentas de registro (Fernandes, 2004; Marques, Petrovick, 2010).

A idéia inicial da indicação do uso dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais é a de garantir o acesso da população à assistência médica-farmacêutica, melhorando a atenção a saúde (OMS, 1979; Lapa et al., 2010). A utilização destes produtos terapêuticos na forma de medicamentos com eficácia e segurança comprovados e com potencial para serem incorporados ao SUS torna obrigatória a regulação sanitária dos medicamentos fitoterápicos.

As normas que regulamentam os medicamentos fitoterápicos foram estabelecidas a partir de 1967, mas somente na década de 1990 que o Ministério da Saúde começou a implementar uma legislação voltada para a regulamentação e fiscalização dos medicamentos fitoterápicos, envolvendo instituições e profissionais que, reconhecidamente, vinham atuando na área (Fernandes, 2004).

Diante da necessidade de se regulamentar estes produtos, desde a década de 90, a OMS elabora diretrizes (através dos “*guidelines*”) para orientar este processo de regulamentação através da recomendação de ferramentas para avaliação da eficácia, da segurança e da qualidade de medicamentos fitoterápicos (OMS, 1991; 1993; 2000; 2002; 2004; 2005; 2007b; 2011). Em 1991 (OMS, 1991), foi publicado um documento contendo recomendações quanto aos requisitos legais para avaliação de medicamentos fitoterápicos, que contemplou o conceito de *uso tradicional* como subsídio para comprovação da inocuidade e da eficácia destes produtos. Considerando a dificuldade na validação científica terapêutica destes medicamentos, o enquadramento neste critério possibilitaria o registro e a comercialização de medicamentos fitoterápicos sem o desenvolvimento formal dos requisitos usuais para medicamentos, desde que baseado em documentação aceitável (Marques, Petrovick, 2010). Esta recomendação de flexibilização da legislação sanitária destes produtos é mantida nas próximas publicações: *Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines* (OMS, 1993) e *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional*

medicine (OMS, 2000), e posteriormente foi adotada por diversos países, inclusive o Brasil.

2. As normas brasileiras para o registro de medicamentos fitoterápicos

No Brasil, durante o processo de normatização na área, a denominação utilizada para os medicamentos derivados de plantas medicinais foi modificada ao longo das diferentes normas, chegando ao termo atualmente empregado: *medicamento fitoterápico*. Outros termos como *fitoterápicos* e *produtos fitoterápicos* foram utilizados nas primeiras normas para referir-se a estes produtos, como descrito a seguir. Conforme exposto previamente, o termo fitoterápico apresenta *nos dias atuais* uma definição mais abrangente do que aquela observada durante a história da vigilância sanitária na área, que engloba todos²² os produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, exceto aqueles com substâncias ativas isoladas. Estas alterações no termo utilizado para descrever medicamento fitoterápico e a definição atual do termo fitoterápico podem confundir o leitor quando analisa o percurso da regulação destes produtos. Observe que aqui foi analisado o processo histórico do estabelecimento das normas que regulamentam o registro de medicamentos fitoterápicos industrializados ao longo do tempo até a norma vigente, RDC14/10.

A primeira tentativa de normatizar a produção e comercialização de medicamentos fitoterápicos foi através da **Portaria nº22 de 1967** (Brasil, 1967), que estabelecia os critérios que deveriam ser cumpridos pelas empresas fabricantes para obtenção de licença²³ no órgão de vigilância sanitária, a Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMF). Dentre as suas instruções trazia a definição de produto fitoterápico como a preparação obtida de droga de origem vegetal. Deve-se ressaltar que o termo medicamento fitoterápico não tinha sido ainda introduzido no instrumento legal para definição destas substâncias.

Considerada como um ponto de partida para regulamentação destes produtos, a Portaria 22 tratava da regulamentação de especialidades farmacêuticas que continham em sua composição droga ou produto fitoterápico, os quais podiam constar ou não na Farmacopéia, e isto era considerado um critério facilitador para o

²² Medicamentos fitoterápicos industrializados, manipulados, drogas vegetais industrializadas e remédios caseiros de origem vegetal são considerados como Fitoterápicos (PNPMF, 2008).

²³ O termo *licença* é o equivalente ao *registro* utilizado atualmente.

licenciamento. Apesar da falta de detalhamento técnico, a norma trouxe alguns critérios inéditos até o momento, incluindo a identificação botânica da droga (o termo classificação botânica era utilizado erroneamente nas normas anteriores) e sua caracterização farmacognóstica (que incluía descrição micro- e macroscópica, caracterização organoléptica, reações físico-químicas e histoquímicas); controle da preparação fitoterápica através de reações físico-químicas, testes de concentração e atividade, além de fundamentos para o emprego terapêutico. Se a planta não constasse na Farmacopéia Brasileira, testes adicionais deveriam ser apresentados para fins de licença: ensaios farmacológicos e clínicos, toxicidade aguda e crônica, farmacologia animal e testes de teratogenicidade.

A Portaria 22/67, dentro dos termos do artigo 18 da Lei nº 2312 de 1954 (Brasil, 1954), toma um passo muito importante em direção a segurança destes produtos, tornando obrigatória a análise de um relatório para obtenção de licença, de quaisquer especialidades farmacêuticas que contenham produtos fitoterápicos, presentes ou não na Farmacopéia, impedindo assim a liberação automática da sua produção e comercialização (Marques, Petrovick, 2010).

Entretanto, na prática estes relatórios eram apresentados ao órgão de vigilância sanitária sem o detalhamento técnico referente à qualidade, à toxicidade e à atividade terapêutica exigidos pela norma, e as licenças eram renovadas automaticamente contribuindo para a permanência no mercado de produtos sem qualidade, segurança e eficácia comprovadas tecnicamente (Carvalho, 2011).

Diante da necessidade de atualizar a legislação brasileira de medicamentos fitoterápicos, revisando a Portaria nº 22/1967, e considerando a lacuna deixada pela Lei nº 6360/1976 (Brasil, 1976) ao não mencionar estes produtos, na década de 1990 foi criado o Grupo de Estudo de Produtos Fitoterápicos (GEPFITO), que por meio de uma proposta aberta a consulta pública elaborou a **Portaria SVS nº6 de 31/01/1995** (Brasil, 1995), possibilitando pela primeira vez a participação da sociedade civil e de órgãos colegiados na regulamentação da área.

Esta portaria acrescentou requisitos modernos na avaliação da eficácia, da segurança e da qualidade para fins de registro de produtos fitoterápicos, os igualando em termos de exigência a qualquer medicamento, e dessa forma definiu claramente o seu objeto de regulamentação, conforme o artigo 1 da norma:

“Produto fitoterápico é todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnósticos, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade: é o produto final acabado, embalado e rotulado. Na sua preparação podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos pela legislação vigente. Não podem estar incluídas substâncias ativas de outras origens, não sendo considerado produto fitoterápico quaisquer substâncias ativas, ainda que de origem vegetal, isoladas ou mesmo suas misturas” (Brasil, 1995).

A Portaria nº 6/95 ainda trouxe outros conceitos que complementam a definição acima. A **matéria-prima vegetal** mencionada é a *planta fresca, droga vegetal ou preparado fitoterápico intermediário, empregados na fabricação de produto fitoterápico*. A **droga vegetal** é a *planta ou suas partes que após processo de coleta, secagem, estabilização e conservação, justificam seu emprego na preparação do medicamento*. A norma trouxe também a definição de preparado fitoterápico intermediário, conforme trecho abaixo:

[...] é o produto vegetal triturado, pulverizado, rasurado, extrato, tintura, óleo fixo ou volátil, cera, suco e outros, obtidos de plantas frescas e drogas vegetais, através de operações de fracionamento, extração, purificação ou concentração, utilizados na preparação de produto fitoterápico (Brasil, 1995).

Quando definiu o produto fitoterápico como um medicamento a norma qualificou seu papel como agente terapêutico, com *eficácia e segurança conhecidas e com reprodutibilidade e constância da sua qualidade*, como qualquer medicamento deve ter. O produto fitoterápico passa a ser normatizado como medicamento.

Além disso, a norma acrescentou importantes informações que deveriam fazer parte do relatório técnico, desde os dados relacionados à matéria-prima vegetal (planta fresca, droga e produto intermediário) até o produto fitoterápico final. Quanto à planta fresca deveriam ser informados, além da nomenclatura botânica oficial, a parte da planta utilizada, a forma de obtenção do vegetal, a época e local de coleta, a origem, de acordo com as regras do IBAMA, e os testes de controle de qualidade completos, semelhantes aos exigidos atualmente.

Quanto ao produto fitoterápico a norma aponta a necessidade da descrição da sua concentração real em peso ou volume da matéria-prima vegetal que deveria ser realizada em correspondência com um *marcador*, definindo-o como “os

constituíntes quimicamente definidos, presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente os próprios ativos, destinados ao controle de qualidade da matéria-prima vegetal, dos preparados fitoterápicos intermediários e dos produtos fitoterápicos” ou princípio ativo quando conhecido. O princípio ativo, de acordo com a norma é *“substância ou grupo delas, quimicamente caracterizadas, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do produto fitoterápico”* (Brasil, 1995).

Além disso, deveriam ser apresentados estudos científicos que comprovassem a segurança e a eficácia terapêutica do produto fitoterápico através dos testes farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos detalhados na **Resolução 1/88** do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1988b), que trata das normas de pesquisa em saúde, e traz a descrição completa de testes para *quaisquer medicamentos* e produtos de interesse à saúde para uso em seres humanos. Esta norma foi revogada pela **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**, regulamento vigente atualmente que trata das regras para pesquisas envolvendo seres humanos (Brasil, 1996a). É importante observar que a Resolução 196/96, ao diferentemente da Resolução 1/88 revogada, não se refere aos testes pré-clínicos e durante muitos anos a regulamentação destes testes não foi realizada de forma esclarecedora.

Outra modo de obtenção de registro poderia ocorrer através da comprovação da similaridade, constante no inciso VI da norma. O produto fitoterápico similar era definido como aquele que contém, no mínimo, os mesmos princípios ativos, ou quando não conhecidos, as mesmas matérias-primas na mesma concentração e dose, utilizando a mesma via de administração do produto fitoterápico comprovadamente em uso no país. Deveriam ser apresentados testes clínicos que comprovassem a sua bioequivalência ou testes *in vitro*, desde que fosse comprovada sua correlação com a biodisponibilidade.

Baseada no artigo 23 da Lei 6360/76 (Brasil, 1976), a Portaria nº 6/95 (Brasil, 1995) manteve a opção de isenção de registro, entretanto somente após avaliação do relatório técnico contendo alguns dados da planta, incluindo dados de toxicidade e indicação terapêutica, que se não presentes nas monografias das Farmacopéias Brasileiras (Brasil/FB1, 1926; Brasil/FB2, 1959; Brasil/FB3, 1976) ou outros

documentos oficiais, deveriam ser apresentadas comprovações científicas, conforme a Resolução 1/88, anteriormente mencionada.

Considerando os inúmeros produtos já registrados e comercializados anteriormente a vigência da norma, época no qual o produto fitoterápico não era definido como medicamento, a Portaria nº 6/95 tratou da revalidação dos seus registros, estipulando o prazo máximo de 5 anos para apresentação dos estudos de toxicidade, e o prazo máximo de 10 anos para a comprovação científica da sua eficácia. Durante este tempo, as bulas e rótulos destes produtos deveriam trazer a seguinte frase: *“PRODUTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E DA TOXICIDADE. O USO DESTES PRODUTOS ESTÁ BASEADO EM INDICAÇÕES TRADICIONAIS”*.

Adicionalmente, a norma trazia outras exigências muito claras e pertinentes relacionadas à rotulagem, embalagem e bulas e ao registro de associações fitoterápicas, que deveriam apresentar justificativas com documentação científica.

A fim de oferecer suporte ao cumprimento da Portaria nº6, foi publicada a **Portaria nº 116 no dia 8 de agosto de 1996** (Brasil, 1996b) que apresenta uma proposta das primeiras normas brasileiras específicas para estudo de segurança e de eficácia para produtos fitoterápicos. Esta proposta de norma contém exigências adequadas às particularidades de produtos fitoterápicos, permitindo, por exemplo, a realização concomitante de testes toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos, reduzindo o tempo de estudo, baseando-se no fato de as espécies estudadas geralmente já serem comercializadas e utilizadas pela população (Marques, Petrovick, 2010). Como não houve resposta à consulta pública a esta portaria, descrita no seu artigo 2, a norma apesar de ainda vigente atualmente, parece não ter aplicabilidade legal.

De um modo geral, o aperfeiçoamento da Vigilância Sanitária, e sua evolução normativa, não foram devidamente acompanhados por transformações profundas nas ações dos governos, nos planos federal, estadual e municipal. No final dos anos noventa, a presença no mercado de inúmeros produtos falsificados e defeituosos, por falta de cumprimento das normas, tornou-se um escândalo fragilizando a imagem da instituição e do próprio segmento produtivo, e impulsionou a edição de muitas normas e a mudança do modelo institucional (Costa, Rozenfeld, 2000).

Em 1999, foi criada pela **Lei nº 9782 de 26/01/1999** (Brasil, 1999a), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a função de promover e proteger a

saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção do seu acesso (ANVISA, 2013a), constituindo-se o principal órgão responsável pela regulamentação sanitária dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais.

Após a criação da ANVISA, em 24 de fevereiro de 2000, entra em vigor a Resolução de Diretoria Colegiada (**RDC**) nº17/2000 (Brasil, 2000), que tratava do regulamento técnico para registro de medicamentos fitoterápicos, atualizando a norma anterior Portaria nº 6/95, e trazendo pela primeira vez o conceito de **uso tradicional** para avaliação farmacêutica de medicamentos fitoterápicos, recomendado pela OMS desde 1991 (OMS, 1991).

A norma agora insere o termo medicamento fitoterápico, e não produto fitoterápico, mas a sua definição continua muito parecida com a da Portaria nº 6/95:

“Medicamento fitoterápico é o medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” (Brasil, 2000).

A RDC17/00 classifica os medicamentos fitoterápicos, para fins de registro, em três categorias, conforme as definições abaixo:

“Medicamento fitoterápico novo é aquele cuja eficácia, segurança e qualidade, sejam comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, podendo servir de referência para o registro de similares” (Brasil, 2000).

“Medicamento fitoterápico tradicional é aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentações técnico-científicas ou publicações indexadas” (Brasil, 2000).

“Medicamento fitoterápico similar é aquele que contém as mesmas matérias-primas vegetais, na mesma concentração de princípio ativo ou marcadores, utilizando a mesma via de administração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica de um medicamento fitoterápico considerado como referência” (Brasil, 2000).

O registro de medicamentos fitoterápicos novos deveria atender aos mesmos requisitos presentes na norma anterior, entre eles os testes farmacológicos e

toxicológicos pré-clínicos e clínicos de acordo com as exigências do Conselho Nacional de Saúde (CNS), através das Resoluções 196/1996 (Brasil, 1996 a) e 251/1997 (Brasil, 1997). Entretanto, esta norma não faz referência a qualquer guia de testes pré-clínicos, e no momento, somente a não implementada Portaria 116/1996 (Brasil, 1996 b) que poderia cumprir este papel, não foi mencionada na Resolução 17/2000 (Brasil, 2000), ou seja, neste momento ainda não existia um guia oficial para os estudos pré-clínicos de medicamentos fitoterápicos que orientasse o setor farmacêutico.

Já para o registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais, além dos critérios de identificação e qualidade exigidos para todos os medicamentos contemplados pela RDC17/2000, a segurança e a eficácia poderiam ser comprovadas através de três opções:

1. Inclusão na listagem pré-definida de 11 plantas medicinais (Quadro 7), elaboradas a partir de monografias de plantas do final da década de 90 e presentes no anexo I da norma. Deveriam ser respeitadas integralmente as especificações de parte utilizada, formas de uso, indicações terapêuticas, dose e via de administração. Esta lista é equivalente a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado presente nas normas de 2004 e 2010.
2. Outra forma de comprovação da eficácia e da segurança era a obtenção de pontuação, no mínimo 6 pontos, baseada na inclusão do produto em bibliografia listada no anexo II da resolução contendo 15 documentos. A regra era a seguinte: 3 pontos a cada inclusão em obra listada no grupo A, 2 pontos a cada inclusão em obra do grupo B, 1 ponto para o grupo C, 0,5 ponto para cada inclusão em outras fontes. Além disso, receberia 6 pontos o medicamento tradicional que comprovasse a segurança e a eficácia através de estudos clínicos realizados conforme as Resoluções 196/1996 e 251/1997 do CNS.
3. A última opção era a apresentação de levantamento bibliográfico envolvendo estudos etnofarmacológicos e de utilização, documentações técnico-científicas ou publicações indexadas, considerando os seguintes critérios: não apresentar risco para o usuário; não apresentar substâncias tóxicas; ser indicado o uso para curtos períodos; respeitar as indicações

terapêuticas propostas; ser indicado para doenças leves ou com objetivo profilático; e comprovar uso seguro por um período superior ou igual a 10 anos.

Quadro 7. Lista de espécies vegetais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes no anexo I da RDC nº17/2000 que eram isentos da comprovação da segurança e da eficácia do seu uso (adaptado da RDC nº17/2000).

Planta medicinal	Parte usada	Formas de uso	Indicação Terapêutica	Dose Diária	Via administração
<i>Cynara scolymus</i> L.	Folhas	Infusão, Decocção, Tintura (1:5)	Colerético, colagogo	Folhas secas: máximo 6g Tintura: 2 a 4 ml, 13 vezes	Oral
<i>Allium sativum</i> L.	Bulbo	Bulbo fresco ou seco, tintura, óleo, extrato seco	Coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia e hipertensão arterial leve; prevenção da aterosclerose	Bulbo seco: 0,4-1,2g- Bulbo fresco: 2 a 4g- Tintura: 6 a 12 ml - Óleo 2 a 5 mg Extrato seco: 300 a 1000 mg	Oral
<i>Aloe vera</i> (L.) Burn fi.	Gel mucilaginoso das folhas	Creme, gel	Tratamento de queimaduras térmicas (1º e 2º graus) e de radiação	10 a 70% do gel fresco	Tópico
<i>Peumus boldus</i> Mol.	Folhas	Infusão	Colagogo e colerético	2 a 5g	Oral
<i>Calendula officinalis</i> L.	Flores	Infusão, tintura	Cicatrizante, anti-inflamatório e antisséptico	Infusão: 1 a 2g/150ml Tintura: 2 a 4 ml/250-500ml água	Tópico
<i>Matricaria recutita</i> L.	Capítulos florais	Infusão, tintura	Antiespasmódico, antiinflamatório	Infusão: 2 a 6g, 3 vezes Tintura: 5% apenas tópico	Oral e tópico
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Raízes	Infusão, decocção	Profilaxia de náuseas causadas pelo movimento (cinetose), e pós-cirúrgicas	6 anos: 0,5-2g adulto: 2 a 4g	Oral
<i>Mentha x piperita</i> L.	Folhas	Infusão, tintura (1:5)	Carminativo, expectorante	Infusão: 3 a 6g Tintura: 5 a 15 ml	Oral
<i>Melissa officinalis</i> L.	Folhas	Infusão, tintura (1:10)	Carminativo, antiespasmódico, sedativo	Infusão: 8 a 10 g Tintura: 6 a 18 ml	Oral
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Folhas	Infusão, tintura (1:8)	Sedativo	Infusão: 4 a 8 g Tintura: 1 a 4 ml	Oral
<i>Senna alexandrina</i> Miller	Folhas e frutos	Infusão	Laxante suave	10 anos-adultos: 0,5 a 2,0 g (antes de dormir)	Oral

A norma também definiu que os medicamentos fitoterápicos similares deveriam atender à legislação específica em vigor (Resolução Normativa nº 4 de 1978), e que a isenção de registro, conforme a Portaria nº 6/95, seria concedida às formulações presentes na Farmacopéia Brasileira (1ª, 2ª, 3ª e 4ª edições) ou códigos oficiais aceitos, após avaliação de relatório técnico contendo os dados da planta e as

informações toxicológicas e farmacológicas, quando não presentes nas monografias, deveriam ser apresentadas comprovações científicas de acordo com o CNS. Além disso, tratou da revalidação do registro de medicamentos fitoterápicos registrados até 31/01/1995, data de publicação da Portaria nº 6/95, determinando o prazo de até 31/01/2001, um ano a mais que a norma anterior, para apresentação dos estudos de toxicidade e, até 31/01/2005, para apresentação dos estudos que comprovassem a eficácia do medicamento.

Da mesma forma que as normas anteriores, a RDC 17/2000 não exerceu sua função legal, pois ainda a regulação sanitária na área apresentava limitações (Carvalho, 2011). Assim, quatro anos depois, a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos foi atualizada através da publicação da **RDC nº 48, em 16 de março de 2004** (Brasil, 2004 a), que pela primeira vez esclareceu que o medicamento fitoterápico não é droga vegetal, ou seja, a planta medicinal ou suas partes após processo de estabilização e secagem, mas sim é o medicamento cujos princípios ativos são exclusivamente **derivados de drogas vegetais**, definidos pela norma como: “*produtos de extração da matéria-prima vegetal, extrato, tintura, óleo, cera, exsudado, suco e outros*” (Brasil, 2004). Assim sendo, esta norma não permitia, por exemplo, que cápsulas contendo drogas vegetais fossem registradas como medicamentos fitoterápicos. Entretanto, como descrito a seguir, a norma vigente atualmente, RDC14/10, sem explicar o motivo, voltou a permitir que as drogas vegetais fossem utilizadas como ativo nestes produtos.

Além disso, a norma traz os termos *medicamento fitoterápico* e *fitoterápico* e não faz distinção entre eles. Entretanto, ao definir o seu objeto de regulação escolheu um dos termos conforme descrito a seguir:

“Fitoterápico é o medicamento obtido empregando-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. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações técnico-científicas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” (Brasil, 2004 a).

Esta definição extinguiu todos os outros tipos de medicamentos fitoterápicos, novo, tradicional e similar, mencionados na norma anterior (RDC17/00), agrupando-os e os regulamentando da mesma maneira.

Além disso, nos seus primeiros artigos tratou da revalidação do registro de medicamentos fitoterápicos registrados até 31/01/1995, que não foram efetivamente regularizados pelas normas anteriores (Portaria 6/95 e RDC 17/2000), aumentando novamente o prazo para que as empresas apresentassem os estudos de toxicidade (antes o prazo era até 31/01/2001) e eficácia (antes o prazo era até 31/01/2005) até 16/03/2005. Entretanto, através dos parágrafos 1 e 2 do artigo 3 da resolução, a norma isentava da apresentação do relatório técnico contendo os dados de eficácia e segurança, aquelas renovações de registro já protocoladas na ANVISA e aquelas efetuadas durante o primeiro ano de vigência da norma, ou seja, a norma considerava uma dilatação ainda maior no prazo, e permitia o registro (ou a renovação de registro) de produtos sem avaliação científica adequada.

Um avanço na regulamentação do setor que esta norma promoveu foi a exigência de cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) pela empresa fabricante do medicamento, vinculando a execução dos testes de controle de qualidade a estes padrões.

Os anexos da RDC17/00 foram organizados e expandidos resultando na publicação das seguintes resoluções complementares a RDC48/04 (Brasil, 2004 a):

- **Resolução Específica (RE) nº 88 de 16 de março de 2004** (Brasil, 2004 b) que trazia uma “Lista de referências bibliográficas para avaliação da segurança e eficácia de fitoterápicos”, contendo 17 documentos que poderiam ser utilizados para comprovar a eficácia e a segurança do medicamento fitoterápico;
- **RE nº 89 de 16 de março de 2004** (Brasil, 2004 c) que trazia a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado”, que isentava 34 espécies de plantas medicinais da comprovação de eficácia e segurança, se fossem respeitados os padrões presentes na norma como a parte da planta utilizada, as formas de uso, as indicações terapêuticas, a dose diária e a via de administração.
- **RE nº 90 de 16 de março de 2004** (Brasil, 2004 d), que contém o “Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de medicamentos fitoterápicos”, a norma atualmente vigente que indica os métodos para os estudos toxicológicos que devem ser conduzidos com

amostras padronizadas de medicamentos fitoterápicos ou do derivado vegetal utilizado na sua preparação.

- **RE nº 91 de 16 de março de 2004** (Brasil, 2004 e) que trata do “Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos”, com o objetivo de orientar as empresas nas modificações pós-registro. Ainda é vigente.

A RDC48/04 trouxe uma nova estrutura ao regulamento acrescentando as medidas que deveriam ser realizadas antes, durante e após o registro, tornando obrigatória a notificação antecipada da produção de lotes-piloto para produtores nacionais e definindo as regras para modificações pós-registro.

Quanto ao procedimento para o registro, a empresa deveria protocolar um processo único contendo relatórios separados para cada forma farmacêutica, e previa quatro alternativas para comprovação da segurança e eficácia do medicamento fitoterápico:

1. 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**” (RE 88/04) Deveria ser obtida pontuação mínima de 6 pontos seguindo a seguinte regra: Três pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo A; Dois pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo B; Um ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo C; Meio ponto a cada inclusão em publicação técnico-científica, brasileira e/ou internacional, não incluídas nos Grupos A, B e C; no mínimo 50% da pontuação obtida deverá originar-se de estudos em seres humanos.
2. Comprovação de segurança e eficácia através da apresentação de **estudos pré-clínicos e clínicos**, o que era exigido para qualquer medicamento novo, utilizando o guia para ensaios toxicológicos pré-clínicos específicos, a RE nº 90/04, e para o caso dos ensaios clínicos as Resoluções 196/96 e 251/97.
3. **Levantamento bibliográfico etnofarmacológico**, comprovando a indicação de uso episódico, a coerência com relação às indicações terapêuticas propostas, a ausência de risco tóxico ao usuário,a

ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros, e a prova de uso seguro por um período igual ou superior a **20 anos**, 10 anos a mais do que a RDC17/00 exigia.

4. **Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado**, a RDC 89/04, que contempla 34 espécies vegetais. Se o solicitante do registro seguir 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, fica dispensada a apresentação de comprovação de eficácia e segurança no processo de registro.

Com o objetivo de atender às diretrizes da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), que envolvem construção do marco regulatório para produção, distribuição e uso de plantas medicinais e de fitoterápicos, nos últimos anos ocorreram algumas modificações regulatórias nesta área resultando nas normas vigentes que regulamentam tanto as plantas medicinais, como a RDC10/10 que trata as drogas vegetais industrializadas, e outras que tratam do registro de medicamentos fitoterápicos.

Na área de medicamentos fitoterápicos, foram publicadas várias normas, resultando nas legislações atualmente vigentes que regulamentam o setor: a Resolução da Diretoria Colegiada (**RDC**) nº **14 de 31 de março de 2010** (Brasil, 2010 a) que define os aspectos essenciais do registro de medicamentos fitoterápicos, a Instrução Normativa (**IN**) nº **5 de 31 de março de 2010** (Brasil, 2010 c) que atualiza a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos, a **IN nº 05 de 11 de dezembro de 2008** (Brasil, 2008a) com a lista atual de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a **RDC nº 17 de 16 de abril de 2010** (Brasil, 2010 d) que contempla as regras de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos incluindo os fitoterápicos. Todas estas normas estão reunidas no Consolidado de Normas da COFID/ANVISA publicada em 2010 (ANVISA, 2010b).

A RDC nº14 de 2010 volta a utilizar o termo *medicamento fitoterápico*, o definindo no seu Art. 1:

Medicamentos fitoterápicos são aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações técnico-científicas ou evidências clínicas. São caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais (Brasil, 2010 a).

Entretanto, o seu artigo 34 completa a definição através da permissão da utilização de droga vegetal como ativo destes produtos:

“Poderá ser solicitado registro de medicamento fitoterápico contendo drogas vegetais como ativo (grifo nosso) desde que seja apresentada comprovação de segurança e eficácia conforme “Guia para realização de estudo de toxicidade pré-clínica de medicamentos fitoterápicos” publicada pela ANVISA na RE 90, de 16 de março de 2004, ou suas atualizações; e ensaios clínicos, fases 1 a 3, para a forma farmacêutica específica que se pretende registrar, além do cumprimento dos outros requisitos dessa resolução” (Brasil, 2010 a).

Dessa forma, atualmente é permitido o registro de medicamentos fitoterápicos contendo drogas vegetais incorporadas em formas farmacêuticas como cápsulas, tinturas, comprimidos, xaropes, entre outros, o que anteriormente era proibido pela RDC 48/04.

Quanto às regras para obtenção de registro, pouca coisa foi alterada, exceto os critérios de controle de qualidade, comparadas a norma anterior (RDC48/04), para isso as empresas interessadas poderão utilizar **quatro alternativas** para a comprovação da segurança e eficácia para obtenção de registro dos medicamentos fitoterápicos:

1. 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 medicamentos fitoterápicos**” (IN 5/10) contendo agora 35, e não mais 17 documentos, que podem ser utilizados para comprovação da eficácia e da segurança de uso destes produtos, através de obtenção de pontuação, seguindo as mesmas regras da norma anterior.

2. Comprovação de segurança e eficácia através da apresentação de **estudos pré-clínicos e clínicos**, como ocorre com os medicamentos novos registrados na ANVISA, utilizando o guia para ensaios toxicológicos pré-clínicos específicos, a RE nº 90/04, e para o caso dos ensaios clínicos as Resoluções 196/96 e 251/97, além da RDC nº 39/2008 (Brasil, 2008b).
3. **Levantamento bibliográfico etnofarmacológico**, seguindo os seguintes critérios: indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo; indicação para doenças de baixa gravidade; coerência das indicações terapêuticas propostas com as comprovadas pelo uso tradicional; ausência de risco tóxico ao usuário; ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros; e comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 20 anos. Em destaque o texto acrescentado na publicação da norma vigente.
4. **Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado**, a IN 05/08, que contempla 36 espécies vegetais para as quais é dispensada a comprovação de eficácia e segurança, considerando a quantidade de estudos que já foi publicado sobre cada uma dessas espécies. Se o solicitante do registro seguir 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, fica dispensada a apresentação de comprovação de eficácia e segurança no processo de registro.

De acordo com a RDC nº 14/2010, a produção de medicamentos fitoterápicos deve seguir as Boas Práticas de Fabricação regulamentadas pela **RDC nº 17/2010**. Além disso, a nova norma atualiza as regras de controle de qualidade das etapas de produção do medicamento fitoterápico, requerendo para fins de registro a apresentação pelas empresas de testes físico-químicos e de testes de aflatoxinas. Outra novidade permite a realização de testes biológicos em substituição à análise química de marcadores específicos, entretanto a norma não traz maiores detalhes para orientar a execução destes testes. Além disso, também permite o registro de

fármacos derivados de algas e fungos multicelulares até a elaboração de norma específica para estes produtos.

Analisando o percurso da regulamentação sanitária de medicamentos fitoterápicos no Brasil desde a publicação da primeira norma em 1967 (Quadro 8), constata-se um processo de facilitação de registro, através da flexibilização dos critérios para comprovação da eficácia e da segurança para estes produtos, o que distancia esta classe de medicamentos, em termos de exigências para fins de registro, dos medicamentos quimicamente definidos. A apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos única exigência presente nas normas de 1967 (Portaria 22) e 1995 (Portaria 6) foi acrescida de mais 3 alternativas para comprovação da eficácia e segurança para o registro de medicamentos fitoterápicos nas normas posteriores: presença na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, obtenção de pontuação na lista de referências bibliográficas e a realização de estudo etnofarmacológico de utilização.

Além disso, como já comentado, o termo utilizado para definir os objetos de regulação das respectivas normas é modificado ao longo das suas diferentes atualizações, como mostra a Tabela 2, o que gera certa confusão junto aos profissionais que trabalham na área. Diferentes termos aparecem nestes documentos jurídicos analisados para referirem-se aos medicamentos industrializados derivados de plantas medicinais, como: *produto fitoterápico*, *fitoterápico* e o termo utilizado atualmente na norma vigente *medicamento fitoterápico*. Em 2008, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos trouxe uma nova definição do termo *fitoterápicos*, na tentativa de englobar todos os produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, incluindo, por exemplo, os medicamentos fitoterápicos manipulados, conforme descrição a seguir:

“Fitoterápico é o todo [grifo nosso] produto obtido de planta medicinal, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa” (PNPMF, 2008).

Como esta definição não está presente nos regulamentos vigentes, e muitos profissionais na área ainda utilizam este termo como sinônimo de medicamentos fitoterápicos, o seu uso vem confundindo ainda mais o setor. Dessa forma, é importante que a agência reguladora insira esta definição nas próximas atualizações destas normas, que estão previstas para o ano de 2013.

A Portaria 22/67, considerada a primeira tentativa de regulamentar o registro sanitário destes produtos, é desprovida do detalhamento técnico necessário para orientação do setor farmacêutico e, dessa forma, não exerceu sua função legal. A falta de precisão na definição do objeto de registro demonstra a carência destas especificações. Quando se refere ao produto na frase “*especialidade farmacêutica que não contiver produto fitoterápico*” sugere que o produto fitoterápico seja a matéria-prima para produção da especialidade farmacêutica, e não o medicamento industrializado em si.

Neste momento, o conceito de medicamento, como é definido nos dias atuais, ainda não aparece no corpo normativo brasileiro, o que aconteceu somente a partir da publicação da Lei 5991/73. Esta norma traz a definição do termo medicamento como “produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”, e da Lei 6360/76 que complementou esta definição acrescentando a obrigatoriedade de comprovação científica da eficácia, da segurança e controle da sua qualidade.

A Portaria 6/95 foi a norma mais rígida que efetivamente igualava os medicamentos fitoterápicos aos medicamentos quimicamente definidos quanto a exigência de comprovação de eficácia e segurança, na época regulamentada pela Resolução 1/88, que contemplava ambos os tipos de medicamentos. Esta norma incorporou a definição de medicamento ao produto fitoterápico, explicitando a necessidade de comprovação de eficácia e segurança e constância da composição para o seu registro. Dessa forma, a norma define uma nova classe de medicamentos industrializados, os medicamentos derivados de plantas medicinais, denominado de produto fitoterápico, diferenciando-os dos medicamentos quimicamente definidos por incluírem em sua composição uma mistura de substâncias ativas, e não substâncias ativas isoladas.

A RDC17/00 é a primeira norma que insere o conceito de uso tradicional na regulamentação sanitária brasileira de medicamentos fitoterápicos, o que vinha sendo recomendado há alguns anos pela OMS (OMS, 1991; OMS, 2000). O conceito do uso tradicional vem associado a três alternativas para a comprovação da eficácia e da segurança: presença na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, obtenção de pontuação na lista de referências bibliográficas e a realização de estudo etnofarmacológico de utilização.

Quadro 8. Diferenças regulatórias nas normas que tratam do registro de medicamentos fitoterápicos.

	Portaria 22/67	Portaria 6/95	RDC 17/00	RDC 48/04	RDC14/10
Objeto de regulação	Produto fitoterápico	Produto fitoterápico	Medicamento fitoterápico	Fitoterápico	Medicamento fitoterápico
Definição do objeto	“Produto fitoterápico é a preparação obtida de droga de origem vegetal”	“Produto fitoterápico é todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnósticos, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade: é o produto final acabado, embalado e rotulado. Na sua preparação podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos pela legislação vigente. Não podem estar incluídas substâncias ativas de outras origens, não sendo considerado produto fitoterápico quaisquer substâncias ativas, ainda que de origem vegetal, isoladas ou mesmo suas misturas”	Medicamento fitoterápico é o medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” Divide-se em 3 tipos: Novo, tradicional e similar.	“Fitoterápico é o medicamento obtido empregando-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. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais”	“Medicamentos fitoterápicos são os medicamentos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. São caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais”
Componente Ativo	Não descreve	Preparado fitoterápico intermediário (planta medicinal, droga vegetal ou derivado vegetal)	Planta medicinal, droga vegetal ou derivado vegetal	Derivado vegetal	Droga vegetal ou derivado vegetal
Testes farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos	Para especialidade farmacêutica que não contiver produto fitoterápico da Farmacopéia Brasileira ou outros documentos Não descreve	Testes farmacológicos e toxicologia pré-clínica e ensaios clínicos (Resolução 1/88)	Para medicamentos fitoterápicos novos Ensaio clínicos (Resoluções 196/1996 e 251/1997) Testes toxicológicos pré-clínicos (não menciona Portaria 116/96)	Testes toxicológicos pré-clínicos (RE nº 90/04) Ensaio clínicos (Resoluções 196/96 e 251/97)	Testes toxicológicos pré-clínicos (RE nº 90/04) Ensaio clínicos (Resoluções 196/96 e 251/97 e RDC39/08)

Quadro 8. Diferenças regulatórias temporais nas legislações de registro de medicamentos fitoterápicos (conclusão).

	Portaria 22/67	Portaria 6/95	RDC 17/00	RDC 48/04	RDC14/10
Lista de referências bibliográficas	Não	Não	Para medicamentos fitoterápicos tradicionais Lista equivalente contendo 15 documentos (anexo II da resolução)	17 documentos (RDC 88/04)	35 documentos (IN 05/10)
Estudo etnofarmacológico	Não	Não	Para Medicamento fitoterápico tradicional Prova de uso seguro por um período igual ou superior a 10 anos indicação de uso episódica, a coerência com relação às indicações terapêuticas propostas, a ausência de risco tóxico ao usuário, a ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros	Prova de uso seguro por um período igual ou superior a 20 anos e seguindo os mesmos critérios da norma anterior.	Uso comprovado por um período igual ou superior a 20 anos, com algumas modificações: acrescentou o texto "indicado para doença de baixa gravidade" e alteração do texto para a "coerência com relação às indicações terapêuticas propostas comprovadas por uso tradicional"
Lista de medicamentos fitoterápicos com registro simplificado	Não	Não	Para Medicamento fitoterápico tradicional Lista equivalente contendo 11 espécies (anexo I da resolução)	34 espécies vegetais (RDC89/04)	36 espécies vegetais (IN5/08)
Isenção de registro/licença	Equivalente. Para especialidade farmacêutica que contiver produto fitoterápico da Farmacopéia Brasileira ou outros documentos Necessidade de relatório técnico com descrição de critérios de qualidade e testes para verificar atividade e concentração, quando houver	Baseada no artigo 23 da Lei 6360/76, entretanto somente após avaliação do relatório técnico contendo alguns dados da planta, incluindo dados de toxicidade e indicação terapêutica, que se não presentes nas monografias das Farmacopéias Brasileiras (1ª, 2ª, 3ª edições) ou outros documentos oficiais, deveriam ser apresentadas comprovações científicas, conforme a Resolução 1/88	Concedida às formulações presentes na Farmacopéia Brasileira (1ª, 2ª, 3ª e 4ª edições) ou códigos oficiais aceitos, após avaliação de relatório técnico contendo os dados da planta e as informações toxicológicas e farmacológicas, que se não presentes nas monografias, deveriam apresentadas comprovações científicas de acordo com o CNS	Não	Não

Desde 1991, a OMS recomenda a inclusão do conceito de uso tradicional como forma de flexibilização da legislação sanitária na área e como tentativa de implantar algum critério de controle a este segmento. Este conceito somente foi incorporado à legislação brasileira de medicamentos fitoterápicos quase dez anos depois. Durante este período, a consideração da inexistência de relatos escritos cientificamente aceitáveis que comprovassem o uso tradicional da planta medicinal no Brasil, como também o reconhecimento da fragilidade do sistema de farmacovigilância do país em termos de detecção de efeitos adversos de medicamentos, foram os motivos que retardaram a incorporação desta flexibilização à regulamentação sanitária brasileira de medicamentos fitoterápicos (Marques, Petrovick, 2010).

Diante da dificuldade no cumprimento pelas indústrias farmacêuticas das regras estabelecidas pela Portaria 6/95, na publicação da RDC 17/00 ocorreu a incorporação das novas opções para aquisição de registro de medicamentos fitoterápicos, que permanecem nas atualizações de 2004 e na norma vigente, RDC14/10. Dessa forma, o critério do uso tradicional para comprovação da eficácia e da segurança de medicamentos fitoterápicos, através destas três alternativas para registro, passa a ser considerado com uma ação prioritária dentro do processo de regulamentação sanitária adotado na área e se torna alvo de constante atualização.

2.1. Análise das listas de referências bibliográficas

A lista de referências bibliográficas é composta por monografias de plantas medicinais, artigos e livros que podem facilitar o registro de medicamentos fitoterápicos derivados que estejam neles descritos. A lista de referências bibliográficas sofreu várias expansões (Quadro 9 A, B e C) desde a RDC17/00, quando continha apenas 15 documentos, passando para 17 na RDC88/04 e finalmente para 35 documentos na lista vigente (IN5/10) que é utilizada como base para obtenção de pontuação mínima de 6 pontos, conforme regra mencionada anteriormente, para comprovação da eficácia e da segurança do uso da planta medicinal na forma de medicamento fitoterápico.

A lista é dividida em três grupos (A, B e C) de acordo com o nível de evidência de eficácia e segurança apresentados pelo conjunto de obras. O grupo A,

composto por sete obras, é o que apresenta a melhor qualidade de evidência de ensaios clínicos e toxicológicos de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos e por isso recebe a maior pontuação, de acordo com a ANVISA (ANVISA, 2010 b). Os grupos B e C, são compostos por 7 e 21 documentos, respectivamente, e ambos apresentam uma menor qualidade da evidência de eficácia e segurança (Perfeito, 2012). Cada documento deve informar qual o tipo de derivado utilizado, de que parte da planta a partir do qual este foi obtido, qual a forma de obtenção, a posologia proposta e a indicação terapêutica comprovada para uso deste derivado, e estas informações devem ser as mesmas disponibilizadas para o medicamento fitoterápico a ser registrado (Carvalho, 2011).

Dentre os documentos das listas já publicadas estão os quatro volumes das monografias de plantas medicinais da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999; 2002b; 2007a; 2009), as monografias da Comissão E da Alemanha (ABC, 1999), e a sua Expansão (ABC, 2000) e, além disso, também podem ser utilizadas como referência para obtenção de pontuação, todas as monografias de plantas medicinais que contenham informações etnofarmacológicas, dados químicos e dados de estudos pré-clínicos e clínicos.

Dessa forma, as monografias de plantas medicinais representam documentos importantes na obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos, e as informações neles contidas devem ser avaliadas quanto à evidência de eficácia e de segurança que podem demonstrar. A Parte III deste manuscrito traz o levantamento dos estudos toxicológicos pré-clínicos e os ensaios clínicos presentes nas monografias da OMS, nas monografias da Comissão E, e sua Expansão, envolvendo 152 espécies de plantas medicinais com uso terapêutico oficializado no Brasil.

Quadro 9 A. Diferenças entre as listas de referências bibliográficas para registro de medicamentos fitoterápicos. Documentos do Grupo A.

	RDC17/00	RDC88/04	IN5/10
GRUPO A	<p>1- THE COMPLETE GERMAN COMMISSION "E" MONOGRAPHS THERAPEUTIC GUIDE TO HERBAL MEDICINES American Botanical Council Boston, Massachusetts, 1998</p> <p>2- WHO MONOGRAPHS ON SELECTED MEDICINAL PLANTS vol. 1 1998 Geneva</p> <p>3- MONOGRAPHS ON THE MEDICINAL USES OF PLANT DRUGS EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY, 1997</p>	<p>1- Blumenthal, M. THE COMPLETE GERMAN COMMISSION E MONOGRAPHS – therapeutic Guide to herbal medicines. Boston, MA, EUA: American Botanical Council. 1998. 685p.</p> <p>Blumenthal, M.; Goldberg, A.; Brinckmann, J. HERBAL MEDICINE - EXPANDED COMMISSION E MONOGRAPHS. 1.ed. Newton, MA, EUA: American Botanical Council. 2000. 519p.</p> <p>2- WHO. WHO MONOGRAPHS ON SELECTED MEDICINAL PLANTS. Genebra, Suíça: World Health Organization. 1999. V1. 289p., 2001. V2. 287p</p> <p>3- ESCOP-European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the Medicinal uses of plant drugs. Exeter, Reino Unido: University of Exeter. 1996-1997. Fascículos 1 ao 5.</p> <p>4- AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA and Therapeutic Compendium - Monografias</p>	<p>1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. V.1.</p> <p>2 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. V.2.</p> <p>3 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007. V.3.</p> <p>4 – WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. V.4.</p> <p>5-EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY (ESCOP). Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2 ed., 2003.</p> <p>6 – WICHTL, M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis. 3 ed., 2004.</p> <p>7 – AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA. American herbal pharmacopoea and therapeutic compendium – Monografias.</p>

Quadro 9 B. Diferenças entre as listas de referências bibliográficas para registro de medicamentos fitoterápicos. Documentos do Grupo B.

	RDC17/00	RDC88/04	IN5/10
GRUPO B	<p>4- AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA Monografias</p> <p>5- BRITISH HERBAL PHARMACOPOEA Monografias</p> <p>6- BRITISH HERBAL COMPENDIUM British Herbal Association</p> <p>7- LES MEDICAMENTS À BASE DE PLANTES Agence du Medicament, 1998</p> <p>8- HACIA UMA FARMACOPEA CARIBEÑA) Santo Domingo, 1995</p> <p>9- Monografias contendo informações etnofarmacológicas e/ou dados de estudos pré-clínicos e clínicos, realizadas por pesquisadores credenciadas pelo cnpq ou equivalente.</p>	<p>5- Bradley, P.R. British herbal compendium-a handbook of scientific information on widely used plant drugs., Reino Unido: British Herbal Medicine Association. 1992. V1. 239p.</p> <p>6- FRANÇA. Les médicaments à base de plantes. Paris: Agence du Medicament. 1998. 81p.</p> <p>7- Monografias - contendo informações etnofarmacológicas, dados químicos e dados de estudos pré-clínicos e clínicos, realizadas por pesquisadores credenciados pelo cnpq ou equivalente.</p>	<p>8 – BLUMENTHAL, M. The ABC clinical guide to herbs. Austin, USA: The American Botanical Council, 2003.</p> <p>9 – DERMARDEROSIAN, A. (coed.) Et al. The Review of Natural Products – The most complete source of natural product information. USA: Wolters Kluwer Health, 2008.</p> <p>10 – FRANÇA. Les médicaments à base de plantes. Paris: Agence du Medicament, 1998.</p> <p>11 – MILLS, S.; BONE, K. The essential guide to herbal safety. USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.</p> <p>12 - Monografias, teses ou dissertações contendo informações etnofarmacológicas, dados químicos e dados de estudos pré-clínicos e clínicos.</p> <p>13 - AMARAL, A.C.F.; SIMÕES, E.V.; FERREIRA, J.L.P. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. FIOCRUZ. Abifito, 2005.</p> <p>14 - GILBERT, B.; FERREIRA, J.L.P.; ALVES, L.F. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. FIOCRUZ. Abifito, 2005.</p>

Quadro 9 C. Diferenças entre as listas de referências bibliográficas para registro de medicamentos fitoterápicos. Documentos do Grupo C.

	RDC17/00	RDC88/04	IN5/10
GRUPO C	<p>10- MINISTERIO DE LA SALUD Y ACCIÓN SOCIAL SECRETARIA DE POLÍTICA Y REGULACIÓN DE SALUD ANMAT (26/05/99) Disposicion n.º 2673</p> <p>11- VADEMECUM DE PRESCRIPCIÓN . PLANTAS MEDICINAIS Masson, S. A. 3ª edição 1998</p> <p>12- HERBAL MEDICINES A Guide for Health Care Professionals, London The Pharmaceutical Press 1996</p> <p>13- PDR for HERBAL MEDICINES The information standard for complimentary medicine 1998</p> <p>14- FARMÁCIAS VIVAS F.J.A. Matos Editora da UFCE, 1999</p> <p>15- 270 PLANTAS MEDICINAIS IBEROAMERICANAS Gupta, M.P. CYTED Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo, 1995</p>	<p>8 - Hacia una farmacopea caribeña (TRAMIL 7). Santo Domingo: Editora Lionel Germón Robineau. 1995.</p> <p>9- ARGENTINA. Disposición n.º 2673. Ministerio de la Salud y Acción Social, Secretaría de Política y Regulación de Salud, ANMAT. 1999.</p> <p>10- GARCIA, A.A. Vademecum de prescripción-plantas medicinales. 3. Ed. 1999. 1148p.</p> <p>11- Newall, C.A.; Anderson, L.A.; phillipson, J.D. Herbal medicines a guide for healthcare Professionals. 1996. 296p.</p> <p>12- PDR for herbal medicines. 2.ed., 2000. 860p.</p> <p>13- Matos, F.J. Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado Para pequenas comunidades. 3. Ed., 1998. 220p.</p> <p>14- Gupta, M.P. 270 plantas medicinales iberoamericanas. 1.ed. , 1995. 617p.</p> <p>15 - ALONSO, J.R. Tratado de fitomedicina-bases clínicas e farmacológicas, 1998. 1039p.</p> <p>16- Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P. de; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. Farmacognosia da planta ao medicamento. 1.ed., 1999. 821p. 479-2</p> <p>17- LOGGIA, R.D. Piante officinali per infusi e tisane um manuale su basi scientifiche Per farmacisti e medici. 2.ed. 1993. 566p.</p>	<p>15 – Brasil, Ministério da Saúde. A fitoterapia no SUS e o Programa de pesquisa de plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília, 2006.</p> <p>16 - LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª edição. Nova Odessa, Brasil: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2008.</p> <p>17 – SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G. Et al. (Org.) Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFSC e UFRGS Editora., 2007.</p> <p>18 - ARGENTINA. Listado de drogas vegetales que se incluyen en el registro de medicamentos fitoterapicos de larga tradición. ANMAT, 2009.</p> <p>19 – BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 1992. V.1.</p> <p>20 – BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 2006. V.2.</p> <p>21 – BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. Herbal medicine - Expanded commission E monographs. 1 ed. Newton, USA: American Botanical Council, 2000.</p> <p>22 – CÁCERES, A. Vademécum nacional de plantas medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria, Universidad de San Carlos de Guatemala, 2006.</p> <p>23 – CARVALHO, J.C.T. Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Ribeirão Preto, Brasil: Tecmedd Editora, 2004.</p> <p>24 – DINIZ, M.F.F.M. et al. Memento de plantas medicinais - As plantas como alternativa terapêutica: aspectos populares e científicos. João Pessoa, Brasil: UFPB, 2006.</p> <p>25 – FETROW, C.W.; AVILA, J.R. Manual de medicina alternativa para o profissional. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2000.</p> <p>26 – GARCIA, A.A. Fitoterapia: vademecum de prescripción. Plantas medicinales. 3ª edición., 1998.</p> <p>27 – GUPTA, M.P. 270 Plantas medicinales iberoamericanas. 1.ed. Santafé de Bogotá, Colômbia: CYTED, 1995.</p> <p>28 – GUPTA, M.P. (ed). Plantas medicinais iberoamericanas (CYTED). Convenio Andrés Bib. Panamá, 2008.</p> <p>29 – TRAMIL. Hacia una farmacopea caribeña (TRAMIL 7), 1995.</p> <p>30 – PHYSICIANS DESK REFERENCE. PDR for herbal medicines. 4 ed. Montvale, USA: Thomson Healthcare, 2007.</p> <p>31 – MCKENNA, D. J. <i>Et al.</i> Botanical medicine. The desk reference for major herbal supplements, 2002</p> <p>32 – MILLS, S.; BONE, K. Principles and practice of phytotherapy, 1999.</p> <p>33 - NEWALL, C.A.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. Herbal medicines: a guide for health-care professionals., 1996.</p> <p>34 – SOUSA, M.P. et al. Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras. 2 ed. Fortaleza, Brasil: Editora UFC, 2004.</p> <p>35 – ALONSO, J. Tratado de fitofármacos e nutracéuticos. Buenos Aires, Argentina: Corpus, 2008.</p>

2.2. Análise das listas de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado

A lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS) desde a primeira publicação na RDC17/00, contendo 11 espécies de plantas medicinais, foi expandida em 2004 (na RDC 89/04) para 34 espécies, em 2008 (IN5/08) foram acrescentadas mais 2 espécies, resultando na lista atual de 36 plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados que não precisam comprovar a sua eficácia e segurança para obtenção de registro no órgão de vigilância sanitária (Quadro 10).

Em 2012, um estudo que avaliou o registro sanitário destes produtos notou que dentre as quatro opções para comprovação de eficácia e de segurança, a mais utilizada pelas indústrias farmacêuticas parece ser a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, pois a ela pertence a maioria das espécies de plantas medicinais com maior número de medicamentos fitoterápicos derivados registrados (Perfeito, 2012) (Quadro 11). Algumas destas espécies da LMFRS também podem ser disponibilizadas no SUS na forma de medicamentos fitoterápicos.

De acordo com a agência reguladora, é dispensada a comprovação da eficácia e da segurança dos medicamentos fitoterápicos presentes na LMFRS, devido à grande quantidade de estudos, incluindo ensaios clínicos relacionados à indicação terapêutica descrita na lista (IN5/08). Entretanto, foram encontrados poucos ensaios clínicos publicados e a maioria de baixa qualidade metodológica envolvendo as espécies presentes na LMFRS (Parte IV).

Quadro 10. Comparação entre as listas de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS) presente no anexo I da RDC nº17/2000, na LMFRS da RDC89/04 e na LMFRS da IN5/08.

Nº	Nome científico	Derivados vegetais*	Presença na Lista de Registro Simplificado		
			RDC17/00	RDC89/04	IN5/08
1	<i>Cynara scolymus</i> L.	Extrato, Tintura			
2	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Extrato, Tintura			
3	<i>Allium sativum</i> L.	Extrato, tintura e óleo			
4	<i>Arnica montana</i> L.	Extratos/tintura			
5	<i>Aloe vera</i> (L.) Burn f.	Extrato obtido do gel			
6	<i>Peumus boldus</i> Mol.	Extratos/tintura			
7	<i>Calendula officinalis</i> L.	Extratos/tintura			
8	<i>Matricaria recutita</i> L.	Extratos/tintura			
9	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	Extratos/tintura			
10	<i>Aesculus hippocastannum</i> L.	Extratos/tintura			
11	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban,	Extratos			
12	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	Extratos			
13	<i>Symphytum officinale</i> L.	Extratos			
14	<i>Echinacea purpurea</i> Moench	Extratos			
15	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Extratos/tintura			
16	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss.	Extratos/tintura			
17	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Óleo essencial, extratos, tintura			
18	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Extratos			
19	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Extratos			
20	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	Extratos/tintura			
21	<i>Mikania glomerata</i> Sprengl.	Extratos/tintura			
22	<i>Paullinia cupana</i> H.B.&K.	Extratos/tintura			
23	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	Extratos/tintura			
24	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Extratos/tintura			
25	<i>Mentha x piperita</i> L.	Óleo			
26	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Extratos/tintura			
27	<i>Melissa officinalis</i> L.	Extratos/tintura			
28	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Extratos/tintura			
29	<i>Polygala senega</i> L.	Extratos/tintura			
30	<i>Sambucus nigra</i> L.	Extratos/tintura			
31	<i>Salix alba</i> L.	Extratos			
32	<i>Serenoa repens</i> (Bartram) J.K. Small	Extratos			
33	<i>Senna alexandrina</i> Miller	Extratos/tintura			
34	<i>Tanacetum parthenium</i> Sch. Bip.	Extratos/tintura			
35	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> Spreng.	Extratos/tintura			
36	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Extratos/tintura			

Legenda: Em verde a presença na lista respectiva, e em branco a não presença. * Derivado vegetal de acordo com a RDC14/10.

Quadro 11. Espécies vegetais com maior número de medicamentos fitoterápicos derivados registrados. Todas as espécies também pertencem à lista de registro simplificado publicada na IN5/08.

Nome da planta em latim	Número de registros na ANVISA
<i>Aesculus hippocastanum</i> (Castanha da Índia)	23
<i>Mikania glomerata</i> (Guaco)	21
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	20
<i>Cynara scolymus</i> (Alcachofra)	17
<i>Cassia angustifolia</i> , <i>Cassia senna</i> e <i>Senna alexandrina</i> (Sene)	17
<i>Valeriana officinalis</i> (Valeriana)	17
<i>Passiflora incarnata</i> (Maracujá)	16
<i>Peumus boldus</i> (Boldo)	16
<i>Maytenus officinalis</i> (Espinheira-santa)	14
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	14
<i>Hypericum perforatum</i> (Hipérico)	10
<i>Rhamnus purshiana</i> (cáscara-sagrada)	8

(Fonte: Adaptado de Perfeito, 2012).

2.3. Testes toxicológicos pré-clínicos exigidos para registro de medicamentos fitoterápicos e diferenças entre os testes toxicológicos pré-clínicos exigidos para registro de medicamentos quimicamente definidos

Para obtenção de registro, a outra opção para comprovação da eficácia e da segurança de medicamentos fitoterápicos é a apresentação de estudos pré-clínicos e ensaios clínicos. A análise dos estudos toxicológicos pré-clínicos presentes nas normas gerais (Resolução 1/88 (Brasil, 1988 b) e específicas (Portaria 116/96 (Brasil, 1996 b) e a RE 90/04 (Brasil, 2004 d)) relacionadas aos estudos que devem ser apresentados no processo de registro de medicamentos fitoterápicos verificou que os testes de toxicidade reprodutiva e os testes de carcinogenicidade que antes eram exigidos pela Resolução 1/88, vigente no período da Portaria 6/95, não são mais requisitados pela RE 90/04, guia atual específico da área que trata dos estudos de toxicidade pré-clínica, conforme Quadro 12.

Existem diferenças quanto aos testes toxicológicos exigidos na regulamentação de medicamentos fitoterápicos quando comparados aos testes toxicológicos necessários para obtenção de registro dos medicamentos contendo substância ativa isolada (Quadro 13), regulamentados pelas normas RDC136/03 e outras normas acessórias. Em 2010, a ANVISA publicou o “Guia para condução de

estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos novos” (ANVISA, 2010c), que orienta o setor farmacêutico durante o desenvolvimento de medicamentos, recomendando que sejam executados os seguintes testes toxicológicos pré-clínicos: toxicidade de dose única, toxicidade dose repetitivas, mutagenicidade/genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, tolerância local, segurança farmacológica e toxicocinética. Na RDC90/04 não há exigência dos testes de toxicidade reprodutiva, dos testes de carcinogenicidade, dos testes para avaliação da segurança farmacológica e dos estudos de toxicocinética para o registro de medicamentos fitoterápicos.

Quadro 12. Diferenças entre as principais normas existentes que tratam dos testes toxicológicos pré-clínicos necessários para obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos.

Testes exigidos	Resolução 1 de 1988 (norma relacionada: Portaria 6/95)	Portaria 116/1996 (norma relacionada: RDC17/00)	RE 90/2004 (normas relacionadas: RDC48/04 e RDC14/10)
TOXICIDADE DOSE ÚNICA	SIM	SIM	SIM
TOXICIDADE DOSES REPETITIVAS	SIM	SIM	SIM
MUTAGENICIDADE e GENOTOXICIDADE	SIM	SIM Condições: a) for usada por longos períodos (acima de um ano). b) ter analogia com substância que se suspeita ou que seja reconhecidamente mutagênica. c) provocar depressão de medula óssea, em doses toleráveis. e) produzir efeitos cancerígenos.	SIM Condição: Quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos.
TOXICIDADE REPRODUTIVA	SIM	SIM Considerado complementar, não menciona as condições	NADA CONSTA
CARCINOGENICIDADE	SIM	SIM Condições: a) apresentar analogia com substância que se suspeita ou que seja reconhecidamente cancerígena. b) afetar mitose c) aparentemente seja retida em tecidos corpóreos por longos períodos. d) deva ser usada por longos períodos, especialmente em jovens.	NADA CONSTA
ESTUDO TOLERANCIA LOCAL	NADA CONSTA	SIM, para compostos administrados sobre a pele	SIM, uso tópico
SEGURANÇA FARMACOLÓGICA	NADA CONSTA	NADA CONSTA	NADA CONSTA

Quadro 13. Diferença entre os estudos toxicológicos pré-clínicos exigidos para fins de registro de medicamentos fitoterápicos e medicamentos novos.

Testes exigidos	Medicamentos fitoterápicos RE 90/2004 (Normas relacionadas: RDC48/04 e RDC14/10)	Medicamentos novos Guia para condução de estudos pré-clínicos de segurança para medicamentos novos (Normas relacionadas: RDC 136/03 e outras)
TOXICIDADE DOSE ÚNICA	SIM	SIM
TOXICIDADE DOSES REPETITIVAS	SIM	SIM
MUTAGENICIDADE e GENOTOXICIDADE	SIM Condição: Quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos.	SIM
TOXICIDADE REPRODUTIVA	NADA CONSTA	SIM
CARCINOGENICIDADE	NADA CONSTA	SIM Devem ser realizados para medicamentos cujo uso clínico esperado se dê de forma contínua por no mínimo seis meses; para medicamentos utilizados repetidamente ou intermitentemente no tratamento crônico ou condições recorrentes e para qualquer substância em que seu potencial carcinogênico seja previamente conhecido.
ESTUDO TOLERANCIA LOCAL	SIM	SIM
SEGURANÇA FARMACOLOGICA	NADA CONSTA	SIM
TOXICOCINÉTICA	NADA CONSTA	SIM

Durante a história do uso de medicamento, dois incidentes alertaram a respeito dos efeitos nocivos dos medicamentos no desenvolvimento fetal. O primeiro foi o desastre da talidomida na década de 1960. O segundo foi a elevada incidência de câncer vaginal e cervical em mulheres jovens, na década de 70, cujas mães haviam ingerido dietilestilbestrol (DES) durante o início da gravidez com o objetivo de prevenir o aborto espontâneo. Considerando estes incidentes, e as limitações éticas envolvidas na avaliação dos efeitos dos medicamentos na reprodução e no desenvolvimento em seres humanos, os testes de teratogenicidade são considerados como testes pré-clínicos estritamente necessários para avaliação toxicológica de qualquer medicamento como pré-requisito para aprovação de novas drogas pelas agências reguladoras de todo o mundo (Klaassen, 2008).

Considerando a potencial tóxico de quaisquer medicamentos no desempenho reprodutivo, existem ao menos três tipos de testes de toxicidade reprodutiva que devem ser realizados (Hill, Rang, 2013):

- Fertilidade de ambos os sexos, fertilização e implantação;
- Desenvolvimento embrio-fetal ou teratologia;
- Desenvolvimento perinatal e pós-natal.

Diante da falta de conhecimento sobre a constituição química dos medicamentos fitoterápicos associada à existência comprovada cientificamente de substâncias abortíferas e teratogênicas em diversas espécies de plantas, como as lectinas de *Momordica charantia* e os alcalóides de *Veratrum californicum*, os efeitos destes medicamentos sobre a reprodução e o desenvolvimento também devem ser analisados (Klaassen, 2008). Além disso, a avaliação da toxicidade reprodutiva, por questões éticas, não é realizada em ensaios clínicos. Dessa forma a caracterização dos efeitos dos medicamentos sobre a reprodução e o desenvolvimento somente ocorre em estudos pré-clínicos, que, portanto devem ser obrigatórios.

Os testes de carcinogenicidade são testes geralmente realizados quando há dúvida a respeito do potencial carcinogênico do medicamento ou quando este medicamento pretende ser utilizado cronicamente (Klaassen, 2008; HILL, RANG, 2013).

Como a maior parte dos medicamentos fitoterápicos é vendida sem prescrição médica (RDC138/03) (Brasil, 2003c) e como existe uma tradição da população de uso de produtos derivados de plantas, a sua utilização crônica não

deve ser descartada. Além disso, existem várias substâncias carcinogênicas já identificadas de espécies de plantas medicinais como é o caso do ptaquilosídeo de *Pteridium aquilinum* (Klaassen, 2008). A avaliação do potencial carcinogênico de medicamentos em ensaios clínicos é limitada devido ao tempo para o aparecimento de sintomas do câncer comparado ao tempo de execução dos ensaios clínicos. Dessa forma, a avaliação pré-clínica da carcinogenicidade destes medicamentos deve ser considerada obrigatória.

Os testes para avaliação da segurança farmacológica são aqueles que pesquisam os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância teste nas funções fisiológicas dos diversos sistemas orgânicos (como sistemas renal, nervoso, cardíaco, endócrino, respiratório) em relação ao nível de exposição ao medicamento. Os testes de toxicocinética são aqueles que avaliam a exposição sistêmica através da análise da absorção, da distribuição, da biotransformação e da excreção da(s) substância(s) ativa(s) presentes no medicamento considerando a dose e o tempo. Como os medicamentos fitoterápicos caracterizados pela mistura complexa de componentes ativos, são geralmente administrados via oral na forma de cápsulas e comprimidos, e dessa forma, tem o potencial de serem distribuídos sistemicamente pelo organismo, a avaliação do perfil toxicocinético das substâncias presentes nestes medicamentos como também a avaliação dos possíveis danos decorrentes desta exposição sistêmica, muitas vezes não avaliados especificamente nos testes toxicológicos-padrão (dose única e doses repetitivas), devem ser considerados essenciais na análise pré-clínica destes produtos previamente a sua experimentação científica em seres humanos (Klaassen, 2008; ANVISA, 2010c).

3. A regulamentação sanitária das drogas vegetais industrializadas

Até 2010, os únicos produtos que poderiam ser comercializados com alegações terapêuticas eram os medicamentos manipulados e os industrializados, incluindo os medicamentos novos (também similares e genéricos) e os medicamentos fitoterápicos. Em 2010, foi publicada uma nova norma, a RDC10/10 (Brasil, 2010 b) pela qual as drogas vegetais industrializadas foram oficializadas para ter alegações terapêuticas padronizadas baseadas no uso tradicional. De acordo com a norma, a droga vegetal industrializada é:

É a planta medicinal, ou suas partes, rasuradas, trituradas ou pulverizadas, estabilizadas ou não, e apresentadas na forma final ao consumidor para serem utilizadas na preparação caseira de infusões, decocções e macerações, com indicações terapêuticas padronizadas.

A norma traz em seu anexo uma lista de 66 espécies vegetais que foram selecionadas com base no uso tradicional. De acordo com a agência reguladora, 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.

A autorização da produção e da comercialização das drogas vegetais industrializadas ocorre através do processo de notificação simplificada²⁴, criado pela ANVISA através da norma RDC 199/2006 (Brasil, 2006c) para substituir a isenção de registro que existia anteriormente para produtos presentes nas farmacopéias oficiais e com tradição de uso. De acordo com esta norma, a notificação é a prévia comunicação à autoridade sanitária federal (ANVISA) referente à fabricação, importação e comercialização destes produtos constante no anexo desta resolução ou suas atualizações. O objetivo esperado com a notificação, de acordo com a agência reguladora, é garantir a qualidade desses produtos através do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle, uma vez que a eficácia e a segurança são estabelecidas pelo uso consagrado e pela ausência de relatos de abuso ou risco durante esses anos.

Com a publicação da RDC 10/10, as 66 espécies de plantas medicinais presentes no seu anexo podem ser produzidas e comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas com indicações terapêuticas oficializadas pelo Ministério da Saúde. O processo de notificação simplificada não exige a comprovação da eficácia e da segurança destes produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais antes que estes cheguem ao mercado (Brasil, 2010b).

²⁴ Não há relação com a notificação de efeito adverso a medicamentos.

4. Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a lista de drogas vegetais industrializadas e presença nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira

A isenção de registro sempre esteve presente na história da regulamentação sanitária de medicamentos no Brasil envolvendo aqueles produtos terapêuticos com fórmulas de uso tradicional e consagrado, incluindo os produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais. As primeiras normas que marcaram o início da Vigilância Sanitária de medicamentos no Brasil, o Decreto-Lei nº 19606/31, o Decreto-Lei nº 20377/31 e o Decreto nº 20397/46 já isentavam de registro²⁵ os chamados produtos officinais, definidos como as preparações presentes na Farmacopéia Brasileira (FB) ou outras farmacopéias e formulários. Na década de 70, a Lei nº 6360 de 23/09/1976, através do seu artigo 23, continuou a permitir a isenção de registro para produtos presentes nas 1ª, 2ª, 3ª e 4ª edições da FB, muitos deles derivados de plantas medicinais. Este artigo somente foi revogado, quase 30 anos depois, pela Lei nº 10.742, de 6/10/2003 (Brasil, 2003 b).

Quais são as espécies de plantas medicinais cujos produtos terapêuticos derivados presentes nas edições 1ª, 2ª, 3ª e 4ª da FB eram isentos de registro? As espécies vegetais presentes na LMFRS e na Lista de drogas vegetais industrializadas que atualmente recebem com mais facilidade a autorização para comercialização e produção, faziam parte destas primeiras edições da FB?

A análise destes documentos demonstrou que a maioria das espécies da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a maioria das espécies da lista de drogas vegetais industrializadas está presente nas quatro primeiras edições da Farmacopéia Brasileira (Brasil/FB, 1929; 1959; 1976; 1999-2005) (Quadros 14 e 15).

Dessa forma, o modelo regulador atual na área continua a facilitar a comercialização de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais que antes eram isentos de registro por estarem incluídos na FB. O que mais preocupa, no entanto, é que a isenção de registro não obrigava os fabricantes destes produtos a comprovarem a sua eficácia e a sua segurança, e a manutenção desta facilitação da entrada destes produtos no mercado, muitos agora com registro aprovado pelo

²⁵ Na época o termo *licença* era utilizado no lugar de registro.

Ministério da Saúde, permite que estes sejam ainda disponibilizados no SUS, sem a devida comprovação da sua ação terapêutica.

A análise das normas que regulamentam o registro de medicamentos fitoterápicos demonstrou que as alterações que ocorreram na regulamentação destes produtos ao longo das diferentes atualizações normativas, acompanham o processo de modificação que ocorreu na Lei 6360/76 durante a qual foi revogado o seu artigo 23 que isentava de registro os produtos derivados de plantas medicinais presentes na Farmacopéia Brasileira (1ª a 4ª edições).

A Portaria 6/95 e a RDC 17/00, que estavam submetidas hierarquicamente a Lei 6360/76 e ao seu artigo 23, na época ainda não revogado, também consideravam as informações presentes nas monografias de plantas medicinais da Farmacopéia Brasileira (FB) como base para isenção de registro para estes produtos, exigindo também para isso a apresentação de relatório técnico contendo dados de eficácia e segurança. Na prática estes relatórios não eram avaliados adequadamente pela agência regulatória, e estes medicamentos acabavam sendo registrados automaticamente.

A RDC 48/04 e a RDC 14/10 vigentes após a revogação do artigo 23 da Lei 6360/76, não admitem a isenção de registro, mas mantêm as novas opções para obtenção de registro para os medicamentos fitoterápicos: as listas de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS), as listas de referências bibliográficas e a realização de estudo etnofarmacológico de utilização.

A inclusão de opções alternativas para comprovação da eficácia e da segurança para fins de registro de medicamentos fitoterápicos, através da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e da lista de referências bibliográfica, e a possibilidade de notificação das drogas vegetais industrializadas constituem mecanismos para a manutenção de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais no mercado sem a prévia avaliação técnico-científica adequada.

Quadro 14. Plantas medicinais pertencentes à lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS) e presença nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira (FB). Em destaque as espécies presentes.

Nº	Planta Medicinal pertencente à LMFRS	FB 1ª edição*	FB 2ª edição*	FB 3ª edição*	FB 4ª edição*
1	<i>Aesculus hippocastanum</i>				
2	<i>Allium sativum</i>				
3	<i>Aloe vera</i>				
4	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>				
5	<i>Arnica montana</i>				
6	<i>Calendula officinalis</i>				
7	<i>Centella asiatica</i>				
8	<i>Cimicifuga racemosa</i>				
9	<i>Cynara scolymus</i>				
10	<i>Echinacea purpurea</i>				
11	<i>Eucalyptus globulus</i>				
12	<i>Ginkgo biloba</i>				
13	<i>Glycyrrhiza glabra</i>				
14	<i>Hamamelis virginiana</i>				
15	<i>Hypericum perforatum</i>				
16	<i>Matricaria recutita</i>				
17	<i>Maytenus officinalis</i>				
18	<i>Melissa officinalis</i>				
19	<i>Mentha piperita</i>				
20	<i>Mikania glomerata</i>				
21	<i>Panax ginseng</i>				
22	<i>Passiflora incarnata</i>				
23	<i>Paullinia cupana</i>				
24	<i>Peumus boldus</i>				
25	<i>Pimpinella anisum</i>				
26	<i>Piper methysticum</i>				
27	<i>Polygala senega</i>				
28	<i>Rhamnus purshiana</i>				
29	<i>Salix alba</i>				
30	<i>Sambucus nigra</i>				
31	<i>Senna alexandrina</i>				
32	<i>Serenoa repens</i>				
33	<i>Symphytum officinale</i>				
34	<i>Tanacetum parthenium</i>				
35	<i>Valeriana officinalis</i>				
36	<i>Zingiber officinale</i>				

* Referência: (Brasil/FB, 1929; 1959; 1976; 1999-2005).

Quadro 15. Plantas medicinais pertencentes a lista de drogas vegetais industrializadas (DV) e presença nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira (FB). Em destaque as espécies presentes.

Nº	Planta Medicinal pertencente à DV	FB 1ª edição*	FB 2ª edição*	FB 3ª edição*	FB 4ª edição*
1	<i>Achillea millefolium</i>				
2	<i>Achyrocline satureioides</i>				
3	<i>Aesculus hippocastanum</i>				
4	<i>Ageratum conyzoides</i>				
5	<i>Allium sativum</i>				
6	<i>Anacardium occidental</i>				
7	<i>Arctium lappa</i>				
8	<i>Arnica montana</i>				
9	<i>Baccharis trimera</i>				
10	<i>Bidens pilosa</i>				
11	<i>Caesalpinia ferrea</i>				
12	<i>Calendula officinalis</i>				
13	<i>Casearia sylvestris</i>				
14	<i>Cinnamomum verum</i>				
15	<i>Citrus aurantium</i>				
16	<i>Cordia verbenacea</i>				
17	<i>Curcuma longa</i>				
18	<i>Cymbopogon citratus</i>				
19	<i>Cynara scolymus</i>				
20	<i>Echinodorus macrophyllus</i>				
21	<i>Equisetum arvense</i>				
22	<i>Erythrina verna</i>				
23	<i>Eucalyptus globulus</i>				
24	<i>Eugenia uniflora</i>				
25	<i>Glycyrrhiza glabra</i>				
26	<i>Hamamelis virginiana</i>				
27	<i>Harpagophytum procumbens</i>				
28	<i>Illicium verum</i>				
29	<i>Justicia pectoralis</i>				
30	<i>Lippia alba</i>				
31	<i>Lippia sidoides</i>				
32	<i>Malva sylvestris</i>				
33	<i>Matricaria recutita</i>				
34	<i>Maytenus officinalis</i>				
35	<i>Melissa officinalis</i>				
36	<i>Mentha pulegium</i>				
37	<i>Mentha piperita</i>				
38	<i>Mikania glomerata</i>				
38	<i>Momordica charantia</i>				
40	<i>Passiflora alata</i>				
41	<i>Passiflora edulis</i>				
42	<i>Passiflora incarnata</i>				
43	<i>Paullinia cupana</i>				
44	<i>Peumus boldus</i>				
45	<i>Pimpinella anisum</i>				
46	<i>Plantago major</i>				
47	<i>Plectranthus barbatus</i>				

Quadro 15. Plantas medicinais pertencentes à lista de drogas vegetais industrializadas (DV) e presença nas primeiras edições da Farmacopéia Brasileira (FB). Em destaque as espécies presentes (conclusão).

Nº	Planta Medicinal pertencente à DV	FB 1ª edição*	FB 2ª edição*	FB 3ª edição*	FB 4ª edição*
48	<i>Phyllanthus niruri</i>				
49	<i>Polygala senega</i>				
50	<i>Polygonum acre</i>				
51	<i>Psidium guajava</i>				
52	<i>Punica granatum</i>				
53	<i>Rhamnus purshiana</i>				
54	<i>Rosmarinus officinalis</i>				
55	<i>Salix alba</i>				
56	<i>Salvia officinalis</i>				
57	<i>Sambucus nigra</i>				
58	<i>Schinus terebinthifolia</i>				
59	<i>Senna alexandrina</i>				
60	<i>Solanum paniculatum</i>				
61	<i>Stryphnodendron adstringens</i>				
62	<i>Taraxacum officinale</i>				
63	<i>Uncaria tomentosa</i>				
64	<i>Vernonia condensata</i>				
65	<i>Vernonia polyanthes</i>				
66	<i>Zingiber officinale</i>				

* Referência: (Brasil/FB, 1929; 1959; 1976; 1999-2005)

5. O modelo regulador facilitador e as próximas ações

Em decorrência das políticas existentes na área, PNPMF e PNPIC (Brasil, 2006 a; d) foi publicada a RDC14/10 como a primeira tentativa de aprimoramento do processo regulatório, mas como foi discutido não trouxe muitas diferenças em relação a norma anterior RDC48/04, principalmente quanto aos critérios para comprovação de eficácia e segurança de medicamentos fitoterápicos que continuam mantendo os mecanismos facilitadores de registro que não incentivam a pesquisa científica e tecnológica para o desenvolvimento destes medicamentos e não contribuem para o adequado controle sanitário destes produtos.

De acordo com a análise do percurso do controle sanitário na área, as ações da autoridade regulatória federal na regulamentação sanitária de medicamentos fitoterápicos estão direcionadas a valorização dos mecanismos facilitadores de registros baseados no critério da tradição do uso, através das constantes atualizações das listas de registro simplificado e da lista de referências bibliográficas. As novas opções para comprovação de eficácia e segurança presentes na regulamentação atual são resultado da dificuldade de se comprovar experimentalmente a utilidade terapêutica e a segurança destes medicamentos fitoterápicos. O uso tradicional vem sendo utilizado como prova inequívoca da utilidade terapêutica dos produtos derivados de plantas medicinais, e não como instrumento orientador das pesquisas científicas na área. Esta tendência permanece nas recentes modificações da regulamentação na área.

A criação de uma nova categoria de produto terapêutico derivado de plantas medicinais com exigências menos rígidas para registro e com o objetivo de fortalecer o mercado de fitoterápicos, faz parte da agenda da ANVISA desde o processo de construção da norma de drogas vegetais industrializadas (Carvalho, 2011). Entretanto, por questões jurídicas esta nova categoria foi criada somente agora e denominada de Produto Tradicional Fitoterápico (PTF).

Em março de 2013, a ANVISA aprovou uma proposta de mudança da regulamentação de medicamentos fitoterápicos baseada no modelo regulatório do México (Castellanos, 2009), visando facilitar ainda mais o registro de medicamentos fitoterápicos com base no seu uso tradicional comprovado por livros e artigos. O início desta mudança foi marcado pela publicação da RDC 13, em 14 de março de 2013, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais

Fitoterápicos. Esta norma define os **produtos tradicionais fitoterápicos** como “aquele obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança seja baseada por meio da tradicionalidade de uso e que seja caracterizado pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade” (Brasil, 2013f). A norma também considera que o produto tradicional fitoterápico pode ser sujeito ao registro ou a notificação, conforme trecho abaixo:

Art. 4º O fabricante é responsável pela qualidade dos Produtos Tradicionais Fitoterápicos por ele fabricados, assegurando que os produtos são adequados aos fins aos quais se destinam e cumprem os requisitos estabelecidos no registro ou notificação (Brasil, 2013f).

Dessa forma, através das informações presentes nesta norma, o produto tradicional fitoterápico pode ser tanto um medicamento fitoterápico industrializado ou uma droga vegetal industrializada. As normas que regulamentam o registro e a notificação dos produtos tradicionais fitoterápicos serão submetidas à consulta pública em breve (ANVISA, 2013b).

Recentemente, foi aberta a Consulta Pública (CP) nº 14 de maio de 2013 (CP14/13 (Brasil, 2013g) que trata da atualização da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS) e da elaboração da lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado (LPTFRS). De acordo com a agência reguladora estes produtos não precisam apresentar testes de eficácia e segurança para obtenção de registro, e a diferença entre estes dois tipos de medicamentos estaria na existência de estudos clínicos que comprovam a eficácia e a segurança do primeiro (medicamento fitoterápico da LMFRS) e a tradição de uso para o segundo (produto tradicional fitoterápico).

Na análise do documento são listados 27 medicamentos fitoterápicos e 12 produtos tradicionais fitoterápicos. Comparando-o a LMFRS vigente (IN5/08), observa-se que produtos que antes eram denominados medicamentos fitoterápicos derivados das plantas medicinais *Arnica Montana*, *Calendula officinalis*, *Hammamelis virginiana*, *Matricaria recutita*, *Maytenus ilicifolia* (atual *Maytenus officinalis*), *Mikania glomerata*, *Passiflora incarnata*, *Peumus boldus*, *Sambucus nigra* e *Symphytum officinale* passam a ser denominados de produto tradicional fitoterápico, sem quaisquer mudanças nas suas características, como dosagem, marcador, tipo de produto. Como os produtos derivados destas espécies constam na

LMFRS ainda vigente e podem obter o registro de forma simplificada baseado na justificativa de existirem diversos estudos científicos que comprovem sua eficácia e segurança, e agora passam a ter o registro simplificado com base no uso tradicional, tornam claro como é contraditória a regulação sanitária nesta área.

A espécie *Glycyrrhiza glabra* que na LMFRS (IN5/08) pode ser registrada na categoria terapêutica de expectorante (dose diária: 60 a 200mg de ácido glicirrízínico) ou na categoria de coadjuvante no tratamento de úlcera gástrica (dose diária: 200 a 600mg de ácido glicirrízínico) na CP 14/13 passa a ser denominada produto tradicional fitoterápico na indicação como expectorante e continua sendo medicamento fitoterápico na outra indicação. Além disso, foi adicionado um novo produto derivado a espécie vegetal *Silybum marianum*, indicado como hepatoprotetor na lista de produto tradicional fitoterápico. Dessa forma, a lista produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado contém 12 medicamentos fitoterápicos com registro simplificado agora baseado no uso tradicional e que passam a serem denominados produtos tradicionais fitoterápicos.

Quanto a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado presente na CP 14/13, permanecem os medicamentos derivados das seguintes espécies vegetais, *Aesculus hippocastanum*, *Allium sativum*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Centella asiatica*, *Cimicifuga racemosa*, *Cynara scolymus*, *Echinacea purpurea*, *Eucalyptus globulus*, *Ginkgo biloba*, *Glycyrrhiza glabra* (20 a 600mg de ácido glicirrízínico), *Hypericum perforatum*, *Mentha x piperita*, *Panax ginseng*, *Paullinia cupana*, *Pimpinella anisum*, *Piper methysticum*, *Polygala senega*, *Rhamnus purshiana*, *Salix Alba*, *Senna alexandrina*, *Serenoa repens*, *Tanacetum parthenium*, *Valeriana officinalis* e *Zingiber officinale*, sem quaisquer modificações comparada a lista anterior. Além disso, foram adicionadas mais três espécies: *Harpagophytum procumbens* (indicada como antiinflamatório), *Plantago ovata* (indicada para o tratamento constipação e da síndrome do intestino irritável) e *Vaccinium myrtillus* (indicada nos casos de fragilidade capilar e insuficiência venosa periférica), totalizando 27 medicamentos fitoterápicos.

Dessa forma, as duas listas juntas contêm 39 medicamentos derivados de plantas medicinais que podem ser chamados de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos, e representam uma ampliação da lista de registro

simplificado constante na IN5/08, e segue o mesmo padrão facilitador de registro verificado na análise do processo de regulamentação da área.

6. Conclusão

Para a autorização da comercialização de medicamentos quimicamente definidos, a autoridade sanitária exige a comprovação da eficácia, da segurança e da qualidade através de estudos clínicos e pré-clínicos. O mesmo rigor científico e metodológico não é exigido da outra classe de medicamentos: os medicamentos fitoterápicos.

A história da regulamentação sanitária de medicamentos quimicamente definidos demonstrou a importância da adequada avaliação regulatória da relação risco/benefício dos produtos terapêuticos para a proteção da saúde pública. Da mesma forma que a regulamentação sanitária de medicamentos quimicamente definidos demorou a se estabelecer e as ferramentas necessárias para atender estas normas ainda demoraram a ser desenvolvidas, a regulamentação sanitária de medicamentos fitoterápicos ainda não dispõe das ferramentas adequadas para dar suporte ao devido controle sanitário destes produtos. Dessa forma, ainda hoje, muitos medicamentos fitoterápicos comercializados são utilizados terapêuticamente sem qualquer evidência científica da sua eficácia e da sua segurança.

A regulamentação sanitária de medicamentos deve ser baseada em sólido conhecimento científico a respeito da eficácia, segurança e qualidade destes produtos, que são condições para que a autoridade regulatória alcance o seu papel na promoção e proteção da saúde pública (Breckenridge et al., 2011). Além disso, a regulamentação sanitária adequada deve ter a capacidade de incentivar a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos pela indústria farmacêutica. Dessa forma, é a validação científica dos medicamentos fitoterápicos através de toda cadeia de Pesquisa e Desenvolvimento, que dará suporte para o estabelecimento deste marco regulatório (Lapa et al., 2010; Schenkel et al., 2010; Hill, Rang, 2013).

Torna-se necessária a elaboração de um modelo regulador proativo baseado com evidências científicas de qualidade, no qual as ferramentas de pesquisa e as técnicas necessárias para avaliar a eficácia, a segurança e a qualidade de

medicamentos fitoterápicos sejam validadas ou novas ferramentas sejam desenvolvidas a fim de que o controle sanitário de medicamentos fitoterápicos se estabeleça, e somente assim novos medicamentos fitoterápicos, “*caracterizados pela sua eficácia e segurança e constância de qualidade*” oferecerão uma nova opção terapêutica aos usuários do sistema de saúde.

“Compreender a história da saúde durante os últimos 60 anos nos ajuda a responder aos desafios de saúde de hoje [...] enriquece a saúde pública mundial e beneficia a sociedade em geral” (Margaret Chan) (OMS, 2008 a).

7. Súmula dos principais resultados

- A regulação sanitária de medicamentos fitoterápicos difere da regulação sanitária de medicamentos quimicamente definidos quanto aos requisitos exigidos para comprovação da eficácia e da segurança para fins de registro;
- Existência de um padrão regulador facilitador da entrada de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais no mercado;
- Opções alternativas para comprovação da eficácia e da segurança para registro de medicamentos fitoterápicos facilitam a entrada destes produtos no mercado;
- A maioria das espécies da LMFRS e da lista de drogas vegetais industrializadas pertencem às primeiras edições da FB (1ª, 2ª, 3ª e 4ª edições). A existência destas listas dá suporte ao padrão regulador facilitador vigente;
- Redução das exigências de avaliação da segurança de medicamentos fitoterápicos ao longo do tempo;
- Testes toxicológicos pré-clínicos exigidos como uma das opções de registro de medicamentos fitoterápicos contemplam todos os testes toxicológicos pré-clínicos exigidos para registro de medicamentos que contêm substâncias ativas isoladas.

PARTE II

Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais industrializados oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil: análise das listas oficiais

1. Introdução

Em resposta a crescente utilização de plantas medicinais e de seus produtos derivados pela população em diversas partes do mundo, a Organização Mundial da Saúde recomenda aos diferentes governos a elaboração de políticas nacionais na área a fim de definir o papel destas práticas tradicionais nos sistemas de cuidado em saúde, e estabelecer a estrutura regulatória e legal que garantam o acesso a terapias com eficácia e segurança confirmadas (OMS, 2002). No Brasil as ações voltadas a implementação destas políticas vêm ocorrendo nas últimas décadas.

No Brasil, normas para o emprego de medicamentos fitoterápicos foram estabelecidas a partir de 1967. Após diversas tentativas de normatização na área, em 2010 foi publicada a RDC14/10, a norma vigente que dispõe sobre os critérios para obtenção de registro dos medicamentos fitoterápicos. Além disso, foram publicadas outras normas relacionadas ao processo de registro de medicamentos fitoterápicos, dentre elas a Instrução Normativa (IN) nº 5/08 que contém a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS). Esta lista é utilizada como uma das quatro²⁶ opções para comprovação da eficácia e da segurança de medicamentos fitoterápicos para fins de registro na ANVISA. A LMFRS contempla 36 espécies vegetais para as quais é dispensada a comprovação de eficácia e segurança, considerando a quantidade de estudos que já foi publicada sobre cada uma dessas espécies (Brasil, 2010c).

De acordo com o estudo de um grupo de trabalho da ANVISA, pertencente à área da Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH) da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da ANVISA, havia 76 diferentes espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados

²⁶ Detalhes sobre as formas de obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos são encontrados na Parte I do manuscrito.

simples com registros válidos na ANVISA (Carvalho et al., 2008) em agosto de 2008. Em 2012, Perfeito atualizou este levantamento encontrando resultados similares.

Como resultado das ações da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) (Brasil, 2006d) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (Brasil, 2006a) que apresentam como um dos seus objetivos principais inserir as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos no SUS, no ano de 2007 ocorreu a oficialização do uso no SUS de dois medicamentos fitoterápicos derivados das espécies vegetais *Mikania glomerata* (guaco) e *Maytenus ilicifolia* (espinheira santa) pela sua inserção no elenco de referência do componente de assistência farmacêutica na atenção básica em saúde através da Portaria 3237/2007 (Brasil, 2007c).

Em 2009, a Portaria 2982/2009 (Brasil, 2009b) atualizou esta lista, incluindo dentre outras modificações, mais seis medicamentos fitoterápicos derivados de *Cynara scolymus* (Alcachofra), *Schinus terebenthifolia* (Aroeira), *Rhamnus purshiana* (cáscara-sagrada), *Harpagophytum procumbens* (Garra-do-diabo), *Glycine max* (Isoflavona de soja) e *Uncaria tomentosa* (Unha-de-gato) em diversas apresentações, e financiados com recursos da União, Estados e Municípios. Estes oito medicamentos fitoterápicos oficializados para uso no SUS foram mantidos na publicação da Portaria 4217 no ano de 2010 (Brasil, 2010e).

Atualmente, de acordo com a Portaria nº 533 de 28 de março de 2012, que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2012 a, b), são doze os medicamentos fitoterápicos que poderão ser disponibilizados no SUS para a população: *Maytenus ilicifolia* (Espinheira santa), *Mikania glomerata* (Guaco), *Cynara scolymus* (Alcachofra), *Schinus terebenthifolia* (Aroeira), *Rhamnus purshiana* (cáscara-sagrada), *Harpagophytum procumbens* (Garra-do-diabo), *Glycine max* (Isoflavona de soja), *Uncaria tomentosa* (Unha-de-gato), *Mentha piperita* (hortelã), *Plantago ovata* (plantago), *Aloe vera* (babosa) e *Salix alba* (salgueiro) (BRASIL, 2012b). De acordo com o Ministério da Saúde, estes medicamentos são financiados com recursos da União, estados e municípios, e podem ser manipulados ou industrializados, sendo que estes últimos devem possuir registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os produtos são oferecidos em 14 Estados: Acre, Amazonas, Bahia, Espírito Santo, Goiás, Pará,

Paraíba, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Sergipe, São Paulo, Tocantins e Distrito Federal (Brasil, 2013c).

Além disso, o Ministério da Saúde divulgou em fevereiro de 2009 a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) (Brasil, 2009c). Nesta lista, selecionada considerando as espécies vegetais já utilizadas nos serviços de saúde estaduais e municipais, o conhecimento tradicional e popular, e os estudos químicos e farmacológicos disponíveis, constam as plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao SUS, contemplando de acordo com o Ministério da Saúde, 71 espécies de plantas medicinais. A finalidade da relação é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da Relação Nacional de Fitoterápicos (RENAFITO) uma lista de medicamentos fitoterápicos que possam ser disponibilizados no SUS, por atenderem os seguintes critérios: 1. Uso na atenção básica; 2. Espécies nativas ou exóticas adaptadas; 3. Com registro na ANVISA; 4. Com maior número de evidências de segurança e eficácia; 5. Distribuição por biomas brasileiros; 6. Espécies da Flora brasileira não ameaçadas de extinção; 7. Capacidade de produção no país (Brasil, 2013d).

As espécies vegetais integrantes da RENISUS, apesar de já serem amplamente utilizadas pela população, ainda precisam ser avaliadas cientificamente quanto à eficácia e segurança de uso para determinada indicação, e também quanto à forma farmacêutica mais adequada e a possibilidade do seu cultivo e produção (Brasil, 2013d). Dessa forma, algumas das prioridades do MS na área são a elaboração e a atualização periódica de monografias de plantas medicinais da lista RENISUS, priorizando as espécies nativas (Brasil, 2009a). As espécies vegetais desta relação que apresentarem evidências científicas suficientes de segurança, eficácia e posologia poderão fazer parte da RENAFITO e também serão encaminhadas à ANVISA como sugestão/solicitação de inclusão na Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado (LMFRS) (Brasil, 2009c; 2013b).

Em 2010, foi publicada uma nova norma, a RDC10/10 (Brasil, 2010 b) pela qual as drogas vegetais industrializadas foram oficializadas para ter alegações terapêuticas padronizadas baseadas no uso tradicional. A norma traz em seu anexo uma lista de 66 espécies vegetais que foram selecionadas com base no uso tradicional. 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.

O objetivo desta parte do trabalho foi a análise das listas oficiais de plantas medicinais com produtos terapêuticos derivados oficializados ou com potencial de uso no SUS, analisando os tipos de produtos e as indicações terapêuticas descritas nos respectivos documentos.

2. Análise das listas oficiais

De acordo com a análise, existem pelo menos **152 espécies de plantas medicinais** (Quadro 16) diferentes que são utilizadas na preparação de medicamentos fitoterápicos industrializados simples (contém uma espécie de planta medicinal) ou de drogas vegetais industrializadas, as quais constam nas diferentes listas oficiais do Ministério da Saúde, denominadas da seguinte forma:

6. **ANVISA**: lista de 76 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos simples derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008)
7. **DV**: lista de 66 espécies de plantas medicinais comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b)
8. **LMFRS**: lista de 36 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de registro simplificado (LMFRS) (IN5/08) (Brasil, 2008 a)
9. **SUS**: lista de 12 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados com uso terapêutico oficializado no SUS, presente na RENAME (Brasil, 2012a)
10. **RENISUS**: lista de 86 espécies de plantas medicinais com potencial de uso como medicamentos fitoterápicos no SUS, a RENISUS (Brasil, 2009c).

Após verificar a grafia dos nomes científicos, e as sinônimas botânicas das plantas medicinais listadas na RENAME, notou-se a grafia incorreta de "*Schinus terebenthifolius*" que deve ser corrigido para "*Schinus terebinthifolia*". O mesmo erro consta no artigo de Carvalho (et al., 2008), que também apresenta outro erro de escrita em "*Capsicum annum*", quando o correto seria "*Capsicum annuum*". Quanto à relação de plantas que constam da RENISUS, foi constatado que a lista na realidade apresenta 86 espécies de plantas medicinais, pois muitas espécies descritas do mesmo gênero não são sinônimas botânicas, e portanto devem ser contabilizadas como espécies diferentes. Nesta lista, há erro no nome da espécie referida como "*Tabebuia avellanedae*" quando o correto seria *Tabebuia avellanedae* segundo o banco de dados Tropicos®.

A nomenclatura botânica de todas as espécies vegetais foi verificada. Mesmo presentes em listas oficiais e artigos científicos, a nomenclatura botânica utilizada para determinadas plantas medicinais não era aquela considerada correta para

referirem-se à espécie vegetal. Muitas traziam nomes considerados sinônimos botânicos, como *Cordia verbenacea* D.C. e *Cynara scolymus* L., e outras traziam nomes que já haviam sido substituídos, como *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek. Os nomes corretos (escritos em negrito), as sinonímias botânicas (indicadas com o símbolo “*”) e os nomes ainda não resolvidos (indicados pelo símbolo “#”) estão ilustrados no Quadro 16.

Com fins didáticos, na descrição dos dados encontrados para cada produto derivado da espécie vegetal constante nas listas, foi adotado o nome científico da planta medicinal conforme descrito nas listas oficiais, com a correção de grafia, se necessário. A nomenclatura botânica considerada correta e os respectivos sinônimos podem ser consultados no Quadro 16.

De acordo com o Quadro 16, uma mesma espécie de planta medicinal pode ser utilizada na elaboração de um medicamento fitoterápico industrializado ou de uma droga vegetal industrializada e ambos são oficializados pelo Ministério da Saúde para serem comercializados com indicação terapêutica. Além disso, existem diversas marcas medicamentos fitoterápicos industrializados preparados a partir da mesma espécie de planta medicinal. Dessa forma, existem muito mais do que 152 produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais disponíveis para comercialização.

Quadro 16. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, e nomenclatura botânica: nomes corretos, sinônimos e nomes não resolvidos.

Nº	Planta medicinal		Presença nas listas oficiais				
	Nome científico	Nome popular	RENISUS	DV	ANVISA	LMFRS	SUS
1	<i>Achillea millefolium</i> L.	Mil-folhas					
2	<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC.	Macela					
3	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Castanha-da-índia					
4	<i>Ageratum conyzoides</i> L.	Catinga-de-bode					
5	<i>Allium sativum</i> L.	Alho					
6	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. = <i>Aloe barbadensis</i> Mill.*	Babosa					
7	<i>Alpinia speciosa</i> (Blume) D. Dietr.* = <i>Etilingera elatior</i> (Jack) R.M.Sm.	Lírio-do-brejo					
8	<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L. Burt & R.M. Sm.	Jardineira					
9	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Abacaxi					
10	<i>Anacardium occidentale</i> L.	Cajueiro					
11	<i>Arrabidaea chica</i> (Bonpl.) B. Verl.* = <i>Fridericia chica</i> (Bonpl.) L.G.Lohmann.	Crajiru					
12	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Artemísia					
13	<i>Arctium lappa</i> L.	Bardana					
14	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Uva-ursi					
15	<i>Arnica montana</i> L.	Arnica					
16	<i>Atropa belladonna</i> L.	Beladona					
17	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. * = <i>Baccharis genistelloides</i> (Lam.) Pers.	Carqueja					
18	<i>Bauhinia aculeata</i> L. = <i>Bauhinia affinis</i> Vogel*	Pata-de-vaca					
19	<i>Bauhinia forficata</i> Link = <i>Bauhinia candicans</i> Benth.*	Pata-de-vaca					
20	<i>Bauhinia variegata</i> L.	Pata-de-vaca					
21	<i>Bidens pilosa</i> L.	Picão					
22	<i>Borago officinalis</i> L.	Borragem					
23	<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr.	Boswellia					
24	<i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul	Maminha-cadela					
25	<i>Bryophyllum pinnatum</i> (Lam.) Oken = <i>Bryophyllum calycinum</i> Salisb.* = <i>Kalanchoe pinata</i> (Lam.) Pers.*	Folha-da-fortuna					
26	<i>Caesalpinia ferrea</i> C. Mart.	Jucá					
27	<i>Calendula officinalis</i> L.	Calêndula					
28	<i>Capsicum annuum</i> L.	Pimentão					
29	<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	Andiroba					
30	<i>Casearia sylvestris</i> Sw.	Guaçatonga					
31	<i>Cassia occidentalis</i> L.* = <i>Senna occidentalis</i> (L.) Link	Fedegoso					
32	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	Centela					
33	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.* = <i>Dysphania ambrosioides</i> (L.) Mosyakin & Clemants	Erva-de-santa-maria					
34	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt. * = <i>Actaea racemosa</i> L.	Cimicífuga					
35	<i>Cineraria maritima</i> L.* = <i>Jacobaea maritima</i> (L.) Pels & Meijden	Cinerária					
36	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	Canela					
37	<i>Citrus aurantium</i> L.	Laranja-amarga					

Quadro 16. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, e nomenclatura botânica: nomes corretos, sinônimos e nomes não resolvidos (continua).

Nº	Planta medicinal		Presença nas listas oficiais				
	Nome científico	Nome popular	RENISUS	DV	ANVISA	LMFRS	SUS
38	<i>Copaifera</i> spp	Copaíba					
39	<i>Cordia verbenacea</i> D.C.* = <i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	Erva-baleeira					
40	<i>Costus scaber</i> Ruiz & Pav.	Pacová					
41	<i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw.	Pacová					
42	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.* = <i>Crataegus curvisepala</i> Lindm.	Crataego					
43	<i>Croton cajucara</i> Benth.	Sacaca					
44	<i>Croton zehntneri</i> Pax & K. Hoffm.	Canelinha					
45	<i>Curcuma longa</i> L.	Açafrão					
46	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf.	Erva-cidreira/capilimão					
47	<i>Cynara scolymus</i> L.* = <i>Cynara cardunculus</i> subsp. <i>flavescens</i> Wiklund	Alcachofra					
48	<i>Dalbergia subcymosa</i> Ducke	Verônica					
49	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Equinácea					
50	<i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunth) Micheli	Chapéu-de-couro					
51	<i>Eleutherine plicata</i> Herb.* = <i>Eleutherine bulbosa</i> (Mill.) Urb.	Marupazinho					
52	<i>Equisetum arvense</i> L.	Cavalinha					
53	<i>Erythrina verna</i> Vell. = <i>Erythrina mulungu</i> Benth.*	Mulungu					
54	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Eucalipto					
55	<i>Eugenia uniflora</i> L.	Pitanga					
56	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Erva-doce/funcho					
57	<i>Fucus vesiculosus</i> L.#	Alface-do-mar					
58	<i>Fumaria officinalis</i> L.	Fumaria					
59	<i>Garcinia cambogia</i> (Gaertn.) Desr.* = <i>Garcinia gummi-gutta</i> (L.) Roxb.	Camboge					
60	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgo					
61	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	Soja					
62	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Alcaçuz					
63	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	Hamamélis					
64	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meisn.#	Garra-do-diabo					
65	<i>Hedera helix</i> L.	Hera					
66	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Erva-de-são-joão					
67	<i>Illicium verum</i> Hook. f.	Amis-estrelado					
68	<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	Pinhão-roxo					
69	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Chambá					
70	<i>Lamium album</i> L.	Urtiga-branca					
71	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	Falsa-melissa					
72	<i>Lippia sidoides</i> Cham.	Alecrim-pimenta					
73	<i>Malva sylvestris</i> L.	Malva					
74	<i>Matricaria recutita</i> L.* = <i>Matricaria chamomilla</i> L.	Camomila					

Quadro 16. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, e nomenclatura botânica: nomes corretos, sinônimos e nomes não resolvidos (continuação).

Nº	Planta medicinal		Presença nas listas oficiais				
	Nome científico	Nome popular	RENISUS	DV	ANVISA	LMFRS	SUS
75	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek ²⁷ = <i>Maytenus officinalis</i> Mabb. = <i>Maytenus aquifolium</i> Mart.*	Espinheira-santa					
76	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	Meliloto					
77	<i>Melissa officinalis</i> L.	Erva-cidreira/melissa					
78	<i>Mentha pulegium</i> L.	Poejo					
79	<i>Mentha crispa</i> L.* = <i>Mentha spicata</i> L.	Hortelã					
80	<i>Mentha × piperita</i> L.	Hortelã-pimenta					
81	<i>Mentha × villosa</i> Huds.	Hortelã-rasteira					
82	<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	Guaco					
83	<i>Mikania laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker	Guaco					
84	<i>Momordica charantia</i> L.	Melão-de-são-caetano					
85	<i>Morus</i> spp	Amora					
86	<i>Ocimum gratissimum</i> L.	Alfavaca					
87	<i>Oenothera biennis</i> L.	Prímula					
88	<i>Operculina alata</i> Urb.* = <i>Operculina hamiltonii</i> (G. Don) D.F. Austin & Staples	Batata-de-purga					
89	<i>Orbignya speciosa</i> (Mart. ex Spreng.) Barb. Rodr.* = <i>Attalea speciosa</i> Mart.	Babaçu					
90	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.* = <i>Orthosiphon aristatus</i> var. aristatus	Chá-de-java					
91	<i>Oryza sativa</i> L.	Arroz					
92	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.	Ginseng					
93	<i>Papaver somniferum</i> L.	Dormideira					
94	<i>Passiflora alata</i> Curtis	Maracujá					
95	<i>Passiflora edulis</i> Sims	Maracujá-azedo					
96	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Maracujá					
97	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	Guaraná					
98	<i>Pelargonium sidoides</i> DC. [#]	Gerâneo-rosado					
99	<i>Petasites hybridus</i> (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb.	Buterbur					
100	<i>Persea americana</i> Mill.	Abacate					
101	<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm. [#]	Salsa					
102	<i>Peumus boldus</i> Molina	Boldo-do-chile					
103	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Anis/erva-doce					
104	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Kava-kava					
105	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	Blonde psyllium					
106	<i>Plantago psyllium</i> L.	Black psyllium					
107	<i>Plantago major</i> L.	Tanchagem					
108	<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	Boldo-nacional					
109	<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn.	Quebra-pedra					
110	<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Quebra-pedra					

²⁷ Nome científico que era utilizado até recentemente, e ainda permanece em muitas publicações (Tropicos, 2013; The Plant List, 2010).

Quadro 16. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, e nomenclatura botânica: nomes corretos, sinônimos e nomes não resolvidos (continuação).

Nº	Planta medicinal		Presença nas listas oficiais				
	Nome científico	Nome popular	RENISUS	DV	ANVISA	LMFRS	SUS
111	<i>Phyllanthus tenellus</i> Roxb.	Quebra-pedra					
112	<i>Phyllanthus urinaria</i> L.	Quebra-pedra					
113	<i>Polygala senega</i> L.	Polígala					
114	<i>Polygonum acre</i> Lam.* = <i>Polygonum punctatum</i> Elliott* = <i>Persicaria punctata</i> (Elliott) Small	Erva-de-bicho					
115	<i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx.	Erva-de-bicho					
116	<i>Portulaca pilosa</i> L.	Amor-crescido					
117	<i>Psidium guajava</i> L.	Goiabeira					
118	<i>Punica granatum</i> L.	Romanzeira					
119	<i>Pygeum africanum</i> Hook. f.* = <i>Prunus africana</i> (Hook. f.) Kalkman	Ameixeira-africana					
120	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	Cáscara-sagrada					
121	<i>Rhodiola rosea</i> L.* = <i>Sedum rosea</i> (L.) Scop.	Raiz-de-ouro					
122	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Alecrim					
123	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	Gilbarbeira					
124	<i>Ruta graveolens</i> L.	Arruda					
125	<i>Salix alba</i> L.	Salgueiro-branco					
126	<i>Salvia officinalis</i> L.	Sálvia					
127	<i>Sambucus nigra</i> L.	Sabugueiro					
128	<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi	Aroeira-da-praia					
129	<i>Senna alexandrina</i> Mill.	Sene					
130	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	Serenoa					
131	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	Cardo-marinho					
132	<i>Solanum paniculatum</i> L.	Jurubeba					
133	<i>Solidago microglossa</i> DC.	Arnica-falsa					
134	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville = <i>Stryphnodendron barbatimam</i> Mart.*	Barbatimão					
135	<i>Symphytum officinale</i> L.	Confrei					
136	<i>Syzygium jambolanum</i> (Lam.) DC.* = <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Jambolão					
137	<i>Tabebuia avellanadae</i> Lorentz ex Griseb.	Ipê-roxo					
138	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.	Macela-da-serra					
139	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	Dente-de-leão					
140	<i>Tribulus terrestris</i> L.	Tribulus					
141	<i>Tagetes minuta</i> L.	Cravo-de-defunto					
142	<i>Trifolium pratense</i> L.	Trevo-dos-padros					
143	<i>Triticum vulgare</i> L.* = <i>Triticum aestivum</i> L.	Trigo					
144	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	Unha-de-gato					
145	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Mirtilo					
146	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valeriana					
147	<i>Vernonia condensata</i> Baker* = <i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Sch.Bip. ex Walp.	Boldo-baiano					
148	<i>Vernonia ruficoma</i> Schldl. ex Baker	Assa-peixe					

Quadro 16. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, e nomenclatura botânica: nomes corretos, sinônimos e nomes não resolvidos (conclusão).

Nº	Planta medicinal		Presença nas listas oficiais				
	Nome científico	Nome popular	RENISUS	DV	ANVISA	LMFRS	SUS
149	<i>Vernonia polyanthes</i> (Spreng.) Less.* = <i>Vernonanthura phosphorica</i> (Vell.) H. Rob.	Assa-peixe					
150	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Alecrim-do-norte					
151	<i>Vitis vinifera</i> L.	Uva					
152	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gengibre					

Legenda: * = nomes “sinônimos”; # = nomes “não resolvidos”; em negrito os nomes classificados como “aceitos” (Tropicos, 2013); RENISUS (azul): espécies vegetais que apresentam potencial de gerar produtos de interesse ao SUS (RENISUS) (Brasil, 2009c); DV (verde): espécies que podem ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b); ANVISA (amarelo): plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados simples registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008); LMFRS (laranja): plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN5/08) (Brasil, 2008 a); SUS (vermelho): plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (RENAME 2012) (Brasil, 2012 a); os espaços preenchidos com as respectivas cores referem-se a presença da espécie naquela lista, os espaços vazios referem-se a não presença.

Dentre as 152 espécies de plantas medicinais avaliadas, muitas pertencem a mais de uma lista oficial, conforme ilustra a Figura 3. A metade das plantas medicinais (76 espécies) possui medicamentos fitoterápicos simples derivados registrados na ANVISA, alguns pertencentes a LMFRS, e 12 destes medicamentos também podem ser utilizados no SUS. Além disso, algumas destas espécies podem também ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas.

Assim sendo, neste trabalho nos referirmos à espécie vegetal utilizada na preparação dos medicamentos fitoterápicos e das drogas vegetais industrializados, e não ao produto terapêutico em si.

Ainda, das 12 espécies de plantas medicinais com uso oficializado no SUS na forma de medicamentos fitoterápicos (Brasil, 2012 a;b), sete pertencem a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, são elas: *Aloe vera* (L.) Burm. f., *Cynara scolymus* L., *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Rissek, *Mentha x piperita* L., *Mikania glomerata* Spreng., *Rhamnus purshiana* DC. e *Salix alba* L..

Somente três espécies da LMFRS (que contém 36 espécies) não possuem medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA. Duas delas (*Pimpinella anisum* L. e *Polygala senega* L.) podem também ser

comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas e uma (*Symphytum officinale* L.) não apresenta medicamento fitoterápico registrado na ANVISA e não pode ser comercializada na forma de droga vegetal industrializada.

Considerando, as espécies pertencentes à Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), algumas já são utilizadas na preparação de medicamentos fitoterápicos industrializados e/ou drogas vegetais industrializadas, como: *Cordia verbenacea* D.C., *Equisetum arvense* L., *Glycine max* (L.) Merr., *Malva sylvestris* L. e *Stryphnodendron barbatimam* Mart., dentre outras. A presença destas espécies na lista RENISUS sugere que estas espécies possam ainda serem utilizadas na elaboração de outros produtos terapêuticos que venham a ser criados pela agência reguladora.

Além disso, 38 espécies pertencem exclusivamente à lista RENISUS e, assim sendo, ainda não possuem produtos terapêuticos industrializados derivados oficializados pelo Ministério da Saúde. Existe uma grande probabilidade da inserção destas espécies nas atualizações da LMFRS, na lista de drogas vegetais industrializadas ou até outras listas de novos produtos terapêuticos criados pela agência.

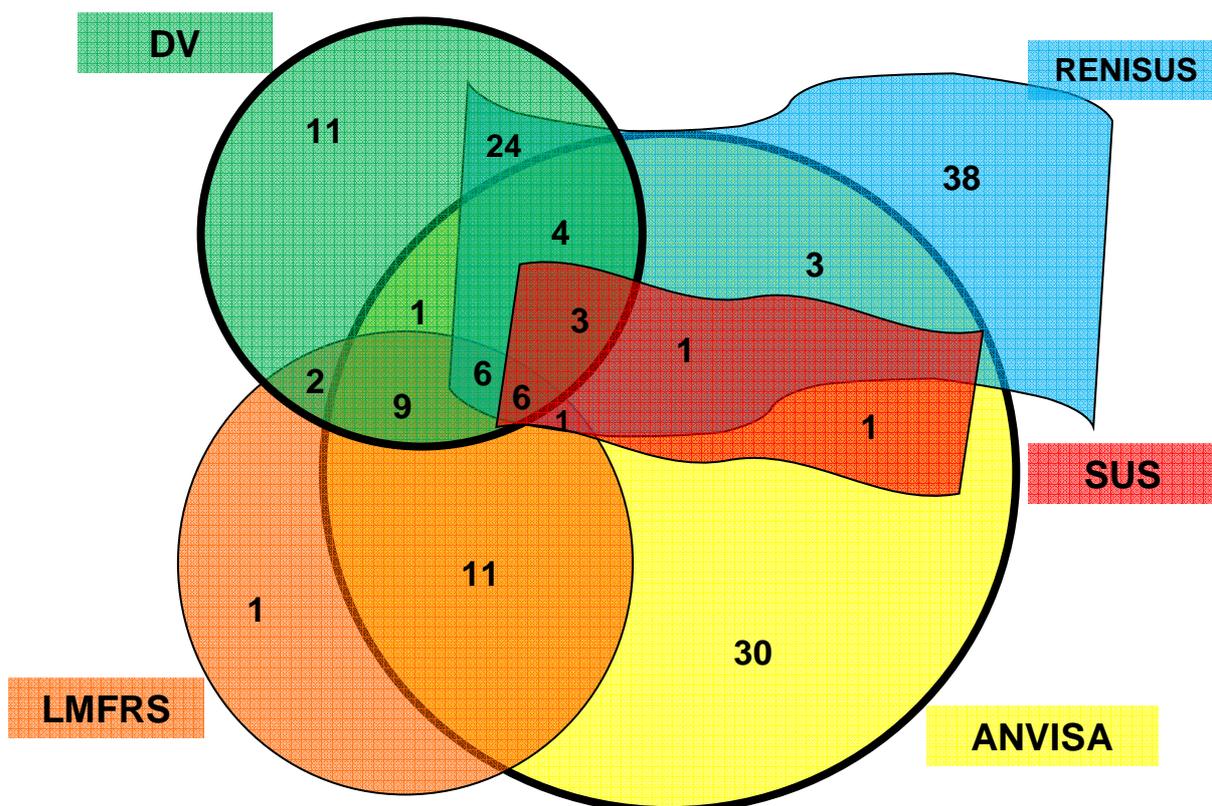


Figura 3. Distribuição do número de espécies de plantas medicinais estudadas de acordo com as listas oficiais utilizadas. As diferentes formas geométricas representam os grupos de plantas de cada lista, contendo o número das espécies de plantas medicinais presentes; e a figura mostra a relação entre estes grupos.

Legenda: **ANVISA (grupo amarelo):** plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados simples registrados na ANVISA segundo Carvalho (et al., 2008); **DV (grupo verde):** plantas medicinais que podem ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b); **RENISUS (grupo azul):** RENISUS: espécies vegetais que apresentam potencial de gerar produtos de interesse ao SUS (RENISUS) (Brasil, 2009c); **SUS (grupo vermelho):** plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (RENAME 2012) (Brasil, 2012 a) e **LMFRS (grupo laranja):** plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN5/08) (Brasil, 2008 a). Em destaque os grupos de plantas com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA e a lista de plantas medicinais que podem ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas.

As informações coletadas nas listas oficiais relacionadas às características dos produtos terapêuticos utilizados na forma de drogas vegetais industrializadas ou medicamentos fitoterápicos, e as respectivas indicações terapêuticas estão presentes no Quadro 17. A lista RENISUS não apresenta indicação terapêutica descrita, conforme anexo I. De acordo com

dados encontrados, muitas espécies de plantas medicinais que são oficializadas para uso na forma de droga vegetal notificada, também podem ser comercializadas na forma de medicamentos fitoterápicos com a mesma indicação terapêutica. Além disso, os produtos utilizados para elaboração da drogas vegetais industrializadas e dos medicamentos fitoterápicos envolvem as mesmas partes das respectivas plantas medicinais, entretanto, a diferença entre elas é a etapa do processamento farmacêutico utilizado na sua preparação.

As drogas vegetais industrializadas são comercializadas para serem utilizadas na forma de preparações extemporâneas²⁸ pelo consumidor, como decocto, infuso ou macerado (Brasil, 2013). Os medicamentos fitoterápicos são comercializados geralmente na forma final de cápsulas e comprimidos (Carvalho et al., 2008) contendo extratos, na maioria das vezes, padronizados, conforme a exigência presente na LMFRS, a qual parece ser a opção mais utilizada para obtenção de registro destes produtos, conforme exposto na Parte I deste trabalho.

Além disso, para algumas espécies de plantas medicinais, as mesmas preparações são utilizadas para várias indicações terapêuticas, tanto na forma de drogas vegetais industrializadas como na forma de medicamentos fitoterápicos.

3. Súmula dos principais resultados

- De acordo com a análise deste trabalho, existem pelo menos **152 espécies de plantas medicinais** diferentes que são utilizadas na preparação de medicamentos fitoterápicos industrializados simples ou de drogas vegetais industrializadas, os quais constam em diferentes listas oficiais do Ministério da Saúde;
- Muitas espécies de plantas medicinais que são oficializadas para uso na forma de droga vegetal industrializada, também podem ser comercializadas na forma de medicamentos fitoterápicos com a mesma indicação terapêutica.

²⁸ Preparação extemporânea: é a droga vegetal utilizada pelo consumidor final na forma de infuso, decocto ou macerado.

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados.

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
1	<i>Achillea millefolium</i>	Infusão partes aéreas: Falta de apetite, dispepsia, febre, inflamação e cólicas.			
2	<i>Achyrocline satureioides</i>	Infusão das sumidades floridas: Má digestão e cólicas intestinais; como sedativo leve; e como antiinflamatório.			
3	<i>Aesculus hippocastanum</i>	Decocção das sementes com casca: Fragilidade capilar, insuficiência venosa (hemorróidas e varizes)	Anti-varicosos de ação sistêmica, inclusive anti-hemorroidário	Extrato/tintura das sementes, padronizados: Fragilidade capilar, insuficiência venosa	
4	<i>Ageratum conyzoides</i>	Infusão das partes aéreas sem flores: Dores articulares (Artrite, artrose) e reumatismo			
5	<i>Allium sativum</i>	Maceração do bulbo: Hipercolesterolemia. Atua como expectorante e anti-séptico	Anti-lipêmicos	Extrato/tintura/óleo do bulbo, padronizado - Coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve, auxiliar na prevenção da aterosclerose	
6	<i>Aloe vera</i>		Cicatrizante tópico	Extrato do gel: Cicatrizante nas lesões provocadas por queimaduras térmicas (1º e 2º graus) e radiação	Creme: Tratamento tópico de queimaduras de 1º e 2º graus e como coadjuvante nos casos de Psoríase vulgaris
7	<i>Ananas comosus</i>		Expectorante		
8	<i>Anacardium occidentale</i>	Decocção da entrecasca: uso interno: Diarréia não infecciosa; uso externo: Lesões como antiséptico e cicatrizante			

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continua).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
9	<i>Arctium lappa</i>	Decocção das raízes: uso interno: Dispepsia. Como diurético e como antiinflamatório nas dores articulares (artrite); uso externo: Dermatites, como anti-séptico e antiinflamatório.			
10	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>		Anti-sépticos urinários simples	Extrato/tintura da folha, padronizado: Infecções do trato urinário	
11	<i>Arnica montana</i>	Infusão das flores: uso externo: Traumas, contusões, torções, edemas devido a fraturas e hematomas	Outros produtos com ação na pele e mucosas.	Extrato/tintura dos capítulos florais: Equimoses, hematomas e contusões	
12	<i>Atropa belladonna</i>		Antiespasmodico		
13	<i>Baccharis trimera</i>	Infusão das partes aéreas: Dispepsia			
14	<i>Bidens pilosa</i>	Infusão das folhas: icterícia			
15	<i>Borago officinalis</i>		Antiinflamatórios (oral)		
16	<i>Boswellia serrata</i>		Antiinflamatórios (oral)		
17	<i>Brosimum gaudichaudii</i>		Melanizante		
18	<i>Caesalpinia ferrea</i>	Decocção das favas: Lesões, como adstringente, hemostático, Cicatrizante e anti-séptico.			
19	<i>Calendula officinalis</i>	Infusão das flores: Inflamações e lesões, contusões e queimaduras	Cicatrizante e antiinflamatório tópicos	Extrato/tintura das flores: Cicatrizante, antiinflamatório tópicos	
20	<i>Capsicum annuum</i>		Antiinflamatórios (tópico)		
21	<i>Casearia sylvestris</i>	Infusão das folhas: uso externo: Dor e lesões, como anti-séptico e cicatrizante tópico; uso interno: dispepsia, gastrite e halitose.			
22	<i>Cassia occidentalis</i>		Antiinflamatórios (oral)		

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
23	<i>Centella asiatica</i>		Outros produtos com ação sobre o aparelho cardiovascular	Extrato das partes aéreas, padronizado: Insuficiência venosa dos membros inferiores	
24	<i>Cimicifuga racemosa</i>		Climatério (coadjuvante no alívio dos sintomas)	Extrato da raiz ou rizoma, padronizado: Sintomas do climatério	
25	<i>Cineraria maritima</i>		Medicamentos com ação no aparelho visual		
26	<i>Cinnamomum verum</i>	Decocção cascas: Falta de apetite, perturbações digestivas com cólicas leves, flatulência e sensação de plenitude gástrica			
27	<i>Citrus aurantium</i>	Maceração das folhas: Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave			
28	<i>Cordia verbenacea</i>	Infusão das folhas: uso externo: Inflamação em contusões e dor	Antiinflamatórios (tópico)		
29	<i>Crataegus oxyacantha</i>		Antiarrítmico		
30	<i>Curcuma longa</i>	Decocção dos rizomas: Dispepsia e como antiinflamatório			
31	<i>Cymbopogon citratus</i>	Infusão das folhas: cólicas intestinais e uterinas. Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave			

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
32	<i>Cynara scolymus</i>	Infusão das folhas: dispepsia	Colagogos e coleréticos	Extrato/tintura das folhas: Colerético, colagogo	Cápsula/comprimido/drágea/ solução oral/tintura : Tratamento dos sintomas de dispepsia funcional e de hipercolesterolemia leve a moderada. Apresenta ação colagoga e colerética
33	<i>Echinacea purpurea</i>		Imunomodulador	Extrato das partes aéreas floridas: Preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório e urinário	
34	<i>Echinodorus macrophyllus</i>	Infusão das folhas: Edemas (inchaço) por retenção de líquidos e processos inflamatórios			
35	<i>Equisetum arvense</i>	Infusão das partes aéreas: Edemas por retenção de líquidos	Diuréticos		
36	<i>Erythrina verna</i>	Decocção da casca: Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave			
37	<i>Eucalyptus globulus</i>	Infusão das folhas: Gripes e resfriados para desobstrução das vias respiratórias, como adjuvante no tratamento de	Expectorantes	Óleo essencial/extrato/tintura das folhas: Anti-séptico e antibacteriano das vias aéreas superiores, expectorante.	
38	<i>Eugenia uniflora</i>	Infusão das folhas: Diarréia não infecciosa			

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
39	<i>Fucus vesiculosus</i>		Iodoterapia		
40	<i>Fumaria officinalis</i>		Antiespasmódico		
41	<i>Garcinia cambogia</i>		Moduladores do apetite e produtos para dietas especiais		
42	<i>Ginkgo biloba</i>		Antivertiginoso e Antiagregante plaquetario	Extratos das folhas, padronizado: Vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios; distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente), insuficiência vascular cerebral	
43	<i>Glycine max</i>		Climatério (coadjuvante no alívio dos sintomas)		Cápsula e comprimido: Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério
44	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Infusão da raiz: Tosses, gripes e resfriados	Antialérgicos	Extrato/tintura das raízes, padronizado: Expectorante, coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas e duodenais	
45	<i>Hamamelis virginiana</i>	Decocção das cascas: Inflamações da pele e mucosas. Hemorróidas	Antivaricosos de ação sistêmica, inclusive anti-hemorroidario, Anti-hemorroidarios (tópico)	Extrato/tintura das folhas, padronizado: Uso interno: hemorróidas Uso tópico: hemorróidas externas, equimoses	
46	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Infusão da raiz: Dores articulares	Antiinflamatórios (oral)		Cápsula/comprimido: Tratamento da dor lombar baixa aguda e como coadjuvante nos casos de osteoartrite. Apresenta ação antiinflamatória.

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
47	<i>Hedera helix</i>		Expectorantes		
48	<i>Hypericum perforatum</i>		Antidepressivos	Extrato/tintura das partes aéreas, padronizado: Estados depressivos leves a moderados	
49	<i>Illicium verum</i>	Infusão dos frutos: Bronquite Como expectorante			
50	<i>Justicia pectoralis</i>	Infusão das partes aéreas: Tosse, como expectorante e como broncodilatador.			
51	<i>Lippia alba</i>	Infusão das partes aéreas: Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave. Cólicas abdominais, distúrbios estomacais, flatulência, como digestivo, e expectorante			
52	<i>Lippia sidoides</i>	Infusão das folhas: Inflamações da boca e garganta, como anti-séptico.			
53	<i>Malva sylvestris</i>	Infusão das folhas e flores: uso interno: Afecções respiratórias e como expectorante; uso externo: Contusões e dos processos Inflamatório da boca e da garganta.	Demulcentes e outros medicamentos de uso oral p/ tratamento da orofaringe		
54	<i>Matricaria recutita</i>	Infusão das flores: uso interno: Cólicas intestinais. Quadros leves de ansiedade, como calmante suave; uso externo: Contusões e dos Processos inflamatórios da boca e gengiva	Ansiolíticos simples; Antiespasmódico; Antiinflamatórios (tópico)	Extrato/tintura dos capítulos florais, padronizado: Uso oral: antiespasmódico intestinal, dispepsias funcionais. Uso tópico: antiinflamatório	

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
55	<i>Maytenus officinalis</i>	Infusão das folhas: Dispepsia (distúrbios da digestão), azia e gastrite. Coadjuvante no tratamento episódico de prevenção de úlcera em uso de antiinflamatórios não esferoidais.	Antiulcerosos	Extrato/tintura das folhas, padronizado: Dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal.	Capsula/emulsão/sol. oral/tintura: Coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal e sintomas dispepsia
56	<i>Melilotus officinalis</i> = <i>Maytenus ilicifolia</i>		Antivaricosos de ação sistêmica, inclusive anti-hemorroidario		
57	<i>Melissa officinalis</i>	Infusão das sumidades floridas: Cólicas abdominais. Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	Antiespasmódico, Ansiolíticos simples	Extrato/tintura das folhas, padronizado: Carminativo, antiespasmódico, ansiolítico leve	
58	<i>Mentha pulegium</i>	Infusão das partes aéreas: Afecções respiratórias como expectorante. Estimulante do apetite, perturbações digestivas, espasmos, gastrointestinais, cálculos biliares e colecistite.			
59	<i>Mentha spicata</i>		Antiparasitários		
60	<i>Mentha x piperita</i>	Infusão das folhas e sumidas floridas: Cólicas, flatulência, problemas hepáticos.	Expectorantes; Antiespasmódico	Óleo essencial das folhas, padronizado: Carminativo, antiespasmódico intestinal, expectorante	Cápsula: Tratamento da síndrome do cólon irritável. Apresenta ação antiflatulenta e antiespasmódica
61	<i>Mikania glomerata</i>	Infusão das folhas: Gripes e resfriados, bronquites alérgica e infecciosa, como expectorante.	Expectorantes	Extrato/tintura das folhas, padronizado: Expectorante, broncodilatador	Cápsula, sol. oral, tintura, xarope: Apresenta ação expectorante e broncodilatadora

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
62	<i>Momordica charantia</i>	Decocção das folhas, frutos e semente: dermatite e escabiose.			
63	<i>Oenothera biennis</i>		Antiinflamatórios (oral)		
64	<i>Operculina alata</i>		Laxantes irritantes ou estimulantes		
65	<i>Orthosiphon stamineus</i>		Diuréticos		
66	<i>Oryza sativa</i>		Antilipemicos		
67	<i>Panax ginseng</i>		Psicoanalético	Extrato/tintura da raiz, padronizado: Estado de fadiga física e mental, adaptógeno	
68	<i>Papaver somniferum</i>		MF: Antiespasmodico		
69	<i>Passiflora alata</i>	Infusão das folhas: Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave			
70	<i>Passiflora edulis</i>	Infusão das folhas: Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave			
71	<i>Passiflora incarnata</i>	Infusão das partes aéreas: Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	Ansiolíticos simples	Extrato/tintura das partes aéreas: Ansiolítico leve	
72	<i>Paullinia cupana</i>	Sementes (puras ou diluídas em água): Fadiga como estimulante	Psicoanalético	Extrato/tintura das sementes: Psicoestimulante/astenia	
73	<i>Pelargonium sidoides</i>		Outros produtos para o aparelho respiratório		
74	<i>Petasites hybridus</i>		Antialérgicos		

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
75	<i>Peumus boldus</i>	Infusão das folhas: dispepsia, colagogo e coleretico	Colagogos e colereticos	Extrato/tintura das folhas, padronizado: colagogo, colerético, dispepsias funcionais, distúrbios gastrointestinais espásticos.	
76	<i>Pimpinella anisum</i>	Decocção dos frutos: dispepsia, cólicas gastrointestinais e como expectorante		Extrato/tintura dos frutos, padronizado: Expectorante, antiespasmódico, carminativo, dispepsias funcionais	
77	<i>Piper methysticum</i>		Ansiolíticos simples	Extrato/tintura dos rizomas: Ansiolítico/ansiedade e insônia	
78	<i>Plantago ovata</i>		Laxantes incrementadores do bolo intestinal		Pó para dispersão oral: Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal habitual. Tratamento da síndrome do cólon irritável
79	<i>Plantago psyllium</i>		Laxantes incrementadores do bolo intestinal		
80	<i>Plantago major</i>	Infusão das folhas: Inflamações da boca e faringe			
81	<i>Plectranthus barbatus</i>	Infusão das folhas: dispepsia e hipotensão			
82	<i>Phyllanthus niruri</i>	Infusão das partes aéreas: Litíase renal (cálculos renais) por auxiliar na eliminação de cálculos renais pequenos			

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
83	<i>Polygala senega</i>	Infusão da raiz: Congestão respiratória, como expectorante.		Extrato/tintura da raiz: Bronquite crônica, faringite	
84	<i>Polygonum acre</i>	Infusão das partes aéreas: Varizes e úlceras varicosas			
85	<i>Psidium guajava</i>	Infusão das folhas jovens: uso interno: Diarréias não infecciosas; uso externo: Pele e mucosas lesadas, como anti-séptico.			
86	<i>Punica granatum</i>	Decocção das cascas dos frutos: Inflamações e infecções da mucosa da boca e faringe como antiinflamatório e anti-séptico.			
87	<i>Pygeum africana</i>		Outros produtos com ação no trato urinário		
88	<i>Rhamnus purshiana</i>	Decocção da casca: Constipação intestinal eventual	Laxantes irritantes ou estimulantes	Extrato/tintura das cascas, padronizado: Constipação ocasional	Cápsula, tintura: Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal eventual
89	<i>Rhodiola rosea</i>		Psicoanalético		
90	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Infusão das folhas: uso externo: Distúrbios circulatórios, como anti-séptico e cicatrizante; uso interno: dispepsia.	Colagogos e coleréticos		
91	<i>Ruscus aculeatus</i>		Antivaricosos de ação sistêmica, inclusive anti-hemorroidário		

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
92	<i>Salix alba</i>	Infusão da casca do caule: Inflamação, dor e febre. Gripe e resfriados	Analgésicos	Extrato da casca, padronizado: Antitérmico, antiinflamatório, analgésico	Comprimido: Tratamento de dor lombar baixa aguda. Apresenta ação antiinflamatória
93	<i>Salvia officinalis</i>	Infusão das folhas: uso externo: Inflamações da boca e garganta, gengivites e aftas; uso interno: dispepsia e transpiração excessiva.			
94	<i>Sambucus nigra</i>	Infusão das flores: Gripe e resfriado.	Expectorantes; Outros produtos para o aparelho respiratório	Extrato/tintura das flores, padronizado: Mucolítico/expectorante, tratamento sintomático de gripe e resfriado	
95	<i>Schinus terebinthifolia</i>	Decocção da casca do caule: Inflamação vaginal, leucorréia, como hemostático, adstringente e cicatrizante.	Produtos ginecológicos antiinfeciosos tópicos simples		Gel/óvulo: Apresenta ação cicatrizante, antiinflamatória e anti-séptica tópica, para uso
96	<i>Senna alexandrina</i>	Decocção dos frutos e folíolos: Constipação intestinal eventual	Laxantes irritantes ou estimulantes	Extrato/tintura das folhas e frutos, padronizado: Laxativo	
97	<i>Serenoa repens</i>		Outros produtos com ação no trato urinário	Extrato dos frutos, padronizado: Hiperplasia benigna de próstata e sintomas associados	
98	<i>Silybum marianum</i>		Colagogo, coleretico e hepatoprotetor		
99	<i>Solanum paniculatum</i>	Infusão da planta inteira: dispepsia			
100	<i>Stryphnodendron adstringens</i>	Decocção da casca: Lesões como cicatrizante e anti-séptico tópico na pele e mucosas bucal e genital	Cicatrizante (tópico)		

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (continuação).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
101	<i>Symphytum officinale</i>			Extrato das raízes, padronizado: Cicatrizante, equimoses, hematomas e contusões	
102	<i>Tanacetum parthenium</i>		Analgésicos contra enxaqueca	Extrato/tintura das folhas: Profilaxia da enxaqueca	
103	<i>Taraxacum officinale</i>	Decocção de toda a planta: dispepsia, estimulante de apetite e diurético.			
104	<i>Tribulus terrestris</i>		Andrógeno		
105	<i>Trifolium pratense</i>		Climatério (coadjuvante no alívio dos sintomas)		
106	<i>Triticum vulgare</i>		MF: Produtos ginecológicos antiinfeciosos tópicos simples		
107	<i>Uncaria tomentosa</i>	Decocção da entrecasca: Dores articulares (artrite e artrose) e musculares agudas, como antiinflamatório.	Antiinflamatórios (tópico e oral)		Cápsula/comprimido/gel: Coadjuvante nos casos de artrites e osteoartrite. Apresenta ação antiinflamatória e imunomoduladora
108	<i>Vaccinium myrtillus</i>		Outros produtos com ação sobre o aparelho cardiovascular		
109	<i>Valeriana officinalis</i>		Ansiolíticos simples	Extrato/tintura das raízes, padronizado: Sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade	

Quadro 17. Espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e com produtos fitoterápicos industrializados derivados: indicação terapêutica e características dos produtos utilizados (conclusão).

Nº	Planta medicinal	Indicações terapêuticas e características dos produtos utilizados			
		Droga vegetal industrializada (DV)	Medicamentos fitoterápicos		
			ANVISA	LMFRS	SUS
110	<i>Vernonia condensata</i>	Infusão das folhas: Dor e dispepsia			
111	<i>Vernonia polyanthes</i>	Infusão das folhas: uso interno: Bronquite e tosse persistente; uso externo: Dores musculares.			
112	<i>Vitex agnus-castus</i>		Outros produtos para uso em ginecologia e obstetrícia		
113	<i>Vitis vinifera</i>		Outros produtos com ação sobre o aparelho cardiovascular		
114	<i>Zingiber officinale</i>	Decocção dos rizomas: Enjôo, náusea e vômito da gravidez, de movimento e pós-operatório. Dispepsias em geral	Antieméticos e antiúlcera	Extrato dos rizomas, padronizado: Profilaxia de náuseas causada por movimento (cinetose) e pós-cirúrgicas	

Legenda: DV: espécies que podem ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b); ANVISA: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados simples registrados na ANVISA segundo Carvalho (et al., 2008); LMFRS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN5/08) (Brasil, 2008 a); SUS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (RENAME 2012) (Brasil, 2012 a).

PARTE III

O papel das monografias de plantas medicinais na regulamentação sanitária da área

1. Introdução

1.1. As monografias de plantas medicinais

As monografias de plantas medicinais foram desenvolvidas com a finalidade de reunir o conhecimento científico existente na área e providenciar padrões para auxiliar a regulamentação sanitária dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais. Diferentemente das monografias farmacopéicas, cujos objetivos mais específicos seriam os de estabelecer padrões de qualidade a que os produtos farmacêuticos devem obrigatoriamente obedecer, as coleções de monografias de plantas medicinais foram elaboradas com a finalidade de contemplar os dados dos estudos pré-clínicos e clínicos, considerados obrigatórios para o processo de registro de produtos com finalidade terapêutica, exigindo para isso o estabelecimento de um processo de revisão permanente (Veiga Junior, Mello, 2008; Knoss, Chinou, 2012).

As monografias de plantas medicinais podem ser oficiais, como as monografias da Organização Mundial da Saúde e aquelas elaboradas por comissões nomeadas pelos governos dos diferentes países, como a Comissão E da Alemanha. Além disso, as monografias podem ser não oficiais quando são elaboradas por grupos de pesquisas individuais, como as monografias publicadas pela Fundação Oswaldo Cruz em 2005 (Amaral et al., 2005; Gilbert et al., 2005; Veiga e Mello, 2008). O objetivo destes documentos é agrupar, padronizar e sistematizar o conhecimento científico e popular incluindo informações sobre eficácia, segurança e controle de qualidade sobre as espécies de plantas medicinais utilizadas com fins terapêuticos, a fim de garantir o seu uso apropriado (OMS, 1999; Veiga Junior, Mello, 2008).

As monografias sobre plantas medicinais começaram a ser publicadas no início da década de 1980, na Alemanha, um país cujo esquema legal adotado exigia

que os medicamentos fitoterápicos atendessem aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia, os quais poderiam ser comprovados baseados em dados bibliográficos que seriam avaliados pela Comissão E, um comitê formado por profissionais da área da saúde (médicos, farmacologistas, farmacêuticos, toxicologistas, bioestatísticos) e representantes da indústria farmacêutica designados pelo Ministério da Saúde da Alemanha.

A elaboração das monografias da Comissão E envolveu o levantamento bibliográfico para cada espécie vegetal e a avaliação da sua eficácia e da sua segurança a partir destes dados. Os seguintes métodos e critérios foram adotados pela Comissão E: 1. Uso tradicional; 2. Dados químicos; 3. Estudos toxicológicos, farmacológicos *in vitro* e *in vivo*; 4. Ensaio clínicos; 5. Estudos epidemiológicos; 6. Estudos de casos de pacientes; 7. Estudos adicionais, incluindo os estudos não publicados (ABC, 1999). O formato das monografias apresenta os seguintes itens: Nome e composição da droga; Indicações; Contra-indicações; Efeitos adversos; Interações com outras drogas; Dosagem; Forma e duração da administração; Ações ou efeitos.

Como resultado, a Comissão E publicou aproximadamente 300 monografias de plantas medicinais, reunidas na obra “Therapeutic Guide to Herbal Medicines” (ABC, 1999), que foram utilizadas como modelo por diversos países durante muitos anos. Entretanto, a carência de um método de revisão permanente deste modelo, pelo governo alemão, resultou na desatualização destas documentos ao longo do tempo. Estas monografias foram então traduzidas para o inglês e atualizadas pelo American Botanical Council (ABC)²⁹ e no ano de 2000 foram publicadas com o título “Herbal Medicine Expanded Commission E” (ABC, 2000; Knoss, Chinou, 2012). A maior diferença da monografia expandida é a presença de uma avaliação no início das monografias contando a história da planta, cultivo, distribuição geográfica, usos diferenciados por país e região e as informações mais recentes das propriedades farmacológicas da planta, todas com as respectivas referências (Veiga Junior, Mello, 2008).

Durante a quarta Conferência Internacional de Autoridades Regulatórias de Medicamentos (ICDRA), realizada em Tóquio, em 1986, foi solicitado a Organização Mundial da Saúde (OMS) compilar uma lista de plantas medicinais e também

²⁹ Sítio eletrônico: <http://abc.herbalgram.org/site/PageServer>

estabelecer as especificações internacionais para a maioria das plantas medicinais amplamente utilizadas e suas preparações simples (OMS, 1999).

A Organização Mundial da Saúde, em 1999, publicou a primeira edição das monografias internacionais, que deveriam servir como modelos para incentivar o desenvolvimento pelos países membros de suas próprias monografias e formulários de plantas medicinais e facilitar a troca de informações entre os Estados membros (OMS, 1999). A elaboração das monografias do primeiro volume envolveu um processo sistemático de revisão da literatura científica a partir de 1975 até o final de 1995, contendo artigos de revisão, bibliografias encontradas nos artigos de revisão, e também foram utilizadas muitas farmacopéias internacionais como a africana, a britânica, a indiana, a chinesa, a holandesa, a europeia, a francesa, a alemã, a húngara, e a japonesa, assim como muitos outros livros de referência.

Atualmente, estão disponíveis quatro volumes das monografias internacionais elaboradas pela OMS (OMS, 1999, 2002b, 2007a, 2009), contendo um total de 118 monografias de plantas medicinais (OMS, 2009). O quarto volume deverá ser o último volume desta série, e nos próximos anos a OMS considera a necessidade de atualizar as monografias dos volumes existentes e dar suporte técnico para elaboração de monografias nacionais pelos países membros (OMS, 2009).

As monografias da OMS contêm duas partes. A primeira parte consiste dos critérios de controle de qualidade, incluindo as características botânicas, a distribuição geográfica, os testes de identidade, os requisitos de pureza, os ensaios químicos e descrição dos principais constituintes ativos. A segunda parte reúne as indicações terapêuticas, os testes farmacológicos, incluindo ensaios clínicos, as contra-indicações, as advertências, as precauções, as possíveis reações adversas, e a posologia (OMS, 1999). A OMS ressalta que as indicações terapêuticas relacionadas nas monografias não são endossadas pela organização, mas representam a revisão das informações disponíveis sobre cada espécie de planta medicinal (OMS, 2009).

No Brasil, as coleções de monografias da Comissão E, da sua Expansão e as coleções de monografias da Organização Mundial da Saúde são utilizadas para auxiliar a regulamentação sanitária de medicamentos fitoterápicos. Estes documentos fazem parte da Lista de Referências Bibliográficas (RDC88/04 e IN5/10)

que é utilizada como uma das opções para comprovação de eficácia e segurança para obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos.

1.2. A Farmacopéia Brasileira e suas monografias de plantas medicinais

As Farmacopéias foram os primeiros documentos que tentaram regulamentar a produção e o comércio de medicamentos³⁰, estabelecendo os parâmetros mínimos de qualidade que eles deveriam obedecer, e ainda hoje estes documentos são utilizados como referência quanto às metodologias analíticas que devem ser empregadas no processo de fabricação considerando a garantia da qualidade das substâncias farmacêuticas, excipientes e formas farmacêuticas (Farias, 2010; Brasil/FB, 2010). Dessa forma, as monografias presentes nas Farmacopéias fornecem subsídios e ferramentas para auxiliar na regulamentação sanitária dos diversos produtos farmacêuticos que as compõem.

No Brasil, a Farmacopéia Brasileira (FB) é o Código Farmacêutico Oficial, o qual foi elaborado com a finalidade de estabelecer os requisitos de qualidade que os medicamentos, manipulados e industrializados, devem obrigatoriamente obedecer. Desde a publicação da primeira edição, a incorporação de monografias à FB apresenta forte relação com as práticas terapêuticas existentes na época. A primeira edição da FB reuniu um grande número de monografias de produtos derivados de plantas medicinais utilizados popularmente, que foram substituídos nas próximas edições por monografias de produtos contendo substâncias ativas isoladas e com propriedades terapêuticas comprovadas cientificamente. Entretanto, quando a nova edição era publicada, as edições anteriores não eram revogadas, e dessa forma, a FB contemplava desde os medicamentos cientificamente avaliados até os produtos terapêuticos populares não avaliados adequadamente (Fernandes, 2004).

As monografias existentes na Farmacopéia Brasileira são diversas, encontrando-se monografias de drogas vegetais, material médico-hospitalar, substâncias ou princípios ativos empregados na produção de medicamentos e formas farmacêuticas derivadas destes (Veiga Junior, Mello, 2008). De acordo com a Política Nacional de Medicamentos, o Ministério da Saúde deve promover o

³⁰ As Farmacopéias também fornecem padrões analíticos relacionados a alimentos, produtos biológicos e produtos similares.

processo permanente de revisão da Farmacopéia Brasileira, e esta atualização desempenha um papel importante nas ações legais de vigilância sanitária (Carvalho, 2011).

A primeira edição da Farmacopéia Brasileira (FB), publicada em 1929, e elaborada por Rodolfo Albino Dias da Silva, continha mais de 280 espécies de plantas nacionais e estrangeiras, com dados botânicos e testes de qualidade para algumas plantas. Este código farmacêutico oficial refletia as características da terapêutica da época, na qual os recursos terapêuticos eram constituídos predominantemente por plantas e extrativos vegetais (Schenkel et al., 2010). A segunda edição da Farmacopéia Brasileira (1959) foi publicada em um momento de acelerado desenvolvimento industrial brasileiro, durante o qual a prática terapêutica medicamentosa, baseada no uso quase exclusivo de plantas medicinais e seus extrativos, começou a ser gradativamente substituída por medicamentos quimicamente definidos a partir deles ou seus derivados sintéticos. Nesta edição ocorreu a exclusão de mais de 500 monografias envolvendo cerca de 200 espécies vegetais tanto nativas como exóticas. As terceira e quarta edições da Farmacopéia Brasileira foram publicadas em 1976 (FB, 1976) e em 1999 (FB, 1999-2005), ambas apresentam um pequeno número de monografias de plantas medicinais, contemplando aproximadamente 23 e 25 espécies vegetais, respectivamente (Carvalho, 2009). Como comentado anteriormente, durante várias décadas, as monografias das quatro primeiras edições da FB foram utilizadas como documentos que insentavam o registro de produtos terapêuticos que nelas contavam.

As quatro edições da Farmacopéia Brasileira permaneceram em vigor até a publicação da 5ª edição da FB no ano de 2010, que revogou todas as edições anteriores (Brasil/FB, 2010). A 5ª edição da Farmacopéia Brasileira (FB) é o Código Farmacêutico Oficial vigente, no qual estão presentes monografias de drogas vegetais, material médico-hospitalar, substâncias ou princípios ativos empregados na produção de medicamentos e formas farmacêuticas derivadas destes (Veiga Junior, Mello, 2008). As monografias de plantas medicinais e seus derivados vegetais presentes nesta edição da Farmacopéia fornecem métodos de controle de qualidade validados, entretanto, não trazem os dados de eficácia e de segurança exigidos para fins de registro destes produtos. De acordo com a ANVISA, estes estudos deveriam ser descritos no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia

Brasileira (FFFB), publicado em 2011 (Brasil/FFFB, 2011) e no Memento Fitoterápico Brasileiro (MFB), documento ainda não publicado (Carvalho, 2011).

O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (FFFB) foi publicado em 2011 e foi elaborado para dar suporte às práticas de manipulação e dispensação de **fitoterápicos**³¹ nos Programas de Fitoterapia no SUS. Muitas espécies vegetais nele presentes fazem parte da lista RENISUS, uma lista de plantas medicinais cuja eficácia e segurança ainda precisam ser comprovadas, apesar de já estarem sendo utilizadas nos programas de fitoterapia ativos no país. As monografias presentes no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia trazem informações básicas sobre indicações terapêuticas, advertências e modo de uso e preparo, no entanto, não descrevem nenhum estudo farmacológico ou toxicológico envolvendo plantas medicinais, ou seus produtos derivados (Brasil/FFFB, 2011; Carvalho, 2011). Dessa forma, as monografias presentes no FFFB não são monografias de plantas medicinais propriamente ditas.

No ano de 2013, a ANVISA pretende reformular as regras de registro para os medicamentos fitoterápicos e outros produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais. As espécies vegetais com monografias no FFFB farão parte de uma lista de plantas medicinais que poderão ser registradas de forma simplificada ou comercializadas através do processo de notificação, na forma de produtos tradicionais fitoterápicos (PTF), uma nova de classe de produto terapêutico criado pela agência reguladora (Nublat, 2013).

Dessa forma, não existem monografias oficiais brasileiras de plantas medicinais, inclusive as nativas, que contemplem os dados de estudos exigidos para o processo de registro de produtos com finalidade terapêutica (Veiga Junior, Mello, 2008; Carvalho, 2011; Perfeito, 2012).

1.3. Testes de toxicidade pré-clínica

A pesquisa pré-clínica faz parte do processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. A caracterização dos efeitos tóxicos de medicamentos em testes envolvendo animais é necessária para a análise de potenciais riscos em seres humanos. Dois princípios fundamentam a realização dos testes de toxicidade

³¹ Fitoterápicos são todos os produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, incluindo os medicamentos fitoterápicos manipulados, conforme descrito anteriormente.

envolvendo animais. O primeiro é que os efeitos produzidos por um composto em um animal de laboratório, quando devidamente qualificado, são aplicáveis a seres humanos. Esta premissa se aplica a toda biologia experimental e a medicina. Com base na dose por unidade de superfície do corpo, os efeitos tóxicos em seres humanos são normalmente similares ao que ocorrem em animais experimentais. Considerando o peso corporal, os seres humanos são geralmente mais vulneráveis do que os animais experimentais. Quando se tem um conhecimento destas diferenças quantitativas, os fatores de segurança apropriados podem ser aplicados para calcular doses relativamente seguras para serem avaliadas em ensaios clínicos envolvendo seres humanos. O segundo princípio é que os testes toxicológicos em animais experimentais são validados para analisar potenciais riscos para seres humanos, pois são baseados no conceito dose/resposta de acordo com o qual a incidência de um efeito na população é tão maior quanto maior for a dose ou a exposição (Klassen, 2008).

De acordo com a Conferência Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano³² (ICH, sigla em inglês), existem alguns testes toxicológicos pré-clínicos que devem ser realizados para fins de registro destes produtos (Klassen, 2008):

- **Testes de toxicidade em dose única:** os estudos de toxicidade aguda são aqueles utilizados para avaliar a toxicidade produzida por uma droga quando esta é administrada em uma ou mais doses durante um período não superior a 24 horas, seguido de observação dos animais por 14 dias após a administração. Os seus objetivos são estimar a toxicidade intrínseca da substância, muitas vezes expressa na forma de uma dose letal, como DL₅₀ (dose letal para 50% da amostra); fornecer informação sobre os órgãos alvo, e outras manifestações clínicas de toxicidade; identificar as diferenças entre as espécies e as espécies suscetíveis, e determinar a reversibilidade da resposta tóxica, e proporcionar informações que irão auxiliar na seleção de design e da dose para estudos de longo prazo. As espécies geralmente utilizadas são ratos e camundongos.
- **Testes de toxicidade em doses repetitivas:** os estudos de toxicidade de doses repetidas têm como objetivo, caracterizar o perfil toxicológico da

³² Sítio eletrônico: <http://www.ich.org/>

substância pela administração repetida. A partir deles é possível a obtenção de informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, efeitos nas funções fisiológicas, hematológicas, bioquímicas, anatomo e histopatológicas, além de informações sobre a indicação do NOAEL (*no observed adverse effect level* ou maior nível de dose onde não se observam efeitos adversos) que é utilizado para calcular a dose de referência (DR) em seres humanos, levando em consideração alguns fatores de incerteza (diferenças individuais e diferenças entre as espécies: $DR = NOAEL/100$). Geralmente são utilizadas duas espécies de mamíferos, uma não roedora.

- **Testes de toxicidade reprodutiva:** o objetivo é revelar algum efeito de uma ou mais substâncias ativas na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial, no desenvolvimento pré e pós-natal, incluindo função materna e no desenvolvimento embrio-fetal.
- **Testes de genotoxicidade/mutagenicidade:** são testes *in vitro* e *in vivo* desenhados para detectar o potencial das substâncias sob investigação de causar mutações genéticas e cromossômicas. Exemplos: teste para mutação genética em bactéria (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*), teste para avaliação de dano cromossomal (teste de aberração cromossômica na metáfase ou teste de micronúcleo).
- **Testes de carcinogenicidade:** são testes com o objetivo de identificar substâncias que possam causar um desenvolvimento de câncer em algum local por algum mecanismo, através de ensaios com animais para avaliar o desenvolvimento de lesões como consequência da exposição, durante um tempo considerável de sua vida, por várias doses da substância teste e por uma via de administração apropriada

Dada a importância das monografias no processo de regulamentação dos medicamentos fitoterápicos, e a inexistência de monografias oficiais brasileiras de plantas medicinais, inclusive as nativas, que contemplem os dados de estudos exigidos para o processo de registro de produtos com finalidade terapêutica, este trabalho apresentou como objetivos analisar as coleções de monografias de plantas medicinais (Comissão E (ABC, 1999), Expansão da Comissão E (ABC, 2000) e monografias da OMS (OMS, 1999; 2002b; 2007a; 2009) pertencentes à Lista de Referências Bibliográficas (RE88/04 e IN5/10), através do levantamento dos estudos

toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos presentes nestes documentos, envolvendo as 152 espécies de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados oficializados no Brasil pelo Ministério da Saúde.

A análise do conteúdo das monografias de plantas medicinais utilizadas para a comprovação da eficácia e da segurança no processo de obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos pode colaborar para a avaliação da evidência disponível resultante do conjunto de informações presentes nestes documentos, e também incentivar o levantamento sistemático das informações de eficácia e de segurança dos produtos derivados de plantas medicinais auxiliando no processo de atualização/revisão destas monografias. Além disso, a avaliação da existência de monografias envolvendo as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos com uso terapêutico oficializado no Brasil pode orientar o processo de elaboração de monografias oficiais brasileiras, tanto monografias de plantas medicinais como monografias farmacopéicas.

Além disso, também foi analisada a presença de monografias envolvendo as espécies vegetais pertencentes às listas oficiais na edição vigente da Farmacopéia Brasileira (5ª edição) (Brasil/FB, 2010) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (Brasil/FFFB, 2011).

2. Espécies pertencentes às listas oficiais e situação nas coleções de monografias analisadas

A análise das coleções de monografias de plantas medicinais verificou que dentre as 152 espécies vegetais pertencentes às listas oficiais, 74 espécies (48,7%) não constam nestes documentos (Comissão E, da sua Expansão e nas monografias de plantas medicinais da OMS). As 78 espécies de plantas medicinais restantes (51,3% do total) possuem monografias nos documentos analisados. Dentre estas espécies com monografias encontradas, 29 espécies (19,1% da amostra total) não apresentam dados toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos descritos, 22 espécies com monografias apresentam testes toxicológicos pré-clínicos **ou** ensaios clínicos descritos (14,5% da amostra total), e outras 27 espécies apresentam tanto dados toxicológicos como ensaios clínicos descritos nas suas respectivas monografias (17,8% da amostra total) (Gráfico 1).

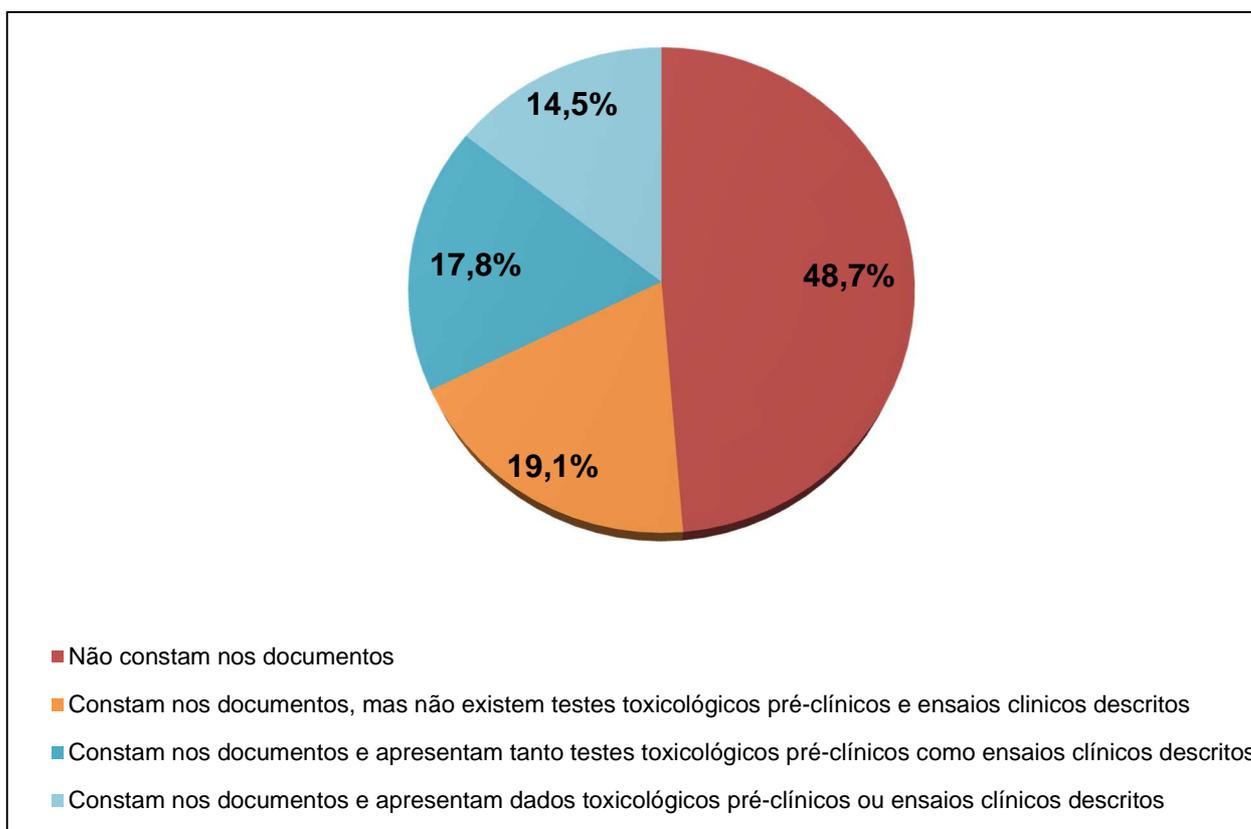


Gráfico 1. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas.

Dessa forma, de acordo com a análise destes documentos, as espécies pertencentes às listas oficiais podem ser divididas em 3 grupos:

- Espécies que não constam nas coleções de monografias;
- Espécies que constam nas coleções de monografias sem testes descritos, e
- Espécies que constam nas coleções de monografias e apresentam testes toxicológicos pré-clínicos **e/ou** ensaios clínicos descritos.

Observa-se que a maioria das plantas medicinais estudadas não consta nas coleções de monografias analisadas, ou não apresentam estes dados descritos nestes documentos.

O Quadro 18 traz a relação de todas as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (ANVISA, RENISUS, SUS, LMFRS e DV) e sua situação nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas.

Quadro 18. Situação das espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais: presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas.

Nº	Planta medicinal (Nome científico)	Presença nas listas oficiais	Presença nas coleções de monografias ³³			
			Não constam	Presentes sem testes descritos	Presentes com testes descritos	
					Testes toxicológicos pré-clínicos	Ensaio clínicos
1	<i>Achillea millefolium</i> L.	DV/RENISUS			X	X
2	<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC.	DV	X			
3	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS			X	X
4	<i>Ageratum conyzoides</i> L.	DV	X			
5	<i>Allium sativum</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS			X	X
6	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. = <i>Aloe</i> <i>barbadensis</i> Mill.*	ANVISA/LMFRS/ RENISUS/SUS			X	
7	<i>Alpinia speciosa</i> (Blume) D. Dietr.* = <i>Etingera elatior</i> (Jack) R.M.Sm.	RENISUS	X			
8	<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm.	RENISUS	X			
9	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	ANVISA/RENISUS		X		
10	<i>Anacardium occidentale</i> L.	DV/RENISUS	X			
11	<i>Arrabidaea chica</i> (Bonpl.) B. Verl.* = <i>Fridericia chica</i> (Bonpl.)	RENISUS	X			
12	<i>Artemisia absinthium</i> L.	RENISUS		X		
13	<i>Arctium lappa</i> L.	DV	X			
14	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	ANVISA/LMFRS			X	X
15	<i>Arnica montana</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS			X	
16	<i>Atropa belladonna</i> L.	ANVISA		X		
17	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. * = <i>Baccharis genistelloides</i> (Lam.) Pers.	DV/RENISUS	X			
18	<i>Bauhinia aculeata</i> L. = <i>Bauhinia affinis</i> Vogel*	RENISUS	X			
19	<i>Bauhinia forficata</i> Link = <i>Bauhinia</i> <i>candicans</i> Benth.*	RENISUS	X			
20	<i>Bauhinia variegata</i> L.	RENISUS	X			
21	<i>Bidens pilosa</i> L.	DV/RENISUS	X			
22	<i>Borago officinalis</i> L.	ANVISA		X		
23	<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr.	ANVISA			X	X
24	<i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul	ANVISA	X			
25	<i>Bryophyllum pinnatum</i> (Lam.) Oken = <i>Bryophyllum calycinum</i> Salisb.*	RENISUS	X			
26	<i>Caesalpinia ferrea</i> C. Mart.	DV/RENISUS	X			
27	<i>Calendula officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS			X	
28	<i>Capsicum annuum</i> L.	ANVISA		X		
29	<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	RENISUS	X			
30	<i>Casearia sylvestris</i> Sw.	DV/RENISUS	X			

³³ Monografias de plantas medicinais da OMS (v1-4) (OMS, 1999; 2002 b; 2007 a; 2009), Monografias da Comissão E da Alemanha (ABC, 1999) e Expansão (ABC, 2000).

Quadro 18. Situação das espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais: presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas (continua).

Nº	Planta medicinal (Nome científico)	Presença nas listas oficiais	Presença nas coleções de monografias			
			Não constam	Presentes sem testes descritos	Presentes com testes descritos	
					Testes toxicológicos pré-clínicos	Ensaio clínicos
31	<i>Cassia occidentalis</i> L.* = <i>Senna occidentalis</i> (L.) Link	ANVISA	X			
32	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	ANVISA/LMFRS				X
33	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.* = <i>Dysphania ambrosioides</i> (L.)	RENISUS	X			
34	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.* = <i>Actaea racemosa</i> L.	ANVISA/LMFRS			X	X
35	<i>Cineraria maritima</i> L.* = <i>Jacobaea maritima</i> (L.) Pelser & Meijden	ANVISA	X			
36	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	DV			X	
37	<i>Citrus aurantium</i> L.	DV		X		
38	<i>Copaifera</i> spp	RENISUS	X			
39	<i>Cordia verbenacea</i> D.C.* = <i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. &	ANVISA/DV /RENISUS	X			
40	<i>Costus scaber</i> Ruiz & Pav.	RENISUS	X			
41	<i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw.	RENISUS	X			
42	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.* = <i>Crataegus curvisepala</i> Lindm.	ANVISA			X	X
43	<i>Croton cajucara</i> Benth.	RENISUS	X			
44	<i>Croton zehntneri</i> Pax & K. Hoffm.	RENISUS	X			
45	<i>Curcuma longa</i> L.	DV/RENISUS			X	X
46	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf.	DV		X		
47	<i>Cynara scolymus</i> L.* = <i>Cynara cardunculus</i> subsp. flavescens	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS/SUS			X	X
48	<i>Dalbergia subcymosa</i> Ducke	RENISUS	X			
49	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	ANVISA/LMFRS			X	X
50	<i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunth) Micheli	DV	X			
51	<i>Eleutherine plicata</i> Herb.* = <i>Eleutherine bulbosa</i> (Mill.) Urb.	RENISUS	X			
52	<i>Equisetum arvense</i> L.	ANVISA/DV/ RENISUS		X		
53	<i>Erythrina verna</i> Vell. = <i>Erythrina mulunqu</i> Benth.*	DV/RENISUS	X			
54	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS			X	X
55	<i>Eugenia uniflora</i> L.	DV/RENISUS	X			
56	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	RENISUS			X	
57	<i>Fucus vesiculosus</i> L.#	ANVISA		X		
58	<i>Fumaria officinalis</i> L.	ANVISA		X		
59	<i>Garcinia cambogia</i> (Gaertn.) Desr.* = <i>Garcinia gummi-gutta</i> (L.) Roxb.	ANVISA	X			
60	<i>Ginkgo biloba</i> L.	ANVISA/LMFRS			X	X

Quadro 18. Situação das espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais: presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas (continuação).

Nº	Planta medicinal (Nome científico)	Presença nas listas oficiais	Presença nas coleções de monografias			
			Não constam	Presentes sem testes descritos	Presentes com testes descritos	
					Testes toxicológicos pré-clínicos	Ensaio clínicos
61	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	ANVISA/RENISUS /SUS	X			
62	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS			X	X
63	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS			X	X
64	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meisn.#	ANVISA/DV /RENISUS/SUS				X
65	<i>Hedera helix</i> L.	ANVISA		X		
66	<i>Hypericum perforatum</i> L.	ANVISA/LMFRS			X	X
67	<i>Illicium verum</i> Hook. f.	DV		X		
68	<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	RENISUS	X			
69	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	DV/RENISUS	X			
70	<i>Lamium album</i> L.	RENISUS		X		
71	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	DV	X			
72	<i>Lippia sidoides</i> Cham.	DV/RENISUS	X			
73	<i>Malva sylvestris</i> L.	ANVISA/DV/ RENISUS		X		
74	<i>Matricaria recutita</i> L. * = <i>Matricaria chamomilla</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS				X
75	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek = <i>Maytenus officinalis</i> Mabb.= <i>Maytenus aquifolium</i> Mart.*	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS/SUS	X			
76	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	ANVISA		X		
77	<i>Melissa officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS			X	X
78	<i>Mentha pulegium</i> L.	DV/RENISUS	X			
79	<i>Mentha crispata</i> L. * = <i>Mentha spicata</i> L.	ANVISA/RENISUS	X			
80	<i>Mentha x piperita</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS/SUS			X	X
81	<i>Mentha x villosa</i> Huds.	RENISUS	X			
82	<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS/SUS				
83	<i>Mikania laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker	RENISUS	X			
84	<i>Momordica charantia</i> L.	DV/RENISUS			X	
85	<i>Morus</i> spp	RENISUS	X			
86	<i>Ocimum gratissimum</i> L.	RENISUS	X			
87	<i>Oenothera biennis</i> L.	ANVISA				X
88	<i>Operculina alata</i> Urb. * = <i>Operculina hamiltonii</i> (G. Don) D.F. Austin &	ANVISA	X			
89	<i>Orbignya speciosa</i> (Mart. ex Spreng.) Barb. Rodr.* = <i>Attalea speciosa</i> Mart.	RENISUS	X			
90	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.* = <i>Orthosiphon aristatus</i> var. <i>aristatus</i>	ANVISA		X		
91	<i>Oryza sativa</i> L.	ANVISA	X			

Quadro 18. Situação das espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais: presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas (continuação).

Nº	Planta medicinal (Nome científico)	Presença nas listas oficiais	Presença nas coleções de monografias			
			Não constam	Presentes sem testes descritos	Presentes com testes descritos	
					Testes toxicológicos pré-clínicos	Ensaio clínicos
92	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.	ANVISA/LMFRS			X	X
93	<i>Papaver somniferum</i> L.	ANVISA	X			
94	<i>Passiflora alata</i> Curtis	DV/RENISUS	X			
95	<i>Passiflora edulis</i> Sims	DV/RENISUS	X			
96	<i>Passiflora incarnata</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS		X		
97	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	ANVISA/DV/LMFRS	X			
98	<i>Pelargonium sidoides</i> DC.#	ANVISA	X			
99	<i>Petasites hybridus</i> (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb.	ANVISA		X		
100	<i>Persea americana</i> Mill.	RENISUS	X			
101	<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.#	RENISUS		X		
102	<i>Peumus boldus</i> Molina	ANVISA/DV/LMFRS		X		
103	<i>Pimpinella anisum</i> L.	DV/LMFRS		X		
104	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	ANVISA/LMFRS			X	X
105	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	ANVISA/SUS				X
106	<i>Plantago psyllium</i> L.	ANVISA				X
107	<i>Plantago major</i> L.	DV/RENISUS		X		
108	<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	DV/RENISUS	X			
109	<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn.	RENISUS	X			
110	<i>Phyllanthus niruri</i> L.	DV/RENISUS	X			
111	<i>Phyllanthus tenellus</i> Roxb.	RENISUS	X			
112	<i>Phyllanthus urinaria</i> L.	RENISUS	X			
113	<i>Polygala senega</i> L.	DV/LMFRS			X	
114	<i>Polygonum acre</i> Lam.* = <i>Polygonum punctatum</i> Elliott*	DV/RENISUS	X			
115	<i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx.	RENISUS	X			
116	<i>Portulaca pilosa</i> L.	RENISUS	X			
117	<i>Psidium guajava</i> L.	DV/RENISUS			X	X
118	<i>Punica granatum</i> L.	DV/RENISUS			X	
119	<i>Pygeum africanum</i> Hook. f.* = <i>Prunus africana</i> (Hook. f.) Kalkman	ANVISA			X	X
120	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	ANVISA/DV/LMFRS/ RENISUS/SUS		X		
121	<i>Rhodiola rosea</i> L.* = <i>Sedum rosea</i> (L.) Scop.	ANVISA	X			
122	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	ANVISA/DV			X	
123	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	ANVISA		X		
124	<i>Ruta graveolens</i> L.	RENISUS		X		
125	<i>Salix alba</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS/SUS			X	X
126	<i>Salvia officinalis</i> L.	DV				X

Quadro 18. Situação das espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais: presença nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas e testes descritos nas monografias encontradas (conclusão).

Nº	Planta medicinal (Nome científico)	Presença nas listas oficiais	Presença nas coleções de monografias			
			Não constam	Presentes sem testes descritos	Presentes com testes descritos	
					Testes toxicológicos pré-clínicos	Ensaios clínicos
127	<i>Sambucus nigra</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS		X		
128	<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi	ANVISA/DV/ RENISUS/SUS	X			
129	<i>Senna alexandrina</i> Mill.	ANVISA/DV/LMFRS			X	
130	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	ANVISA/LMFRS				X
131	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	ANVISA				X
132	<i>Solanum paniculatum</i> L.	DV/RENISUS	X			
133	<i>Solidago microglossa</i> DC.	RENISUS	X			
134	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>	ANVISA/DV/ /RENISUS	X			
135	<i>Symphytum officinale</i> L.	LMFRS		X		
136	<i>Syzygium jambolanum</i> (Lam.) DC.* = <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	RENISUS		X		
137	<i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb.	RENISUS	X			
138	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.	ANVISA/LMFRS			X	X
139	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	DV		X		
140	<i>Tribulus terrestris</i> L.	ANVISA				X
141	<i>Tagetes minuta</i> L.	RENISUS	X			
142	<i>Trifolium pratense</i> L.	ANVISA/RENISUS				X
143	<i>Triticum vulgare</i> L.* = <i>Triticum aestivum</i>	ANVISA	X			
144	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	ANVISA/DV/ RENISUS/SUS			X	X
145	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	ANVISA			X	X
146	<i>Valeriana officinalis</i> L.	ANVISA/LMFRS				X
147	<i>Vernonia condensata</i> Baker* = <i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile)	DV/RENISUS	X			
148	<i>Vernonia ruficoma</i> Schtdl. ex Baker	RENISUS	X			
149	<i>Vernonia polyanthes</i> (Spreng.) Less.* = <i>Vernonanthura phosphorica</i> (Vell.) H.	DV/RENISUS	X			
150	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	ANVISA			X	X
151	<i>Vitis vinifera</i> L.	ANVISA	X			
152	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	ANVISA/DV/LMFRS /RENISUS			X	X

Legenda: * = nomes “sinônimos”; # = nomes “não resolvidos”; em negrito os nomes classificados como “aceitos” (Tropicos, 2013); X = pertence ao respectivo grupo. **Grupo vermelho**: espécies de plantas medicinais que **não constam** nas coleções de monografias analisadas; **Grupo laranja**: espécies que constam mas **não apresentam testes** toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos descritos; **Grupo azul**: espécies que constam nestes documentos e **apresentam testes** toxicológicos pré-clínicos e/ou ensaios clínicos descritos. RENISUS: espécies vegetais que apresentam potencial de gerar produtos de interesse ao SUS (Brasil, 2009c); DV: espécies que podem ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b); ANVISA: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados simples registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008); LMFRS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN5/08) (Brasil, 2008 a); SUS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (RENAME 2012) (Brasil, 2012 a).

De acordo com a análise, no grupo de plantas medicinais que não constam nas coleções de monografias analisadas estão 29 espécies de plantas medicinais que pertencem a lista de drogas vegetais industrializadas, 57 espécies que pertencem a lista RENISUS, 4 espécies oficializadas para uso no SUS na forma de medicamentos fitoterápicos (*Glycine max* (L.) Merr., *Maytenus officinalis* Mabb., *Mikania glomerata* Spreng. e *Schinus terebinthifolia* Raddi), dentre outras.

Além disso, dentre as espécies vegetais que constam nos documentos analisados e que não apresentam dados toxicológicos pré-clínicos e nem ensaios clínicos descritos, 17 espécies apresentam medicamentos fitoterápicos derivados industrializados registrados na ANVISA e outras 6 fazem parte da LMFRS (*Passiflora incarnata* L., *Peumus boldus* Molina, *Pimpinella anisum* L., *Rhamnus purshiana* DC., *Sambucus nigra* L. e *Symphytum officinale* L.). Os documentos analisados que contém monografias das espécies deste grupo estão ilustrados no Quadro 19.

É importante esclarecer que a ausência de dados toxicológicos pré-clínicos e dados de ensaios clínicos nas monografias pode ser devida tanto a desatualização destes documentos, como também a inexistência de estudos pré-clínicos de segurança e ensaios clínicos envolvendo a espécie de planta medicinal. De qualquer modo, a ausência de monografias para aproximadamente metade das espécies de plantas medicinais analisadas, reflete a falta de sistematização das informações científicas a respeito destas espécies de interesse médico.

O que mais preocupa, entretanto, é que algumas espécies vegetais para as quais não há informação sobre a eficácia e a segurança, sistematizadas em monografias, já estão sendo oficialmente disponibilizadas para uso no sistema público de saúde na forma de medicamento fitoterápico ou são espécies que podem ter o registro simplificado na forma de medicamentos fitoterápicos derivados (*Glycine max* (L.) Merr., *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn., *Maytenus officinalis* Mabb., *Mikania glomerata* Spreng., *Plantago ovata* Forssk, *Rhamnus purshiana* DC. e *Schinus terebinthifolia* Raddi).

Uma análise mais pontual do Quadro 18, envolvendo as espécies que fazem parte da LMFRS demonstrou que três espécies da LMFRS não constam nas coleções de monografias analisadas (*Maytenus officinalis*, *Mikania glomerata* e *Paullinia cupana*) e seis espécies não apresentam os testes procurados descritos (*Passiflora incarnata* L., *Peumus boldus* Molina, *Pimpinella anisum* L., *Rhamnus*

purshiana DC., *Sambucus nigra* L. e *Symphytum officinale* L.). Além disso, outras nove espécies apesar de apresentarem monografias nestes documentos analisados, não apresentam testes toxicológicos pré-clínicos ou ensaios clínicos descritos (*Aloe vera* (L.) Burm. f, *Arnica montana* L., *Calendula officinalis* L., *Centella asiatica* (L.) Urb., *Matricaria recutita* L., *Polygala senega* L., *Senna alexandrina* Mill., *Serenoa repens* (W. Bartram) Small e *Valeriana officinalis* L.). A ausência de monografias completas envolvendo estas espécies da LMFRS nos documentos analisados considerados como documentos valiosos pela agência reguladora, sugerem que estas espécies não sejam, na realidade, exaustivamente estudadas o que não justificaria, portanto, a sua inclusão nesta lista de registro simplificado.

Quadro 19. Documentos analisados que contêm monografias de espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, mas que **não apresentam testes toxicológicos pré-clínicos e ensaios clínicos descritos.**

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Coleções de monografias que contêm as espécies
1	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	ANVISA/RENISUS	ABC, 1999; 2000
2	<i>Artemisia absinthium</i> L.	RENISUS	ABC, 1999
3	<i>Atropa belladonna</i> L.	ANVISA	ABC, 1999
4	<i>Borago officinalis</i> L.	ANVISA	ABC, 1999
5	<i>Capsicum annuum</i> L.	ANVISA	ABC, 1999; 2000
6	<i>Citrus aurantium</i> L.	DV	ABC, 1999; 2000;
7	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	DV	ABC, 1999
8	<i>Equisetum arvense</i> L.	ANVISA/DV/RENISUS	ABC, 1999; 2000
9	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	ANVISA	ABC, 1999
10	<i>Fumaria officinalis</i> L.	ANVISA	ABC, 1999
11	<i>Hedera helix</i> L.	ANVISA	ABC, 1999; 2000
12	<i>Illicium verum</i> Hook. f.	DV	ABC, 1999
13	<i>Lamium album</i> L.	RENISUS	ABC, 1999
14	<i>Malva sylvestris</i> L.	ANVISA/DV/RENISUS	ABC, 1999
15	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	ANVISA	ABC, 1999
16	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.	ANVISA	ABC, 1999
17	<i>Passiflora incarnata</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS/RENISUS	ABC, 1999; 2000
18	<i>Petasites hybridus</i> (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb.	ANVISA	ABC, 1999
19	<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.	RENISUS	ABC, 2000
20	<i>Peumus boldus</i> Molina	ANVISA/DV/LMFRS	ABC, 1999; 2000
21	<i>Pimpinella anisum</i> L.	DV/LMFRS	OMS, 2007a; ABC, 1999
22	<i>Plantago major</i> L.	DV/RENISUS	ABC, 2000
23	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	ANVISA/DV/LMFRS/RENISUS/SUS	ABC, 1999; 2000
24	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	ANVISA	ABC, 1999
25	<i>Ruta graveolens</i> L.	RENISUS	ABC, 1999; 2000
26	<i>Sambucus nigra</i> L.	ANVISA/DV/LMFRS	OMS, 2002 b; ABC, 1999; 2000
27	<i>Symphytum officinale</i> L.	LMFRS	ABC, 1999
28	<i>Syzygium jambolanum</i> (Lam.) DC.	RENISUS	ABC, 1999; 2000
29	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	DV	ABC, 1999; 2000

Legenda: RENISUS: espécies vegetais que apresentam potencial de gerar produtos de interesse ao SUS (RENISUS) (Brasil, 2009c); DV: espécies que podem ser comercializadas na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) (Brasil, 2010b); ANVISA: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados simples registrados na ANVISA segundo Carvalho (et al., 2008); LMFRS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN5/08) (Brasil, 2008 a); SUS: plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (RENAME 2012) (Brasil, 2012 a).

3. Toxicologia pré-clínica e ensaios clínicos nas monografias de plantas medicinais encontradas

A ANVISA regula a entrada de medicamentos fitoterápicos no mercado, a partir da análise das informações sobre a eficácia, a segurança e a qualidade do produto. Uma das opções para comprovação da segurança e da eficácia para obtenção de registro destes produtos é a obtenção de pontuação na “Lista de Referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos”. A IN5/10 é a lista vigente e a RDC88/04 era a lista anterior.

As coleções de monografias de plantas medicinais analisadas neste trabalho: Comissão E, Expansão da Comissão E e as monografias de plantas medicinais da OMS, fazem parte do Grupo A das listas de referências bibliográficas RDC 88/04 e IN5/10. O Grupo A de documentos é aquele, segundo a agência reguladora, que apresenta a melhor evidência de eficácia e segurança comparado aos Grupo B e C (ANVISA, 2010 b).

De acordo com a análise, a coleção de monografias da Comissão E apresenta o maior número de monografias de espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais, entretanto, as monografias da OMS (OMS, 1999; 2002 b; 2007 a; 2009) são as que contêm o maior número de informações toxicológicas pré-clínicas e de ensaios clínicos envolvendo as espécies analisadas.

O Quadro 21 reúne as informações toxicológicas pré-clínicas relacionadas as plantas medicinais com dados toxicológicos descritos nas coleções de monografias analisadas, e o Quadro 22 traz os dados dos ensaios clínicos encontrados nos documentos analisados. Os Quadros 21 e 22 estão localizados no final desta seção (página 187). Abaixo são descritas todas as espécies de plantas medicinais com dados toxicológicos pré-clínicos e/ou ensaios clínicos encontrados nos documentos analisados.

A espécie vegetal *Achillea millefolium* L., nome popular mil-folhas, pertence a família Asteraceae, e é nativa da Ásia, Europa e América do Norte, e atualmente, encontra-se amplamente distribuída e cultivada em regiões temperadas do mundo (ABC, 2000; Lorenzi, Mattos, 2008). Há séculos as suas partes aéreas e as copas floridas colhidas durante a época de floração são utilizadas por diferentes culturas para uma variedade de indicações terapêuticas, como antitérmico, anti-inflamatório, laxante, sonífero, dentre outros. Esta espécie faz parte da lista RENISUS, da lista de

drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b) e está presente em todos as coleções de monografias analisadas (ABC, 1999; 2000; OMS, 2009), entretanto, não foi encontrada nenhuma informação sobre os testes de toxicidade em dose única e toxicidade em doses repetitivas. Dentre os dados encontrados (ABC, 2000; OMS, 2009), os testes de toxicidade reprodutiva apontaram algumas alterações no ciclo estral e na espermatogênese incluindo esfoliação e necrose de células germinativas, vacuolização do túbulo seminífero, e aumento do número de células em metáfase no epitélio germinativo que pode ser devido a presença de substâncias citotóxicas ou substâncias que estimulam proliferação celular (OMS, 2009). Estes indícios na redução da fertilidade resultaram na não recomendação do uso dos produtos terapêuticos derivados desta planta durante a gravidez (ABC, 2000), embora não haja evidência clara de teratogenicidade. Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta sobre a secreção do suco gástrico em voluntários saudáveis.

O *Aesculus hippocastanum* L. ou castanha-da-índia (família Hippocastanaceae) é nativa da região indígena da Ásia Ocidental, e atualmente está amplamente distribuída pelo mundo. As sementes são utilizadas no tratamento de sintomas de insuficiência venosa crônica, de doença coronariana, nos casos de disenteria, febre, sangramento ginecológico, e também na forma de tônico (OMS, 2002b; ABC, 1999). A castanha-da-índia faz parte da lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b), da LMFRS (IN5/2008) e da lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al, 2008), e ainda está presente em todos as coleções de monografias analisadas (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000). A administração do extrato da semente na dose 80mg/kg em cachorros durante 34 semanas produziu irritação gástrica, entretanto doses 5 vezes maiores administradas a ratos durante o mesmo período não apresentaram efeito algum. A administração de extrato das sementes a coelhas prenhas reduziu o peso ao nascer (OMS, 2002b). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento da insuficiência venosa e de contusões.

O alho ou *Allium sativum* L. (família Alliaceae) é provavelmente originário da Ásia, e atualmente é cultivado e comercializado na maioria dos países (Lorenzi, Mattos, 2008). O seu bulbo é utilizado como adjuvante na dieta para o tratamento da

hiperlipidemia, para prevenção de alterações vasculares ateroscleróticas, e também no tratamento da hipertensão leve. Além disso, na medicina tradicional e popular esta espécie é utilizada no tratamento de infecções dos tratos respiratório e urinário, como antipirético, diurético, e outras indicações (OMS, 1999). O alho faz parte da lista RENISUS (Brasil, 2009 c), da lista de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10), LMFRS (IN5/2008) e da lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA. Esta espécie está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999). Não há dados sobre toxicidade em dose única e em doses repetidas, DL₅₀, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva nos documentos analisados. As informações encontradas sugerem ausência de atividade mutagênica *in vitro* (OMS, 1999). Dados de ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade das preparações da planta no tratamento da hipercolesterolemia, e os efeitos como carminativo, na agregação plaquetária e na taxa de glicose sanguínea.

A babosa, *Aloe vera* (L.) Burm. f. (família Asphodelaceae) é nativa da África do Sul e Oriental e distribuída em outros continentes (Lorenzi, Mattos, 2008). A mucilagem das folhas frescas é utilizada para o tratamento da constipação em curto prazo. Na medicina popular é indicada para o tratamento da dermatite seborréica, da úlcera péptica, da tuberculose, dentre outros. A babosa consta do RENISUS (Brasil, 2009 c) e na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA, e o seu uso no SUS na forma de medicamento fitoterápico foi oficializado (Brasil, 2012 a). A espécie consta em todos os documentos analisados (ABC, 1999; OMS, 1999; OMS, 2009). Há apenas alguns dados sobre testes de mutagenicidade/genotoxicidade e de toxicidade reprodutiva cujos resultados são consistentes com ausência de riscos mutagênicos/genotóxicos (testes *in vitro* e *in vivo*) e embrio-fetotóxicos. A monografia da OMS, entretanto, sugere que o uso deve ser evitado durante a gravidez e a lactação, devido à presença de antranóides e seus metabólitos relacionados em alguns estudos com câncer de colo-retal (ABC, 1999; OMS, 1999). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

A *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. ou uva-ursi é uma planta medicinal pertencente a família Ericaceae. É nativa das regiões temperadas do hemisfério norte, e encontrada na América do Norte, Ásia e Europa. As folhas são utilizadas na

medicina tradicional e popular como antiséptico urinário leve para condições inflamatórias moderadas do trato urinário e bexiga e também como diurético, como estimulante das contrações uterinas, no tratamento da diabetes, do reumatismo, de doenças venérea, e como despigmentante da pele. A espécie pertence à LMFRS (Brasil, 2008 a) e à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA. Contém monografias em todos os documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000). Dentre os dados toxicológicos encontrados nos documentos, os testes de carcinogenicidade não apresentaram resultado positivo, entretanto doses maiores que 400mg/kg da substância isolada arbutina a ratas prenhas ou amamentando induziram toxicidade fetal (OMS, 2002b). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade antibacteriana das preparações da planta.

A arnica ou *Arnica Montana* L. (família Asteraceae (Compositae)) é uma planta medicinal amplamente cultivada no mundo. Os capítulos florais são utilizados tradicionalmente para o tratamento da dor e inflamação em lesões, contusões, equimoses, hematomas, e também para o tratamento de indigestão, de doenças cardiovasculares e do reumatismo (OMS, 2007a; ABC, 1999; 2000). É uma espécie pertencente à lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b), à LMFRS (Brasil, 2008 a), e a lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 2007a; ABC, 1999; 2000), entretanto somente foram encontrados dados sobre a DL₅₀ (OMS, 2007a). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo as preparações da planta.

A espécie *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. (nome popular: boswellia; família Burseraceae) é nativa da Índia. A resina da planta é utilizada no tratamento da artrite, da asma brônquica, da doença de Crohn e colite ulcerativa, no tratamento de reumatismo e artrite, também no tratamento de dor abdominal, da asma, da tosse, disenteria, febre, icterícia, pedra nos rins, acne, feridas e desordens estomacais (OMS, 2009). É uma planta medicinal que pertence à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Esta espécie está presente em somente um documento analisado (OMS 2009). Dentre os estudos relatados, não foram encontrados resultados positivos nos testes de toxicidade reprodutiva (OMS, 2009). Também

foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento da artrite reumatóide, colite crônica, osteoartrite e da asma brônquica.

A calêndula (*Calendula officinalis* L., família Asteraceae) é nativa dos países da região do Mediterrâneo. As suas flores são utilizadas popularmente para tratar amenorréia, angina, gastrite, icterícia, reumatismo e outras condições. Esta espécie consta na lista RENISUS (Brasil, 2009 c), pertence à lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b), à LMFRS (Brasil, 2008 a), e a lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008), além disso, está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2002b), entretanto somente foram encontrados dados de mutagenicidade/genotoxicidade e carcinogenicidade. Os ensaios de genotoxicidade em fungos (*in vitro*) foram positivos, mas os testes de carcinogenicidade em ratos e hamsters (*in vivo*) foram negativos (OMS, 2002b). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

A centela (*Centella asiatica* (L.) Urb. (Apiaceae) está distribuída nas regiões quentes de ambos os hemisférios, incluindo África, Austrália, Cambódia, América Central, China, Indonésia, Madagascar, América do Sul, dentre outros. É especialmente abundante em áreas da Índia, Irã, Paquistão e Sirilanka em altitudes de aproximadamente 700m (OMS, 1999). A espécie é utilizada no tratamento de feridas, de queimaduras, de doenças ulcerativas de pele e na prevenção de quelóide e cicatrizes hipertróficas, no tratamento de úlcera estomacal e duodenal induzidas por estresse, e também nos casos de constipação, dermatite, diarreia, tonturas, disenteria, dismenorréia, disúria, epixtase, hematêmese, hemorróida, hepatite, hipertensão, icterícia, dentre outros. É uma espécie pertencente à LMFRS (Brasil, 2008 a), e a lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e está presente em somente um documento analisado (OMS, 1999), no qual foram encontradas informações de ensaios clínicos envolvendo a avaliação do uso de fitoterápicos derivados da espécie vegetal na cicatrização de feridas. Não foram encontrados dados toxicológicos pré-clínicos.

A cimicifuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., família Ranunculaceae) é uma planta nativa da parte oriental da América do Norte. Os rizomas e as raízes são

utilizados no tratamento de sintomas do climatério como afrontamentos, sudorese profusa, desordens do sono e irritabilidade nervosa, no tratamento de síndrome pré-menstrual e da dismenorréia, e também no tratamento da tosse, dispepsia, epilepsia, mialgia intercostal, artrite reumatóide, ciática, mordidas de serpente, zumbido e coqueluche. Esta espécie está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a), e na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Existem monografias desta espécie em todos os documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000), nas quais somente foram encontradas informações sobre os testes de mutagenicidade e de toxicidade reprodutiva. Diante de sua potencial ação estrogênica e a existência de poucos estudos para avaliação da sua segurança, não é recomendado o seu uso durante a gravidez, lactação e por crianças menores de 12 anos (OMS, 2002b). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento dos sintomas do climatério.

A canela ou *Cinnamomum verum* J. S. Presl. (família Lauraceae) é uma espécie nativa do Sri Lanka e do sudoeste da Índia e atualmente é cultivada em vários países do mundo inclusive no Brasil (OMS, 1999; ABC, 2000). As cascas do caule e de suas ramificações são utilizadas na medicina tradicional e popular para o tratamento de dispepsia, nos casos de flatulência e perda de apetite, dor abdominal, diarreia, dor associada à menorria e à dismenorréia e, além disso, para o tratamento da impotência, frigilidade, dispnéia, inflamação dos olhos, leucorréia, vaginite, reumatismo, neuralgia, machucados, dor de dente, resfriado e febre. Esta planta medicinal pertence à lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000). Foram relatados alguns resultados positivos nos testes de mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva (OMS, 1999). Diante do risco, o uso não é recomendado durante a gravidez (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

O crataegus (*Crataegus oxyacantha* L.; família Rosaceae) é nativo das zonas temperadas do norte europeu, e do sul da França ao norte da Itália, e atualmente é cultivada em vários países (ABC, 2000). Os ramos floridos são utilizados popularmente no tratamento da bradiarritmia suave, da taquicardia paroxística, da hipertensão, da arteriosclerose, doença de Buerger, e também são utilizados como

sedativos, antiespasmódicos e como fonte de flavonóides. Esta espécie vegetal pertence a lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Existem monografias desta planta medicinal em dois dos documentos analisados (ABC, 1999; 2000), nos quais foram encontrados dados sobre toxicidade em dose única e mutagenicidade (ABC, 1999; 2000). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento sintomático da insuficiência cardíaca.

O açafrão ou *Curcuma longa* L. (família Zingiberaceae) é nativo do sul da Ásia e cultivado nos trópicos (Lorenzi, Mattos, 2008). Os rizomas são utilizados clinicamente nos casos de acidez, flatulência e dispepsia atônica. Na medicina popular e tradicional o açafrão é indicado para úlcera péptica, dor e inflamação, devidas à artrite reumatóide, e outros fins. O açafrão consta do RENISUS (Brasil, 2009 c) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999), entretanto somente há referência sobre testes toxicológicos para avaliação do potencial mutagênico e toxicidade reprodutiva, cujos resultados foram negativos (OMS, 1999). Dados de ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade das preparações da planta no tratamento da dispepsia.

A alcachofra (*Cynara scolymus* L., família Asteraceae (Compositae)) é nativa do sul da Europa, norte da África, e das Ilhas Canárias e é cultivada em regiões subtropicais. As folhas da base são utilizadas para tratar distúrbios digestivos e como adjuvante no tratamento da hipercolesterolemia branda a moderada. Na medicina tradicional e popular a alcachofra é utilizada para tratar aterosclerose e disfunções renais, anemia e diabetes. A alcachofra é uma das espécies autorizadas para uso no SUS na forma de medicamento fitoterápico (Brasil, 2012 a), consta do RENISUS (Brasil, 2009 c), e também pertence à LMFRS (Brasil, 2008 a), à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e à lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). A espécie está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2009) Os testes de toxicidade em doses repetitivas referidos nos documentos analisados não apontam efeitos tóxicos (OMS, 2009). Entretanto, devido a ausência de dados de segurança e eficácia relacionados ao seu uso

terapêutico, o seu uso na gravidez, lactação e por menores de 12 anos não é indicado (OMS, 2009). Além disso, foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento da hipercolesterolemia, da dispepsia e da síndrome do intestino irritável.

A equinácea ou *Echinacea purpurea* (L.) Moench (família Asteraceae (Compositae)) é nativa do meio-oeste dos Estados Unidos e cultivada no Brasil. As partes aéreas são utilizadas no tratamento complementar em caso de tosse e infecções respiratórias, e do trato urinário (ação estimulante do sistema imune), e também para cicatrização e tratamento de inflamações na pele. Além disso, são utilizadas popularmente no tratamento de infecções por fungos, efeitos adversos da radioterapia, artrite reumatóide, septicemia e infecção gastrointestinal. Esta planta medicinal pertence à LMFRS (Brasil, 2008 a) e à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Existem monografias de equinácea em todos os documentos analisados (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000), entretanto, somente foram encontrados dados descritos a respeito da DL₅₀. Uso não é recomendado por mais de 8 semanas, e também durante a gravidez, lactação e por crianças pequenas. A Comissão E não aprovou o uso terapêutico das raízes desta espécie (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade imunomoduladora das preparações da planta.

O *Eucalyptus globulus* Labill (Myrtaceae) é nativo da Tasmânia e foi introduzido no Brasil no século XX, mas esta espécie de eucalipto raramente é cultivada no país. Algumas espécies congêneres são cultivadas no Brasil (e.g. *Eucalyptus citriodora*), sendo ocasionalmente utilizadas na medicina popular de forma semelhante ao *E. globulus* (Lorenzi, Mattos, 2008). As folhas são utilizadas para tratamento sintomático do catarro e tosse, e o óleo essencial obtido através de hidrodestilação das folhas, é utilizado também para tratar cistite, diabetes, gastrite, neuralgia, e outras condições. A espécie consta do RENISUS (Brasil, 2009 c), na LMFRS (Brasil, 2008 a), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (carvalho et al., 2008) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2002b), nos quais foram encontrados dados toxicológicos a respeito do óleo essencial da folha, mas não da

folha como um todo. Nos documentos analisados há informação de que o óleo essencial promoveu a formação de papilomas na pele de camundongos (evidência de promoção da carcinogênese). Foram encontradas também evidências de que constituintes do óleo de eucalipto induzem enzimas hepáticas no feto de roedores, razão pela qual o uso durante a gravidez deve ser evitado (OMS, 2002b). Dados de ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade descongestionante e analgésica das preparações da planta.

A erva-doce ou funcho (*Foeniculum vulgare* Mill., Apiaceae) é nativa da Europa, e atualmente é cultivada em todo o Brasil (Lorenzi, Mattos, 2008). Os frutos são utilizados na medicina popular e tradicional para tratamento sintomático da dispepsia, inchaço, flatulência, dor de hérnia escrotal e dismenorréia, blefarite, bronquite, constipação, e outros usos (OMS, 2009). A erva-doce consta do RENISUS (Brasil, 2009 c), e está presente em somente um documento analisado (OMS, 2009), e dentre as informações encontradas, os testes de toxicidade em dose única e toxicidade em doses repetitivas (90 dias), envolvendo o extrato etanólico da planta não apontaram efeito tóxico. A avaliação do potencial mutagênico do extrato etanólico e do óleo essencial dos frutos foi positivo na presença de ativação metabólica extrínseca (fração microsomal) (OMS, 2009). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

O ginkgo ou *Ginkgo biloba* L. (família Ginkgoaceae) é nativo da China e cultivado como planta ornamental em vários países do mundo (OMS, 1999; ABC, 2000). As folhas são utilizadas no tratamento sintomático da insuficiência cerebral moderada, e para melhorar a caminhada livre de dor em pessoas com doença arterial periférica oclusiva. Além disso, são também utilizadas no tratamento da doença de Raynaud, da acrocianose, da síndrome pós-flebite, tratamento interno de desordens na orelha interna como tontura e vertigem, e na medicina popular como vermífugo, para induzir o parto, no tratamento de bronquite, da rinite crônica, da artrite, do edema e em casos de frieira. Esta planta medicinal está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a) e na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Foram encontradas monografias desta espécie em todos os documentos analisados (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000), entretanto, a maioria dos dados toxicológicos encontrados não foram detalhados (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000). Também foram encontrados

dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento da insuficiência cerebral, doença arterial oclusiva periférica e nos casos de tontura e vertigem.

O alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L., família Fabaceae) é nativo da Ásia central e região do mediterrâneo, e atualmente é cultivado em vários países (OMS, 1999; ABC, 2000). As raízes e rizomas são utilizados no tratamento de garganta inflamada, como expectorante no tratamento de tosse e catarro nos brônquios, como anti-inflamatório no tratamento de reações alérgicas, reumatismo e artrite, e no tratamento de tuberculose e insuficiência adrenocortical. São também utilizados na medicina popular como laxativo, emenagogo, contraceptivo, galactagogo, droga antiasmática, agente antiviral, para o tratamento de cárie dentária, da pedra de rim, de doenças cardíacas, da epilepsia, da perda de apetite, da apendicite, tontura, tétano, difteria, picada por serpente e hemorróida (OMS, 1999). Esta planta medicinal está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000), entretanto, não há detalhes sobre testes encontrados (OMS, 1999). Dados de ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade das preparações da planta no tratamento da úlcera péptica.

A hamamelis ou *Hamamelis virginiana* L. (família Hamamelidaceae) é nativa da costa do Atlântico na América do Norte (OMS, 2002b; ABC, 2000). As folhas, como também as cascas dos troncos e dos galhos são utilizadas no tratamento de lesões de pele, de contusões e torções, da inflamação local de pele e membranas mucosas, hemorróidas e veias varicosas. Também são utilizados na medicina tradicional e popular como hemostático, no tratamento de colite, da diarreia, da disenteria, da dismenorréia, inflamações nos olhos, hematúria, dor renal, neuralgia, hemorragia nasal e menstruação excessiva (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000). A planta medicinal está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Foram encontradas monografias desta espécie vegetal em todos os documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000), entretanto, somente existem dados

sobre os testes de carcinogenicidade. Não foi recomendado seu uso durante a gravidez, lactação e por crianças pequenas, devido à ausência de dados de segurança (OMS, 2002b). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade vasoconstritora, analgésica e antiinflamatória das preparações da planta.

A garra-do-diabo ou (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn.; família: Pedaliaceae) é nativa do deserto de Kalahari e das savanas da Angola, Botswana, Namíbia e África do Sul (OMS, 2007 a). Esta planta medicinal é utilizada no tratamento da dor associada às condições reumáticas, nos casos de perda de apetite e complicações dispépticas, reumatismo degenerativo, artrose, tendinite, diabetes, desordens hepáticas e úlceras, dentre outros. A garra-do-diabo está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008), na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b), na lista RENISUS (BRASIL, 2009C) e na lista de espécies que são oficializadas para uso no SUS na forma de medicamento fitoterápico. Está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2007a), nos quais não havia a descrição de testes toxicológicos pré-clínicos, somente foram encontrados dados de ensaios clínicos avaliando o uso de preparações da planta na forma de antiinflamatórios e analgésicos.

O hipérico (*Hypericum perforatum* L., família Hypericaceae) é nativo da Europa, África e Ásia (OMS, 2002b; ABC, 2000). A parte aérea seca colhida durante a época da floração é utilizada terapêuticamente no tratamento sintomático de episódios depressivos moderados e leves, e na medicina tradicional e popular para o tratamento de cortes, machucados e úlceras de pele, infecções virais, no tratamento da inflamação dos brônquios e do trato urogenital, de desordens biliares, inflamação da bexiga, gripe comum, diabetes melitus, dispepsia, hemorróida, neuralgia, enxaqueca, ulcera, dor ciática, e também como diurético, emenagogo e agente antimalária. O hipérico está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a) e na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000), e dentre os testes toxicológicos descritos estão os ensaios de mutagenicidade e de toxicidade reprodutiva (OMS, 2002b). Dados de

ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade das preparações da planta na depressão e na qualidade do sono.

A camomila (*Matricaria chamomilla* L. ou seu sinônimo *Matricaria recutita* L.) pertence à família Compositae e é nativa dos campos da Europa e aclimatada em algumas regiões da Ásia e nos países latino-americanos, inclusive na região Sul do Brasil. É utilizada nos casos de inflamação de membrana mucosa e pele, doenças bacterianas, incluindo cavidade oral e gengiva, doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, distúrbios do sono, entre outros. A camomila está presente em dois documentos analisados (ABC, 1999; 2000). Não foram encontrados dados dos testes de segurança pré-clínicos, somente dados dos ensaios clínicos que avaliaram o efeito antiinflamatório, cicatrizante e antidiarréico de preparações da planta.

A melissa, também conhecida popularmente como erva-cidreira (*Melissa officinalis* L., família Lamiaceae (Labiatae)) é nativa da Ásia e da região do mediterrâneo, e atualmente é cultivada no Brasil e em outros países (OMS, 2002b; ABC, 2000). As folhas são utilizadas no tratamento sintomático do herpes labial, e também como carminativo para distúrbios gastrointestinais, e como sedativo para o tratamento de distúrbios nervosos do sono. Além disso, na medicina popular, são utilizadas no tratamento de amenorréia, da asma, de picadas de abelha, da tosse, da tontura, da dismenorréia, da dor de cabeça, da taquicardia, da dor de dente, da traqueobronquite e da incontinência urinária (OMS, 2002b). A melissa está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (carvalho et al., 2008) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Foram encontradas monografias desta espécie vegetal em todos os documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000), entretanto somente os testes de mutagenicidade foram relatados, descrevendo uma possível ação anti-mutagênica do extrato alcoólico *in vitro* (OMS, 2002b). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade virustática das preparações da planta.

A hortelã ou *Mentha x piperita* L. (Lamiaceae) é nativa da Europa, e cultivada em todo o Brasil. As folhas são utilizadas popularmente para distúrbios digestivos e o óleo essencial delas extraído é indicado para o tratamento sintomático da síndrome do intestino irritável, flatulência e gastrite, e outras condições. A planta faz parte do RENISUS (Brasil, 2009 c), seu uso no SUS é oficializado, e também

está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000). A administração de doses (100mg/kg) repetidas de óleo essencial (28 dias) a ratos induziu alterações histopatológicas na substância branca do cerebelo dos animais tratados. No teste de mutagenicidade não foram encontrados resultados positivos (OMS, 2002b). Dados de ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade antiespasmódica, dispéptica e analgésica das preparações da planta.

A erva-de-são-caetano ou *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) é cultivada em todo o mundo (Lorenzi, Mattos, 2008). Os frutos são utilizados na medicina tradicional e popular como agente anti-diabético, emético, laxativo, como tônico e para tratar anemia, artrite, resfriado, febre, gota, infertilidade, pedra nos rins, ulcera péptica, dor de estômago e verminose. A espécie consta do RENISUS (Brasil, 2009 c) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em somente um documento analisado (OMS, 2009). Dentre os testes toxicológicos descritos, a avaliação da toxicidade reprodutiva da semente administrada a camundongos revelou efeito abortivo e teratogênico. A administração por via oral do suco dos frutos a ratos por 30 dias aumentou os níveis séricos das enzimas glutamyltransferase e de fosfatase alcalina (OMS, 2009). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

A *Oenothera biennis* L. (prímula (Onagraceae)) é nativa da Europa e naturalizada na América no Norte (OMS, 2002). A planta é utilizada no tratamento sintomático de eczema atópico, neuropatia diabética, mastalgia, tratamento de contusões e feridas, tosse, dor, dentre outros. A planta consta na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008), e está presente em somente um documento analisado (OMS, 2002), não apresentando dados toxicológicos pré-clínicos, mas contendo a descrição de alguns ensaios clínicos que avaliaram o uso das preparações da planta no tratamento do eczema atópico, síndrome pré-menstrual, artrite, mastalgia e doenças de pele.

O ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer, família Araliaceae) é uma espécie nativa das regiões montanhosas da China (Manchúria) Coréia, Japão e Rússia. A

raiz é utilizada como agente profilático e restaurador para melhorar a capacidade física e mental, em casos de fraqueza, exaustão, cansaço perda de concentração e durante a convalescência. Na medicina tradicional e popular é utilizada no tratamento de diabetes, da impotência, na prevenção de hepatotoxicidade, em desordens gastrointestinais (gastrite e ulcera), no tratamento de doenças do fígado, tosse, febre, tuberculose, reumatismo, vômito na gravidez, hipotermia, dispnéia e desordens nervosas (OMS, 1999). A planta medicinal pertence à LMFRS (Brasil, 2008 a), e à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000). Dentre os testes toxicológicos encontrados, estão o de mutagenicidade, o de carcinogenicidade e de toxicidade reprodutiva, ambos não indicaram risco tóxico, entretanto, não foram detalhados (OMS, 1999). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram as atividades imunoestimulatória, psicomotora e antidiabética das preparações da planta.

A kava-kava ou *Piper methysticum* G. Forst. (família Piperaceae) é nativa das ilhas da Oceania, do Havaí a Nova Guiné (OMS, 2002b; ABC, 2000). Os rizomas são utilizados no tratamento sintomático em curto prazo de estados de ansiedade ou insônia devido ao nervosismo, ao estresse e a tensão. Na medicina tradicional e popular são utilizados na indução de relaxamento, na redução de peso, no tratamento de infecções fúngicas, no tratamento da asma, da gripe comum, da cistite, gonorréia, dor de cabeça, irregularidades menstruais, infecção urinária e verrugas (OMS, 2002b). A kava-kava pertence à lista LMFRS (Brasil, 2008 a), e à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000), entretanto somente foram encontrados dados relativos à mutagenicidade, que apresentaram resultados negativos. A droga vegetal não deve ser indicada para ser utilizada por períodos maiores que três meses (OMS, 2002b). Dados de ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade ansiolítica das preparações da planta

A planta medicinal *Plantago ovata* Forssk. (família: Plantaginaceae) denominada popularmente de “*blonde psyllium*” é nativa da Ásia e países mediterrâneos e é utilizada no tratamento de constipação crônica e temporária,

síndrome do intestino irritável e constipação relacionada a úlcera duodenal ou diverticulite, e outros. A espécie vegetal está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2007a), entretanto somente foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade antidiarréica, anti-hipercolesterolêmica e laxativa de preparações da planta medicinal. Não foram encontrados estudos toxicológicos pré-clínicos.

A espécie *Plantago afra* L. (sinônimo: *Plantago psyllium* L.) pertence à família Plantaginaceae, é Nativa do Mediterrâneo, norte da África e Ásia, e atualmente cultivada no sul da França e Espanha e denominada popularmente de “black psyllium”. Apresenta os mesmos usos terapêuticos que a espécie *Plantago ovata* Forssk. A planta medicinal está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999), nos quais não foram encontrados dados toxicológicos pré-clínicos, mas somente dados de estudos clínicos que avaliaram a atividade antidiarréica das preparações da planta.

A polígala (*Polygala senega* L.; Polygalaceae) é nativa do Canadá e do norte dos Estados Unidos (OMS, 2002b). A raiz e o rizoma são utilizados como expectorantes para tratamento sintomático de tosse devido a bronquite, enfisema e catarro no trato respiratório superior, e também no tratamento de amenorréia, asma, constipação, reumatismo e picada de serpente. A espécie vegetal está presente na LMFRS (Brasil, 2008 a) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Foram encontradas monografias da planta medicinal em dois dos documentos analisados (OMS, 2002b; ABC, 1999). Dentre as informações toxicológicas pré-clínicas relatadas, a administração de extratos da planta apresentou atividade estimulante de contrações uterinas em diversos modelos animais, e, portanto seu uso não foi recomendado durante a gravidez (OMS, 2002b). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

A goiababeira ou *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) é nativa da América Tropical, e atualmente é cultivada em todo o mundo (Lorenzi, Mattos, 2008). As folhas são utilizadas para o tratamento da diarreia aguda, gengivite e enterite por rotavírus, dor abdominal, sangramento de gengiva, tosse, gastrite, dor de cabeça, e outras condições. A goiaba consta do RENISUS (Brasil, 2009 c) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em somente um documento analisado (OMS, 2009). Dentre as informações toxicológicas encontradas, a

administração de doses repetidas do extrato aquoso a ratos (6 meses) causou alterações bioquímicas e histopatológicas em machos e fêmeas (OMS, 2009). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade antiinflamatória e antidiarréica das preparações da planta.

A romanzeira ou *Punica granatum* L. (Lythraceae) é nativa do Oriente, e atualmente cultivada em todo o mundo (Lorenzi, Mattos, 2008). A raiz e as cascas do tronco são utilizadas na medicina tradicional e popular para tratar diarreia e parasitas intestinais, dispepsia, garganta inflamada, menorragia, leucorréia e úlcera. É uma das espécies da lista RENISUS (Brasil, 2009 c) e da lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em somente um documento analisado (OMS, 2009). As informações toxicológicas encontradas nos documentos analisados indicam que pode haver algum potencial carcinogênico das preparações da casca da planta (testes *in vitro*) (OMS, 2009). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

A ameixeira-africana (*Pygeum africanum* Hook. f., Rosaceae) é nativa das florestas montanhosas da África. As cascas do tronco são utilizadas no tratamento sintomático do trato urinário inferior com hiperplasia prostática benigna estágios I e II, e também como purgativo, para o tratamento de dor de estômago e dor intercostal (OMS, 2002b). É uma espécie vegetal que consta na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em somente um documento analisado (OMS, 2002b). Quanto aos testes de toxicidade reprodutiva, a administração do extrato lipofílico a ratos e coelhos machos em doses maiores que 80mg/kg não apresentou efeito na fertilidade dos animais (OMS, 2002b). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento da hiperplasia benigna da próstata.

O alecrim ou *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae) é nativo da região mediterrânea da Europa e cultivado em todo o mundo (OMS, 2009; ABC, 2000). O óleo essencial obtido através de destilação das partes aéreas floridas é utilizado no tratamento de complicações dispépticas, e externamente é utilizado para auxiliar tratamento de complicações reumáticas e desordens circulatórias. Na medicina tradicional é utilizado como colagogo, diaforético, digestor, diurético, emenagogo, laxativo e tônico, e também no auxílio do tratamento de dor de cabeça, desordens

menstruais, complicações nervosas menstruais, cansaço, deficiência de memória, contusões e entorses (OMS, 2009). O alecrim faz parte da lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b) e da lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em todos os documentos analisados (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000). Dentre os dados toxicológicos encontrados, o teste de mutagenicidade demonstrou atividade anti-mutagênica do extrato em ratos (OMS, 2009). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

O salgueiro-branco ou *Salix alba* L. (Salicaceae) é nativo da Grã-Bretanha, sul e centro da Europa, e Ásia tendo sido levado para a América do Norte (ABC, 2000; OMS, 2009). É conhecido como a fonte natural do ácido salicílico, que conjugado com o acetato produz o ácido acetilsalicílico, comercializado com o nome de Aspirina® um medicamento analgésico e antipirético introduzido no mercado ainda no final do século XIX. O ácido acetilsalicílico apresenta propriedades antiinflamatórias e, atualmente, também é muito utilizado como anti-agregante plaquetário. Esta planta consta do RENISUS (Brasil, 2009 c), na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008), na LMFRS (Brasil, 2008 a), e seu uso no SUS na forma de medicamento fitoterápico (Brasil, 2012 a) foi oficializado. As cascas dos ramos da planta são indicadas para o tratamento sintomático de febre, dor e reumatismo leve, e na medicina popular e tradicional, para o tratamento de gripe comum, da constipação, dentre outros. A espécie está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2009). Os estudos toxicológicos relacionados nestes documentos não apontaram efeitos tóxicos da administração de doses repetidas do extrato etanólico da casca da planta a ratos. Não há também indícios de efeitos sobre o sistema reprodutor feminino e sobre a prole de ratas e coelhas tratadas com a mesma preparação (OMS, 2009). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade anticoagulante e analgésica das preparações da planta e nos casos de osteoartrite.

A sálvia ou *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae) é nativa do Mediterrâneo, especialmente dos países em torno do Mar Adriático. A espécie vegetal é utilizada no tratamento de sintomas dispépticos e transpiração excessiva, inflamações nas

membranas mucosas do nariz e garganta, dentre outros. Pertence a lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em dois dos documentos analisados (ABC, 1999; 2000). Não foram encontrados dados de estudos toxicológicos pré-clínicos, somente dados de estudos clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta na hiper-hidrose idiopática.

A *Serenoa repens* (W. Bartram) Small (serenoa; família: Arecaceae) é nativa da América do Norte, particularmente Flórida. É utilizada no tratamento de sintomas do trato urinário inferior (noctúria, poliúria e retenção urinária) nos estágios I e II da hiperplasia benigna de próstata, como diurético, afrodisíaco, sedativo, e outros. Pertence à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e à LMFRS (Brasil, 2008 a). Está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2002). Não foram encontrados dados de estudos toxicológicos pré-clínicos, mas somente dados de ensaios clínicos que avaliaram o uso das preparações da planta no tratamento da hiperplasia benigna da próstata.

O sene ou *Senna alexandria* P. Miller. (Fabaceae) é nativo da região norte da África (ABC, 2000). Os folíolos e os frutos são utilizados no tratamento da constipação, e nos casos de fissuras anais, hemorróidas e após cirurgias (ABC, 1999; 2000). A planta medicinal faz parte da lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b), da lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e da LMFRS (Brasil, 2008 a). Existem monografias da espécie vegetal em dois dos documentos analisados (ABC, 1999; 2000). Dentre os estudos toxicológicos descritos nos documentos, a administração de frações isoladas do extrato aparentemente não causa tumores em ratos (ABC, 1999; 2000). Não foram encontrados dados de ensaios clínicos envolvendo preparações da planta.

O cardo-marinho ou (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.; família: Asteraceae) é nativo do Mediterrâneo, e utilizado no tratamento auxiliar de hepatite aguda ou crônica e cirrose induzida por álcool, drogas e toxinas, no tratamento de amenorréia, constipação, diabetes, febre do feno, hemorragia uterina, veias varicosas, dentre outros. Pertence à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 2002 b), entretanto não foram

encontrados dados toxicológicos pré-clínicos, mas somente dados de ensaios clínicos que avaliaram o uso das preparações da planta no tratamento da hepatite induzida por álcool, por compostos orgânicos e da hepatite viral.

A macela-da-serra (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip., Asteraceae (Compositae)) é nativa da Europa. As folhas ou partes aéreas são utilizadas na prevenção da enxaqueca e no tratamento de anemia, artrite, asma, gripe comum, constipação, diarreia, dismenorréia, dispepsia, edema, febre, indigestão, picada de insetos, reumatismo, ciática, zumbido, dor de dente e vertigem. A espécie vegetal consta na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e na LMFRS (Brasil, 2008 a). Está presente em somente um documento analisado, no qual foram encontradas informações relacionadas à toxicidade em dose única (OMS, 2002b). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento da artrite reumatóide e da enxaqueca.

O tribulus ou *Tribulus terrestris* L. (Zigofilaceae) é nativo do mediterrâneo, e encontrado em todo o mundo. É utilizado no tratamento da distensão abdominal, diarreia, pedra nos rins, sangramento nasal e vitiligo, afrodisíaco, diurético, galactagogo, tônico, dentre outros. Pertence à lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Está presente em somente um documento analisado (OMS, 2009), o qual não apresenta dados toxicológicos pré-clínicos descritos, somente dados de ensaios clínicos que avaliaram o uso das preparações da planta no tratamento de sintomas de doenças coronarianas e nos casos de oligospermia.

O trevo-dos-padros (*Trifolium pratense* L.) pertence a família Fabaceae é nativo da Europa, e atualmente encontrado em todo o mundo. É utilizado no tratamento tópico para distúrbios dermatológicos como psoríase e eczema, e no tratamento de asma e tosse. Esta planta consta na lista RENISUS (Brasil, 2009 c), e na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). A planta medicinal está presente em somente um documento analisado (OMS, 2009), o qual não apresenta dados toxicológicos pré-clínicos descritos, somente dados de ensaios clínicos que avaliaram o uso das preparações da planta no tratamento de sintomas da menopausa e em doenças cardiovasculares.

A unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., Rubiaceae) é uma planta nativa da América Central e do Sul, principalmente do Amazonas, Acre e Rondônia, e o Peru é a sua principal fonte (Lorenzi, Mattos, 2008). As cascas do caule são utilizadas na medicina popular e tradicional como imunoestimulante, e para tratar abscessos, asma, febre, infecção do trato urinário, e infecções virais. A unha-de-gato consta no RENISUS (Brasil, 2009 c), na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e seu uso no SUS foi oficializado na forma de medicamento fitoterápico (Brasil, 2012 a). A espécie está presente em somente um documento analisado (OMS, 2009), e dentre as informações toxicológicas encontradas não foram encontrados efeitos tóxicos (OMS, 2009). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade imunoestimulante das preparações da planta.

O mirtilo ou *Vaccinium myrtillus* L. (Ericaceae) é nativo da Europa, e encontrado nas regiões montanhosas na América do Norte. Os frutos são utilizados para o tratamento sintomático de dismenorréia associada à síndrome pré-menstrual, distúrbios circulatórios em pacientes com vazamento capilar ou insuficiência vascular periférica. Além disso, são utilizados no tratamento de diarreia e irritação local ou inflamação da membrana mucosa da boca e garganta, e nos casos de fragilidade capilar, diarreia, problemas oculares, hemorróidas, distúrbios internos, problemas na pele, insuficiência venosa e como diurético (OMS, 2009). O mirtilo está presente na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). A espécie vegetal consta em somente um documento analisado (OMS, 2009), no qual são relatados alguns dados de estudos de toxicidade reprodutiva (OMS, 2009). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento da catarata, glaucoma, retinopatia diabética, síndrome pré-menstrual e nos casos de insuficiência venosa.

A valeriana (*Valeriana officinalis* L., Valerianeaceae) está distribuída nas zonas temperadas e subpolares, Europa, Rússia, Estados Unidos da América e outros, e apresenta inúmeras subespécies. As partes subterrâneas (rizomas, raiz e estolhões) são utilizadas como sedativo leve, agente sonífero, como digestivo e como adjuvante em estados espasmolíticos do músculo da boca, em dores

gastrointestinais de origem nervosa, e também no tratamento de epilepsia, úlceras de gengiva, dor de cabeça, náusea, fígado lento, desordens do trato urinário, infecções fúngicas vaginais, inflamação de garganta, como emenagogo, antitranspirante, antídoto para venenos, diurético, anódino e para resfriado (OMS, 1999). A espécie vegetal consta na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e na LMFRS (Brasil, 2008 a). Apesar de existirem monografias da valeriana em todos os documentos analisados (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000), não foram encontrados dados toxicológicos pré-clínicos, somente informações de estudo clínicos que avaliaram a atividade sedativa das preparações da planta.

O alecrim-do-norte ou *Vitex agnus-castus* L. (Laminaceae) é nativo da região do mediterrâneo e Ásia. Os frutos são utilizados no tratamento de desordens ginecológicas incluindo insuficiência de corpo lúteo e hiperprolactinemia, síndrome pré-menstrual, irregularidades menstruais, mastalgia cíclica e para tratar acne induzida por hormônio. Além disso, são também utilizados no tratamento de hiperplasia endometrial e amenorréia secundária, dermatoses endócrino-dependentes, hipermenorréia, infertilidade devido a hiperprolactinemia e defeito de fase lútea, para tratar cistos, infertilidade, parar abortos devido a insuficiência de progesterona, ajudar a expelir a placenta após o nascimento e também como digestivo, sedativo, anti-infeccioso, para tratar os calores da menopausa, e como afrodisíaco, contraceptivo, emenagogo, sedativo e como tônico (OMS, 2009). O alecrim-do-norte consta na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008). Esta espécie vegetal está presente em todos os documentos analisados (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000). Dentre os testes toxicológicos relatados, a administração do extrato a ratas lactantes resultou na redução do leite e na morte de vários animais da prole (OMS, 2009). Também foram encontrados dados de ensaios clínicos que avaliaram a atividade das preparações da planta no tratamento sintomático da síndrome pré-menstrual, dentre outros.

O gengibre ou *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae) é nativo da Ásia e cultivado no Brasil (ABC, 2000; OMS, 1999). Os rizomas são utilizados na profilaxia de náusea e vômito, náusea pós-operatória, enjôos na gravidez e náusea marítima. Na medicina popular e tradicional a planta é indicada para dispepsia, flatulência,

espasmo, complicações estomacais, e outras condições. O gengibre consta do RENISUS (Brasil, 2009 c), na lista de plantas medicinais com medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008), na LMFRS (Brasil, 2008 a) e na lista de drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010 b). Está presente em todos os documentos analisados (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999). Os estudos que avaliaram o potencial mutagênico de extratos da planta produziram resultados controversos, mas substâncias com atividade mutagênica foram isoladas a partir do gengibre (OMS, 1999). Dados de ensaios clínicos também foram encontrados avaliando a atividade antiemética e antiinflamatória das preparações da planta.

3.1. Análise das informações toxicológicas pré-clínicas e ensaios clínicos presentes nas monografias de plantas medicinais encontradas

A avaliação dos resultados dos estudos incluídos nas monografias, revelou que a maioria dos estudos toxicológicos pré-clínicos e dos ensaios clínicos encontrados nestes documentos não apresenta a descrição completa da preparação da planta medicinal avaliada nestes estudos, como informações sobre a coleta, parte da planta utilizada, tipo de solvente, descrição quantitativa e qualitativa dos constituintes e padronização baseada em marcador químico. Além disso, dentre os poucos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas, a maioria não apresenta dados do desenho e do método utilizado na sua execução.

Considerando as diferentes informações toxicológicas investigadas (TDU, DL₅₀, TDR, GT/MT, CG e TR), nenhuma delas foi adequadamente avaliada e exaustivamente testada, e dessa forma, as plantas medicinais com testes toxicológicos pré-clínicos descritos não podem ser caracterizadas toxicologicamente considerando os dados encontrados nestes documentos.

As monografias de plantas medicinais analisadas reúnem os testes que relacionados a planta medicinal utilizada como matéria-prima, ou aos produtos intermediários, e não apresentam dados dos estudos que envolvam o produto acabado considerado o objeto de registro, os medicamentos fitoterápicos. Para dar suporte a avaliação da relação risco/benefício de sua utilização durante o processo de registro, é fundamental que os produtos avaliados na fase clínica sejam indênticos àqueles produtos que serão comercializados, ou seja, contenham as

mesmas substâncias ativas/inativas e excipientes. Além disso, os produtos avaliados na fase pré-clínica e clínica devem ter o mesmo perfil de purezas e impurezas. No caso do processo de registro dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, as características dos produtos avaliados nestes testes devem ser descritas de forma completa para que não haja dúvidas a respeito da semelhança entre os produtos avaliados na fase pré-clínica e na fase clínica.

A descrição incompleta das informações dos estudos encontrados nestes documentos não é adequada para ser utilizada como evidência científica de boa qualidade para dar suporte à autorização da comercialização de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais. Dessa forma, a simples existência de monografias das plantas medicinais e a presença de estudos pré-clínicos e clínicos que constam nelas podem ser insuficientes para fins de registro.

Esta carência de informações descritas provavelmente deve-se à deficiência no relato das publicações dos estudos primários incluídos na elaboração destes documentos. A baixa qualidade do relato das publicações dos estudos primários impede a análise do risco de viés dos seus resultados. Estudos com resultados enviesados podem ter conclusões subestimadas ou superestimadas. As fontes de vieses estão relacionadas ao método científico empregado na execução e análise destes estudos, dentre outros fatores. Estudos com baixo risco de viés dos seus resultados, apresentam boa qualidade de evidência científica, pois são conduzidos com método científico adequado para responder a questão pela qual foram realizados. Incluir resultados de estudos pré-clínicos e clínicos em monografias de plantas medicinais sem avaliá-los previamente quanto ao risco de viés, pode resultar em monografias com baixa qualidade de evidência científica.

Muitas monografias de plantas medicinais analisadas discutiram a fragilidade metodológica dos estudos clínicos encontrados durante a sua elaboração, entretanto não foi descrito nenhum comentário sobre a realização da avaliação do risco de viés dos resultados destes estudos previamente a sua inclusão, o que torna questionável a qualidade da evidência científica disponível nestes documentos.

As conclusões resultantes da organização das informações a respeito do uso terapêutico de produtos derivados de plantas medicinais na forma de monografias de plantas medicinais dependem da validade dos dados e resultados dos estudos nelas incluídos, principalmente considerando os ensaios clínicos que foram

adicionados. Dessa forma, as monografias não devem somente reunir informações, mas devem conter informações confiáveis e de qualidade para dar suporte a regulação sanitária destes produtos terapêuticos e também orientar as pesquisas científicas aplicadas ao desenvolvimento de produtos na área.

As monografias de plantas medicinais devem reunir diversos estudos de revisão sistemática que busquem a melhor evidência científica disponível a respeito da eficácia e da segurança dos produtos derivados de plantas medicinais, avaliando a qualidade dos resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos previamente a sua inclusão.

As revisões sistemáticas são estudos secundários que reúnem as informações dos estudos primários (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos, neste caso) com o objetivo de identificar, selecionar, sintetizar e avaliar todas as informações científicas relevantes sobre determinada questão (Higgins, Green, 2011). A avaliação da qualidade dos estudos primários deve ser realizada durante a elaboração destas monografias para que estes documentos possam ser utilizados na análise racional da relação risco/benefício da utilização destes produtos durante o seu processo de registro.

Os medicamentos fitoterápicos industrializados podem ser considerados como sendo tecnologias em saúde³⁴. No Brasil, a incorporação de uma tecnologia³⁵ no SUS é regulamentada por diferentes órgãos do governo, de forma independente, mas complementar. Compete a ANVISA regular a entrada do medicamento no mercado, a partir da análise das informações sobre a eficácia, a segurança e a qualidade do produto. Se a ponderação dos riscos (e custos) contra potenciais benefícios é favorável, a autorização para a comercialização é formalizada pela concessão do registro (Brasil, 2009d). Embora o registro seja condição necessária, a incorporação do medicamento ou outras tecnologias no SUS depende ainda da avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) que faz parte da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) (Petramale, 2011). A regulamentação do

³⁴ Tecnologias em saúde são os medicamentos, equipamentos, procedimentos e os sistemas organizacionais e de suporte dentro dos quais os cuidados com a saúde são oferecidos (Brasil, 2009d).

³⁵ No caso de medicamentos, a incorporação se estabelece através da inclusão do medicamento na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). A incorporação, a exclusão e a alteração de medicamentos e insumos na RENAME são realizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) (Petramale, 2011).

processo de incorporação requer a apresentação obrigatória de documentos com o número de registro do medicamento na ANVISA e o levantamento das evidências científicas que comprovem que o novo medicamento é no mínimo igual ou superior a tecnologia previamente incorporada para tal indicação (Brasil, 2012 c; Capucho et al., 2012). Dessa forma, a incorporação racional de novas tecnologias no SUS requer um processo de registro eficiente e bem regulamentado.

A proposta de incorporação de medicamentos fitoterápicos no SUS é em geral justificada como sendo uma forma de ampliar o acesso e melhorar a atenção à saúde (Brasil, 2006b). Da mesma forma que qualquer outra tecnologia, a incorporação de medicamentos fitoterápicos deve ser precedida de análises de risco (custo)/benefício e controle sanitário adequado para esta classe particular de medicamentos. A regulamentação sanitária brasileira de medicamentos fitoterápicos ainda está em processo de adequação às características intrínsecas destes produtos, e, além disso, a evolução cronológica da regulamentação sugere que tem ocorrido certa flexibilização da norma quanto aos requisitos para demonstração da eficácia e de segurança desses produtos para fins de registro (Parte I deste trabalho).

Se for aplicado o princípio de que a nova tecnologia deva ser no mínimo igual ou superior a tecnologia (e.g. medicamentos quimicamente definidos) previamente incorporada para a mesma indicação, é difícil que medicamentos fitoterápicos sejam de fato incorporados ao SUS. São raros, para não dizer praticamente inexistentes, os estudos clínicos comparativos de boa qualidade metodológica que tenham demonstrado superioridade ou não inferioridade (em termos de eficácia e segurança) dos medicamentos fitoterápicos em relação aos medicamentos quimicamente definidos ou outras terapias disponíveis para a mesma indicação.

Neste sentido, a avaliação científica destes produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais através de estudos pré-clínicos e clínicos recomendados para qualquer medicamento (ICH, E8, 1997; ICH, M3R2, 2009), adequadamente conduzidos e que forneçam evidência confiável da sua eficácia e da sua segurança, associados à elaboração de monografias de plantas medicinais contendo informações selecionadas e avaliadas, envolvendo o medicamento fitoterápico, objeto de registro, e não a matéria-prima vegetal, deveriam ser pré-requisitos para o

registro destes produtos e, além do mais, para a incorporação dessas tecnologias no SUS.

Qualquer produto comercial com indicação terapêutica oficializada pelo Ministério da Saúde deveria ser avaliado quanto à relação risco/benefício da sua utilização, através da análise dos estudos pré-clínicos e clínicos de boa qualidade metodológica. As espécies de plantas medicinais que podem ser utilizadas terapêuticamente na forma de drogas vegetais industrializadas (RDC10/10) são comercializadas sem a necessidade de registro. Dentre as 66 espécies da lista anexa a esta norma, 43,9% (29 espécies) não possuem monografias nas coleções de monografias analisadas e 30,3% (20 espécies) constam nestes documentos, mas não apresentam ensaios clínicos descritos. A existência de monografias das espécies vegetais pertencentes à lista de drogas vegetais industrializadas deveria ser um pré-requisito para a isenção de registro (notificação) para estes novos produtos terapêuticos.

4. As monografias farmacopéicas de plantas medicinais da Farmacopéia Brasileira e do Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira

No Brasil, existem somente monografias oficiais de plantas medicinais farmacopéicas presentes na Farmacopéia Brasileira 5ª edição (FB) (edição vigente) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (FFFB). Estes documentos tem a função de estabelecer padrões analíticos de qualidade e dar suporte a manipulação e dispensação de produtos terapêuticos de plantas medicinais no SUS, respectivamente.

Na análise destes documentos, a maioria (88 espécies; 57,9% da amostra total) das espécies pertencentes às listas oficiais (ANVISA, RENISUS, SUS, LMFRS e DV) não consta na FB (5ª edição) ou no FFFB. Além disso, 27 espécies de plantas medicinais (17,8%) possuem monografias na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) e 56 espécies vegetais constam no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (Figura 3).

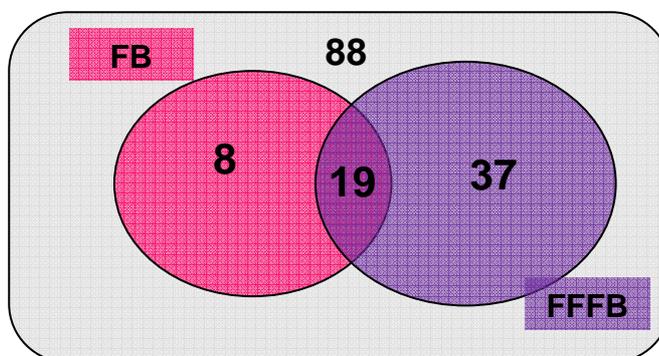


Figura 3. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e presença na Farmacopéia Brasileira (FB) (5ª edição), Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (FFFB).

Legenda: Grupo cinza: plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (152 espécies); Grupo rosa: espécies do grupo em estudo e pertencentes à FB; Grupo lilás: espécies do grupo em estudo e pertencentes à FFFB. Fora destes grupos está o número de espécies estudadas que não estão presentes nestes documentos.

A presença de monografias farmacopéicas de cada espécie pertencentes às listas oficiais na FB e no FFFB está ilustrada no Quadro 20. De acordo com a análise, dentre as 88 espécies que não constam na FB e no FFFB, estão 5 plantas medicinais com uso oficializado no SUS (*Glycine max*, *Harpagophytum procumbens*,

Plantago ovata, *Rhamnus purshiana* e *Uncaria tomentosa*) 49 possuem medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA, 13 espécies fazem parte da lista de drogas vegetais industrializadas e 13 fazem parte da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado.

Além disso, dentre as 27 espécies presentes na FB, 4 apresentam medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (*Aloe vera*, *Maytenus ilicifolia*, *Mentha x piperita* e *Salix alba*), 14 fazem parte da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e 16 fazem possuem medicamentos fitoterápicos derivados registrados na ANVISA.

As monografias de plantas medicinais presentes no FFFB envolvem 56 espécies diferentes de plantas medicinais. Dentre elas, 50 (89,3%) plantas medicinais fazem parte da lista de drogas vegetais industrializadas, 36 (64,3%) fazem parte da RENISUS, 20 fazem parte da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e 7 espécies possuem medicamentos fitoterápicos derivados oficializados para uso no SUS (*Aloe vera*, *Cynara scolymus*, *Maytenus ilicifolia*, *Mentha x piperita*, *Mikania glomerata*, *Salix alba* e *Schinus terebinthifolia*).

Quadro 20. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e presença na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira.

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Presença nos documentos	
			FB (5 edição)	FFFB
1	<i>Achillea millefolium</i> L.	DV/RENISUS		X
2	<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC.	DV		X
3	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	ANVISA/DV/LFRS	X	
4	<i>Ageratum conyzoides</i> L.	DV		
5	<i>Allium sativum</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS		X
6	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. = <i>Aloe barbadensis</i> Mill.*	ANVISA/LFRS/RENISUS/SUS	X	X
7	<i>Alpinia speciosa</i> (Blume) D. Dietr.* = <i>Etilingera elatior</i> (Jack) R.M.Sm.	RENISUS		
8	<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm.	RENISUS		X
9	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	ANVISA/RENISUS		
10	<i>Anacardium occidentale</i> L.	DV/RENISUS		
11	<i>Arrabidaea chica</i> (Bonpl.) B. Verl.	RENISUS		
12	<i>Artemisia absinthium</i> L.	RENISUS		
13	<i>Arctium lappa</i> L.	DV		X
14	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	ANVISA/LFRS		
15	<i>Arnica montana</i> L.	ANVISA/DV/LFRS	X	X
16	<i>Atropa belladonna</i> L.	ANVISA	X	
17	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	DV/RENISUS	X	X
18	<i>Bauhinia aculeata</i> L. = <i>Bauhinia affinis</i> Vogel*	RENISUS		
19	<i>Bauhinia forficata</i> Link	RENISUS		
20	<i>Bauhinia variegata</i> L.	RENISUS		
21	<i>Bidens pilosa</i> L.	DV/RENISUS		
22	<i>Borago officinalis</i> L.	ANVISA		
23	<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr.	ANVISA		
24	<i>Brosimum gaudichaudii</i> Trecul	ANVISA		
25	<i>Bryophyllum pinnatum</i> (Lam.) Oken = <i>Bryophyllum calycinum</i> Salisb.*	RENISUS		
26	<i>Caesalpinia ferrea</i> Mart.	DV/RENISUS		X
27	<i>Calendula officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS	X	X
28	<i>Capsicum annum</i> L.	ANVISA		
29	<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	RENISUS		
30	<i>Casearia sylvestris</i> Sw.	DV/RENISUS		X
31	<i>Cassia occidentalis</i> L.* = <i>Senna occidentalis</i> (L.) Link	ANVISA		
32	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	ANVISA/LFRS	X	
33	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	RENISUS		
34	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	ANVISA/LFRS		

Quadro 20. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e presença na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (continua).

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Presença nos documentos	
			FB (5 edição)	FFFB
35	Cineraria maritima L. * = <i>Jacobaea maritima</i> (L.) Pelsler & Meijden	ANVISA		
36	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	DV	X	X
37	<i>Citrus aurantium</i> L.	DV	X	X
38	<i>Copaifera</i> spp	RENISUS		X
39	Cordia verbenacea D.C.* = <i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	ANVISA/DV/RENISUS		X
40	<i>Costus scaber</i> Ruiz & Pav.	RENISUS		
41	<i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw.	RENISUS		
42	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.	ANVISA	X	
43	<i>Croton cajucara</i> Benth.	RENISUS		
44	<i>Croton zehntneri</i> Pax & K. Hoffm.	RENISUS		
45	<i>Curcuma longa</i> L.	DV/RENISUS	X	X
46	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	DV	X	X
47	Cynara scolymus L. * = <i>Cynara cardunculus</i> subsp. <i>flavescens</i> Wiklund	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS		X
48	<i>Dalbergia subcymosa</i> Ducke	RENISUS		
49	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	ANVISA/LFRS		
50	<i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunth) Micheli	DV		X
51	Eleutherine plicata Herb. * = <i>Eleutherine bulbosa</i> (Mill.) Urb.	RENISUS		
52	<i>Equisetum arvense</i> L.	ANVISA/DV/RENISUS		
53	<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth.	DV/RENISUS		
54	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS		
55	<i>Eugenia uniflora</i> L.	DV/RENISUS	X	
56	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	RENISUS		X
57	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	ANVISA		
58	<i>Fumaria officinalis</i> L.	ANVISA		
59	Garcinia cambogia (Gaertn.) Desr.* = <i>Garcinia gummi-gutta</i> (L.) Roxb..	ANVISA		
60	<i>Ginkgo biloba</i> L.	ANVISA/LFRS		
61	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	ANVISA/RENISUS/SUS		
62	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	ANVISA/DV/LFRS		
63	<i>Hamamelis virginiana</i> L	ANVISA/DV/LFRS	X	X
64	<i>Harpagophytum procumbens</i>	ANVISA/DV/RENISUS/SUS		
65	<i>Hedera helix</i> L.	ANVISA		
66	<i>Hypericum perforatum</i> L.	ANVISA/LFRS		
67	<i>Illicium verum</i> Hook. f.	DV	X	X
68	<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	RENISUS		

Quadro 20. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e presença na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (continuação).

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Presença nos documentos	
			FB (5 edição)	FFFB
69	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	DV/RENISUS		X
70	<i>Lamium album</i> L.	RENISUS		
71	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	DV		X
72	<i>Lippia sidoides</i> Cham.	DV/RENISUS		X
73	<i>Malva sylvestris</i> L.	ANVISA/DV/RENISUS		X
74	Matricaria recutita L.* = <i>Matricaria chamomilla</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS		X
75	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek = <i>Maytenus officinalis</i> Mabb.= Maytenus aquifolium Mart. *	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	X	X
76	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Lam.	ANVISA		
77	<i>Melissa officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LFRS		X
78	<i>Mentha pulegium</i> L.	DV/RENISUS		
79	<i>Mentha crispata</i> L.* = <i>Mentha spicata</i> L.	ANVISA/RENISUS		
80	<i>Mentha x piperita</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	X	X
81	<i>Mentha x villosa</i> Huds.	RENISUS		
82	<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS		X
83	<i>Mikania laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker	RENISUS		X
84	<i>Momordica charantia</i> L.	DV/RENISUS		X
85	<i>Morus spp</i>	RENISUS		
86	<i>Ocimum gratissimum</i> L.	RENISUS		
87	<i>Oenothera biennis</i> L.	ANVISA		
88	Operculina alata Urb.* = <i>Operculina hamiltonii</i> (G. Don) D.F. Austin & Staples	ANVISA		
89	Orbignya speciosa (Mart. ex Spreng.) Barb. Rodr.* = <i>Attalea speciosa</i> Mart.	RENISUS		
90	Orthosiphon stamineus Benth.* = <i>Orthosiphon aristatus</i> var. <i>aristatus</i>	ANVISA		
91	<i>Oryza sativa</i> L.	ANVISA		
92	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.	ANVISA/LFRS		
93	<i>Papaver somniferum</i> L.	ANVISA		
94	<i>Passiflora alata</i> Curtis	DV/RENISUS		X
95	<i>Passiflora edulis</i> Sims	DV/RENISUS		X
96	<i>Passiflora incarnata</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS		X
97	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	ANVISA/DV/LFRS	X	X
98	<i>Pelargonium sidoides</i> DC.	ANVISA		
99	<i>Petasites hybridus</i> (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb.	ANVISA		
100	<i>Persea americana</i> Mill.	RENISUS	X	
101	<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.	RENISUS		

Quadro 20. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e presença na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (continuação).

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Presença nos documentos	
			FB (5 edição)	FFFB
102	<i>Peumus boldus</i> Molina	ANVISA/DV/LFRS	X	X
103	<i>Pimpinella anisum</i> L.	DV/LFRS		X
104	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	ANVISA/LFRS		
105	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	ANVISA/SUS		
106	<i>Plantago psyllium</i> L.	ANVISA		
107	<i>Plantago major</i> L.	DV/RENISUS		X
108	<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	DV/RENISUS		X
109	<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn.	RENISUS		
110	<i>Phyllanthus niruri</i> L.	DV/RENISUS	X	X
111	<i>Phyllanthus tenellus</i> Roxb.	RENISUS	X	
112	<i>Phyllanthus urinaria</i> L.	RENISUS		
113	<i>Polygala senega</i> L.	DV/LFRS	X	X
114	<i>Polygonum acre</i> Lam. *=<i>Polygonum punctatum</i> Elliott *= <i>Persicaria punctata</i> (Elliott) Small	DV/RENISUS		X
115	<i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx.	RENISUS		
116	<i>Portulaca pilosa</i> L.	RENISUS		
117	<i>Psidium guajava</i> L.	DV/RENISUS		
118	<i>Punica granatum</i> L.	DV/RENISUS		X
119	<i>Pygeum africanum</i> Hook. f. *= <i>Prunus africana</i> (Hook. f.) Kalkman	ANVISA		
120	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS		
121	<i>Rhodiola rosea</i> L. * = <i>Sedum rosea</i> (L.) Scop.	ANVISA		
122	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	ANVISA/DV	X	X
123	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	ANVISA		
124	<i>Ruta graveolens</i> L.	RENISUS		
125	<i>Salix alba</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	X	X
126	<i>Salvia officinalis</i> L.	DV		X
127	<i>Sambucus nigra</i> L.	ANVISA/DV/LFRS	X	X
128	<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	ANVISA/DV/RENISUS/SUS		X
129	<i>Senna alexandrina</i> Mill.	ANVISA/DV/LFRS	X	
130	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	ANVISA/LFRS		
131	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	ANVISA		
132	<i>Solanum paniculatum</i> L.	DV/RENISUS		
133	<i>Solidago microglossa</i> DC.	RENISUS		
134	<i>Stryphnodendron barbatimam</i> Mart.	ANVISA/DV/RENISUS		X
135	<i>Symphytum officinale</i> L.	LFRS		X
136	<i>Syzygium jambolanum</i> (Lam.) DC. * = <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	RENISUS		

Quadro 20. Plantas medicinais pertencentes às listas oficiais e presença na Farmacopéia Brasileira (5ª edição) e no Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (conclusão).

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Presença nos documentos	
			FB (5 edição)	FFFB
137	<i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb.	RENISUS		
138	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.	ANVISA/LFRS		
139	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	DV		X
140	<i>Tribulus terrestris</i> L.	ANVISA		
141	<i>Tagetes minuta</i> L.	RENISUS		
142	<i>Trifolium pratense</i> L.	ANVISA/RENISUS		
143	<i>Triticum vulgare</i> L. * = <i>Triticum aestivum</i> L.	ANVISA		
144	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	ANVISA/DV/RENISUS/SUS		
145	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	ANVISA		
146	<i>Valeriana officinalis</i> L.	ANVISA/LFRS		
147	<i>Vernonia condensata</i> Baker * = <i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Sch.Bip. ex Walp.	DV/RENISUS		X
148	<i>Vernonia ruficoma</i> Schltld. ex Baker	RENISUS		
149	<i>Vernonia polyanthes</i> (Spreng.) Less. * = <i>Vernonanthura phosphorica</i> (Vell.) H. Rob.	DV/RENISUS		X
150	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	ANVISA		
151	<i>Vitis vinifera</i> L.	ANVISA		
152	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS		X

Legenda: * = nomes “sinônimos”; # = nomes “não resolvidos”; em negrito os nomes classificados como “aceitos” (Tropicos, 2013) FB: Farmacopéia Brasileira; FFFB: Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira; X = presente na FB ou no FFFB.

A ausência de monografias farmacopéicas na edição vigente³⁶ (5ª edição) da Farmacopéia Brasileira para a maioria das espécies com uso terapêutico oficializado dificulta a padronização e a validação dos testes de controle de qualidade para seus produtos terapêuticos derivados. A dificuldade no estabelecimento de marcadores químicos para cada espécie vegetal e também para cada atividade terapêutica pode estar relacionada com a dificuldade na elaboração de monografias farmacopéicas para estas espécies de plantas medicinais.

A analisando as informações presentes nas monografias do Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira envolvendo as espécies pertencentes às listas oficiais, observou-se que não existem dados descritos de estudos pré-clínicos e clínicos, somente são descritos neste Formulário o modo de preparo, advertências de uso, indicações terapêuticas e modo de utilização, que apresentam como referências, documentos desprovidos de carácter científico. Dessa forma, a inclusão de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais no FFFB parece não considerar a comprovação prévia da eficácia e da segurança de suas preparações. Como o FFFB é utilizado para dar suporte à manipulação e à dispensação de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais no SUS, a presença de produtos ineficazes e com risco de efeitos adversos neste documento, pode colocar em risco a saúde do usuário do sistema público de saúde.

Além disso, de acordo com atuais ações da agência reguladora, estas 56 espécies de plantas medicinais com monografias no FFFB obterão autorização facilitada para comercialização de seus produtos produtos terapêuticos derivados, através do processo de notificação simplificada, ou seja, o FFFB será utilizado para isentá-los do registro (ANVISA, 2013e).

³⁶ É importante observar que a 5ª edição da FB revogou todas as edições anteriores.

5. A proposta de monografia de plantas medicinais para o Ministério da Saúde

Atualmente, no Brasil, não existem monografias oficiais de plantas medicinais, inclusive as nativas, que contemplem os estudos considerados obrigatórios para obtenção de registro de medicamentos fitoterápicos. Entretanto, desde a publicação da RENISUS o Ministério da Saúde vem incentivando o levantamento dos estudos disponíveis na forma de monografias envolvendo estas espécies, o que resultou na elaboração de um modelo de monografia pelo grupo pertencente à área da Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos e Homeopáticos da área de Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA (GMEFH/GGMED/ANVISA) (Carvalho, 2011) que, foi aprovado pelo Ministério da Saúde e atualmente já é utilizado na elaboração de monografias de plantas medicinais da lista RENISUS.

Este modelo de monografia de plantas medicinais contempla muitas informações relevantes, dentre elas os dados de identificação da espécie vegetal, os dados botânicos e agrônômicos, os dados de eficácia, segurança e qualidade para a planta medicinal e também os seus produtos derivados, incluindo os ensaios pré-clínicos e clínicos (Carvalho et al., 2011). Entretanto, o exemplo de monografia elaborado utilizado para validar o modelo envolvendo a espécie *Maytenus officinalis* Mabb. (espinheira-santa) reuniu os estudos encontrados e os descreveu, mas não se preocupou em avaliar a qualidade das informações destes estudos previamente a sua inclusão, principalmente os ensaios clínicos.

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado para a elaboração da monografia de *Maytenus officinalis*, foram encontrados três ensaios clínicos. No entanto, nenhum destes estudos resulta em uma boa evidência terapêutica para o uso de produtos elaborados a partir desta espécie vegetal. Mesmo assim, como a espécie apresenta indicações de uso popular (muitas vezes referenciadas na forma de citações indiretas), a conclusão a partir da organização dos dados na forma de monografia foi de legitimar a inclusão da espécie *Maytenus officinalis* em todas as listas oficiais: SUS (RENAME), RENISUS, LMFRS e DV.

Neste trabalho, o levantamento bibliográfico realizado em agosto de 2012, nas bases de dados Pubmed e Cochrane/BVS, com o objetivo de avaliar a qualidade dos ensaios clínicos envolvendo plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos oficializados no Brasil, demonstrou a ausência de artigos de ensaios clínicos

envolvendo produtos terapêuticos simples derivados da espécie *Maytenus officinalis* (Parte IV).

No processo de regulamentação adotado há uma distorção do papel das monografias de plantas medicinais que passam a ser utilizadas como instrumentos de facilitação de registro ou a isenção (notificação simplificada) para os produtos terapêuticos derivados das espécies presentes, mesmo que estes documentos não apresentem a evidência científica para dar suporte a esta decisão. As monografias de plantas medicinais devem ser documentos que reúnem informações científicas confiáveis e que possam ser realmente utilizadas como uma boa evidência científica para o uso terapêutico eficaz e seguro destes produtos derivados de plantas medicinais e contribuir para controle sanitário eficiente.

Dessa forma, considerando que as espécies que farão parte da lista RENAFITO, que será elaborada a partir da lista RENISUS, podem ser adicionadas a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (LMFRS) e ainda serem incorporadas para uso no SUS, as monografias brasileiras de plantas medicinais envolvendo as espécies da lista RENISUS precisam ser elaboradas baseadas na melhor evidência científica disponível a respeito da utilidade terapêutica dos produtos derivados destas espécies, e somente assim servir de fonte de informações a serem consideradas no processo regulatório e conseqüentemente na tomada de decisões em saúde, incluindo a incorporação racional de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no SUS.

“Sem a avaliação crítica do que deveria ser integrado [ao sistema de saúde], e o que não deveria, corremos o risco do desenvolvimento de um sistema de saúde com mais custos, menos seguro e que não aborda o gerenciamento de doenças crônicas na população de maneira responsável” (Wayne B. Jonas; OMS, 2002a).

6. Súmula dos principais resultados

- A maioria das plantas medicinais estudadas não consta nas coleções de monografias analisadas, ou não apresentam estes dados descritos nestes documentos.;
- A simples existência de monografias das plantas medicinais e a presença de estudos pré-clínicos e clínicos que constam nelas podem ser insuficientes para fins de registro;
- A ausência de monografias farmacopéicas na edição vigente³⁷ (5ª edição) da Farmacopéia Brasileira para a maioria das espécies com uso terapêutico oficializado dificulta a padronização e a validação dos testes de controle de qualidade para seus produtos terapêuticos derivados.
- No processo de regulamentação adotado há uma distorção do papel das monografias de plantas medicinais que passam a ser utilizadas como instrumentos de facilitação de registro ou a isenção (notificação simplificada) para os produtos terapêuticos derivados das espécies presentes, mesmo que estes documentos não apresentem a evidência científica para dar suporte a esta decisão.

³⁷ É importante observar que a 5ª edição da FB revogou todas as edições anteriores.

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais.

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
1	<i>Achillea millefolium</i>	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Adm.i.p. extrato aquoso das partes aéreas em ratos:DL ₅₀ 1,5g/kg. Adm.i.g. e adm.s.c. extrato aquoso das flores: DL ₅₀ maior que 1g/kg (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Tintura da planta (droga vegetal) (s.d.) não foi mutagênica no teste de Ames na concentração de 160µl/disco. Infusão das partes aéreas foi considerada fracamente genotóxica (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Estudo com adição da planta a comida de ratos mostrou a supressão do estro. Entretanto, a adm. vo. extrato das folhas não apresentou alterações.O extrato etanólico de flores adm.i.p. (96% etanol por 20 dias) ou adm.v.o. (80% etanol por 30 dias) a camundongos foi responsável por alterações na espermatogênese (ABC, 2000; OMS, 2009)
2	<i>Aesculus hippocastanum</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	DL ₅₀ via oral do extrato da semente é: 990mg/kg em camundongos, 2150 mg/kg em ratos, 1530 mg/kg em coelhos e 130 mg/kg em cachorros (ABC, 1999; 2000)	Em cachorros 80mg/kg do extrato da semente durante 34 semanas produziu irritação gástrica. Em ratos 400mg/kg durante o mesmo período não produziu efeitos (ABC, 1999; 2000)	Extrato etanólico a 30% das sementes da planta não foi mutagênico para teste <i>Salmonella/microsoma</i> (linhagens <i>S. typhimurium</i> TA98 e TA100 (200ml/ml) (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	Adm. i.g. extrato etanólico das sementes em ratos ou coelhos (1,6ml/kg) não foi teratogênica ou embriotóxica. Em coelhas prenhas reduziu o peso ao nascer da prole (OMS, 2002b)
3	<i>Allium sativum</i>	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Bulbo não é mutagênico <i>in vitro</i> no teste <i>Salmonella/microsoma</i> e no teste em <i>Escherichia coli</i> (OMS, 1999)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continua).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
4	<i>Aloe vera</i>	0(OMS, 1999; ABC, 1999)	0(OMS, 1999; ABC, 1999)	0(OMS, 1999; ABC, 1999)	Extratos de aloe (s.d) não foram mutagênicos em mamíferos e bactérias, entretanto, resultados positivos vêm sendo obtidos para substâncias isoladas: aloe-emodina, emodina e crisofanol (ABC, 1999). Estudos de genotoxicidade <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> e também dados farmacocinéticos em humanos e animais, não indicaram risco genotóxico para a babosa (OMS, 1999)	0(OMS, 1999; ABC, 1999)	Não foram observados efeitos teratogênicos ou fetotóxicos em ratos após tratamento com extrato de babosa (s.d) via oral (acima de 1000mg/kg), ou barbaloína na dose acima de 200mg/kg. Entretanto, seu uso é contraindicado durante a gravidez e lactação, e também não é indicado para crianças menores de 10 anos (OMS, 1999)
5	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	Folhas da planta não foram mutagênicas nos testes de <i>Salmonella/microsoma</i> (OMS, 2002b)	Os extratos das folhas não apresentaram carcinogenicidade, já a hidroquinona parece ser carcinogênica em testes <i>in vivo</i> (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)
6	<i>Arnica montana</i>	0 (OMS, 2007 a; ABC, 1999; 2000)	DL ₅₀ de extrato etanólico de capítulos florais de arnica via oral foi de 37,0 ml/kg em camundongo. Adm i.g. helenalina camundongo: 150mg/kg, ratos: 125mg/kg, coelhos: 90mg/kg, hamsters: 85mg/kg e ovelhas: 125mg/kg (OMS, 2007 a)	0 (OMS, 2007 a; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2007 a; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2007 a; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2007 a; ABC, 1999; 2000)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
7	<i>Boswellia serrata</i>	Adm.i.g. droga vegetal (resina) a coelhos, ratos e cachorros (500 a 1000mg/kg) não apresentou efeito ulcerogênico (OMS, 2009)	A DL ₅₀ adm.v.o. ou adm.i.p. (s.d) foi maior que 2.0g/kg em camundongos e ratos (OMS, 2009)	Adm.i.g. droga vegetal (resina) a macacos (500mg/kg), camundongos (2g/kg) e ratos (1g/kg) por 6 meses não apresentou anormalidades comportamentais, bioquímicas e histológicas (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	O período gestacional em ratas prenhas não foi alterado após administração de extrato (s.d) (OMS, 2009)
8	<i>Calendula officinalis</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	Testes de mutagenicidade (<i>Salmonella</i> /microsoma e micronúcleo/medula óssea) negativos para o extrato fluido (s.d.). Extrato fluido de flores (s.d.) foi genotóxico nos testes de crossing-over e segregação cromossômica em <i>Aspergillus nidulans</i> . Saponinas isoladas da droga vegetal não foram mutagênicas no teste do <i>Salmonella</i> /microsomo (OMS, 2002b)	Extrato das flores (s.d.) não foi carcinogênico após adm.i.t. diária de 0,15g/kg em ratos (por 22 meses) ou hamsters (18 meses) (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)
9	<i>Cimicifuga racemosa</i>	0 (OMS, 2002b;ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b;ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b;ABC, 1999; 2000)	Extrato isopropílico da droga vegetal (s.d) não foi mutagênico no teste <i>Salmonella</i> /microsomo (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b;ABC, 1999; 2000)	Adm.i.g. droga vegetal (s.d.) (em associação com outras duas plantas) 2g/kg ratas prenhas (sétimo ao décimo sétimo dia de gestação) não foi teratogênico. Potencial estrogênico (OMS, 2002b)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
10	<i>Cinnamomum verum</i>	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Dados contraditórios: resultados positivo e negativo para mutagenicidade no teste de Ames. Droga vegetal (cortex): Resultado positivo para o teste de aberrações cromossômicas em culturas de células e teste da <i>Drosophila</i> . Extrato aquoso da droga vegetal (s.d.) negativo para teste da <i>Drosophila</i> (OMS, 1999)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Extrato metanólico da droga vegetal (s.d.): não teratogênico em ratos. Dessa forma, não recomendado o uso durante a gravidez (OMS, 1999)
11	<i>Crataegus oxyacantha</i>	Adm v.o. e adm. i.p.. extrato hidroalcolico (s.d.) a dose maior que 3g/kg ou adm.v.o. droga vegetal em pó (s.d) (3 a 5 g/kg) em ratos e camundongos, sem efeitos fatais. Sintomas de intoxicação: sedação, piloereção, dispnéia e tremor (ABC, 1999; 2000)	0 (ABC, 1999; ABC, 2000)	Adm.v.o. extrato aquoso ou etanólico (s.d.) (30, 60 ou 300mg/kg) em ratos e cachorros por 26 semanas, sem efeitos tóxicos. Adm v.o. droga vegetal (s.d.) 300, 600mg/kg rato e cachorros sem efeitos tóxicos e letais (ABC, 1999; ABC, 2000)	Mutagênico no teste <i>Salmonella/microsoma</i> (s.d.) (ABC, 1999; ABC, 2000)	0 (ABC, 1999; ABC, 2000)	0 (ABC, 1999; ABC, 2000)
12	<i>Curcuma longa</i>	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Não é mutagênica <i>in vitro</i> (s.d.) (OMS, 1999)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Adm.v.o. droga (s.d.) não foi teratogênica em ratos ou camundongos (s.d.) (OMS, 1999)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
13	<i>Cynara scolymus</i>	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Adm.v.o. e adm.i.g. extrato hidroalcoólico das folhas a ratos: 2g/kg e 1g/kg, respectivamente. A DL ₅₀ da cinarina em camundongos adm.v.o foi 1,9g/kg (OMS, 2009)	Adm.t.o. extrato das folhas (1 a 3g/kg/dia) rato por 21 dias não produziu alterações hematológicas ou bioquímicas, e não produziu efeitos tóxicos. Não foi observado nenhum efeito irritante na pele ou olhos dos extratos em cobaias. Adm.i.p. cinarina (50 a 400mg/kg/dia) ratos 15 dias sem alterações macroscópicas, hematológicas ou histológicas. Adm.i.p. cinarina ratos (100 a 400mg/kg/dia) 40 dias: aumentou peso corpóreo e peso rim, e produziu alterações degenerativas no fígado (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)
14	<i>Echinacea purpurea</i>	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Não foi determinada, pois a dose oral de 15g/kg ou a dose intravenosa (s.d.) 5g/kg não causaram morte alguma em ratos ou camundongos (ABC, 2000)	Adm.x. equinacea (s.d.) a ratos e camundongos na dose 8g/kg/4 semanas não exibiu efeitos adversos (ABC, 2000)	Testes negativos (s.d.) (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Testes negativos (s.d.) (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
15	<i>Eucalyptus globulus</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	Óleo essencial das folhas promoveu a formação de papiloma em camundongos. Entretanto, adm.i.g. óleo essencial das folhas (8 ou 32mg) por 80 semanas foi similar ao controle na formação de tumores (OMS, 2002b)	Adm. s.b. óleo essencial das folhas (135mg/kg) não foi teratogênico quando administrado entre o 6º e 15º dia de gestação. Eucaliptol (500mg/kg) atravessa a barreira placentária sendo capaz de estimular as enzimas hepáticas do feto: não é recomendado o uso interno durante a gravidez (OMS, 2002b)
16	<i>Foeniculum vulgare</i>	Toxicidade oral de extrato etanólico de frutos em roedores em 24 horas: Dose aguda: 0,5g/kg; 1g/kg e 3g/kg/dia = sem efeitos (OMS, 2007 a)	DL ₅₀ adm.v.o. óleo essencial dos frutos em camundongos: 1326mg/kg. A DL ₅₀ do anetol adm.i.g. em ratos foi de 3,8mg/kg. (OMS, 2007 a)	Toxicidade oral de extrato etanólico de frutos em roedores por 90dias: dose crônica: 100mg/kg/dia = sem efeitos Estudos avaliaram o uso crônico de anetol em roedores demonstrando efeitos citotóxicos, de necrose celular, de indução de proliferação celular e hepatotoxicidade nos animais testados (OMS, 2007 a)	Extrato aquoso e metanólico (acima de 100mg/ml) de frutos não foram mutagênicos no teste <i>Salmonella</i> /microsoma e no ensaio de recombinação com <i>Bacillus subtilis</i> . Entretanto, o extrato etanólico a 95% frutos e o óleo essencial dos frutos (25mg/placa) foram mutagênicos no teste <i>Salmonella</i> /microsoma (OMS, 2007 a)	0 (OMS, 2007)	Óleo essencial de frutos (acima de 500µg/ml) não apresentou efeito teratogênico em cultura de células de ratos (OMS, 2007 a)
17	<i>Ginkgo biloba</i>	Muito baixa (s.d.) (ABC, 1999; 2000)	DL ₅₀ adm v.o. extrato (s.d.) camundongo: 7725mg/kg e adm.e.v. 1100mg/kg (ABC, 1999; 2000)	Muito baixa (s.d.) (ABC, 1999; 2000)	Sem efeito (s.d.) (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999)	Sem efeito (s.d.) (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999)	Sem efeito (s.d.) (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
18	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	0 (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999)	0 (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999)	0 (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999)	Não é mutagênica <i>in vivo</i> (s.d.) (OMS, 1999)	0 (ABC, 1999; 2000; OMS, 1999)	Sem efeito em modelos animais (s.d.) (OMS, 1999)
19	<i>Hamamelis virginiana</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	Extrato aquoso das folhas: sem efeito quando adm.s.c. (10mg/animal) em roedores (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)
20	<i>Hypericum perforatum</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	Extrato da planta (s.d.): positivo para teste de <i>Salmonella/microsoma</i> , entretanto, todos os testes <i>in vivo</i> em animais não apresentaram mutagenicidade (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	Adm.i.g. extrato hidroalcoólico (s.d.) em cachorros e ratos (23 semanas) não apresentou efeito na fertilidade, desenvolvimento embrionário ou desenvolvimento pré ou pós-natal (OMS, 2002b)
21	<i>Melissa officinalis</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	Tintura (folhas) não mutagênica <i>in vitro</i> e extrato alcoólico foi anti-mutagênico <i>in vitro</i> (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)
22	<i>Mentha × piperita</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	Adm.i.g. óleo essencial folhas (100mg/kg) ratos por 28 dias induziu alterações histopatológicas na substância branca do cerebelo (OMS, 2002b)	Planta (s.d.): sem efeito no teste de <i>Salmonella/microsoma</i> (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999;2000)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
23	<i>Momordica charantia</i>	0 (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	Adm.v.o. suco do fruto a ratos 30 dias: aumento da concentração das enzimas glutamyltransferase e de fosfatase alcalina no soro dos animais. Adm.v.o. droga vegetal (frutos) 0,02%, 0,1% e 0,5% 8 semanas: sem efeito (OMS, 2009)	Extratos da droga vegetal (s.d.) foram não mutagênicos no teste de <i>Salmonella/microsoma</i> , mas no teste COMETA foram encontrados resultados acima dos valores dos controles negativos (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	As mormocharinas presentes nas sementes apresentaram ação abortiva e teratogênica em camundongos (OMS, 2009)
24	<i>Panax ginseng</i>	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	Sem efeito <i>in vitro</i> (s.d.) (OMS, 1999)	Sem efeito <i>in vitro</i> (s.d.) (OMS, 1999)	Sem efeito na fertilidade. Não é teratogênico <i>in vivo</i> (s.d.) (OMS, 1999)
25	<i>Piper methysticum</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	Teste mutagênico negativo <i>Salmonella/microsoma</i> (s.d.) (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999; 2000)
26	<i>Polygala senega</i>	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999)	Adm.i.g. da raiz camundongos: DL ₅₀ : 17g/kg DL ₅₀ casca da raiz: 10g/kg DL ₅₀ da interior da raiz (contém menos saponinas): 75g/kg (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999)	Extrato aquoso ou metanólico 50% da raiz sem efeito mutagênico no teste de recombinação com <i>Bacillus subtilis</i> ou no teste <i>Salmonella/microsoma</i> (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b; ABC, 1999)	Extratos da raiz (s.d.) apresentaram atividade estimulante de contrações uterinas em diversos modelos animais (OMS, 2002b)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
27	<i>Psidium guajava</i>	0 (OMS, 2009)	Adm.i.g. extrato aquoso das folhas a ratos: DL ₅₀ : 50g/kg (OMS, 2009)	Adm.gv. extrato aquoso das folhas (0,2; 2 e 20g/kg)/dia ratos (128 ratos de ambos os sexos) por 6 meses: ratos machos: redução do ganho de peso, aumento das células brancas do sangue, aumento da fosfatase alcalina, da piruvato glutamato transaminase uréica no sangue. Os níveis de sódio, e colesterol no sangue foram reduzidos, indicando hepatotoxicidade. Ratos fêmeas: aumento dos níveis séricos de sódio, potássio e albumina, e redução dos níveis de plaquetas e albumina. Testes histopatológicos indicaram grau leve de alteração das gorduras e hidronefrose nos machos e nefrocalcinose e pielonefrite nas fêmeas (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)
28	<i>Punica granatum</i>	0 (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)	Testes <i>in vitro</i> com decocto da casca da planta e células humanas das linhagens Raji e P3HR-1 incubadas por 24h e 48hs: redução do crescimento e viabilidade celular. Nenhuma aparente aberração cromossômica foi induzida durante o tratamento. Administração de extrato da casca da planta induz fragmentação apoptótica de DNA (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
29	<i>Pygeum africanum</i>	Adm.i.g. extrato lipofílico da casca do tronco dose única (1 a 6g/kg a camundongos e 1 a 8g/kg a ratos) não apresentou reação adversa ou morte (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b)	Adm.i.g. extrato lipofílico da casca do tronco em doses repetitivas (60mg/kg a camundongos e 1 a 600mg/kg a ratos) diariamente por 11 meses, não apresentou reação adversa (OMS, 2002b)	Nenhum efeito mutagênico ou clastogênico foi observado em testes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (s.d.) (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b)	Adm. extrato lipofílico do córtex a ratos e coelhos machos em doses maiores que 80mg/kg não apresentou efeito na fertilidade dos animais (OMS, 2002b)
30	<i>Rosmarinus officinalis</i>	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	O extrato das folhas é anti-mutagênico em ratos (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)
31	<i>Salix alba</i>	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Adm.i.g. extrato etanólico da casca a camundongos (machos e fêmeas) DL ₅₀ : 28 a 42ml/kg (OMS, 2009)	Adm.i.g. extrato etanólico da casca a ratos na dose 1,6ml/kg por 13 semanas: não apresentou efeito nas funções renais, nos parâmetros hematológicos, função hepática ou níveis de colesterol, e parâmetros histológicos (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Adm.v.o. extrato etanólico da casca a ratas e coelhas não desregulou o estro ou inibiu a ovulação ou fertilidade. Em ratas e coelhas prenhas não foi teratogênico e nem embriotóxico (OMS, 2009)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
32	<i>Senna alexandrina</i>	0 (ABC, 1999; 2000)	0 (ABC, 1999; 2000)	0 (ABC, 1999; 2000)	Extrato da planta (s.d.) é mutagênico em testes <i>in vitro</i> , porém <i>in vivo</i> não (ABC, 1999; 2000)	Frações isoladas do extrato (s.d.) aparentemente não causam tumores em ratos (ABC, 1999; 2000)	0 (ABC, 1999; 2000)
33	<i>Tanacetum parthenium</i>	Adm.i.g. de droga vegetal (folhas) em pó ratos não causou perda de apetite ou de peso (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b)	0 (OMS, 2002b)
34	<i>Uncaria tomentosa</i>	0 (OMS, 2007 a)	Adm.v.o. extrato aquoso da casca do caule a ratos: DL ₅₀ : maior que 8g/kg (OMS, 2007 a)	Adm.v.o. extrato aquoso da casca do caule (10 a 80mg/kg) a ratos por 8 semanas ou 160mg/kg por 4 semanas: nenhum sintoma de toxicidade (OMS, 2007 a)	0 (OMS, 2007 a)	0 (OMS, 2007 a)	0 (OMS, 2007 a)
35	<i>Vaccinium myrtillus</i>	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Não foi observado efeito teratogênico em animais tratados com doses de 3 a 5 vezes maiores que a dose utilizada em humanos (s.d.) (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)

Quadro 21. Dados toxicológicos pré-clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (conclusão).

Nº	Planta Medicinal	TDU	DL ₅₀	TDR	MT/GT	CG	TR
36	<i>Vitex agnus-castus</i>	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Adm.i.g. ou adm.i.p.extrato etanólico dos frutos a ratos e camundongos DL ₅₀ menor que 2g/kg (OMS, 2009)	Adm.x. (s.d.) 40mg/kg por 26 semanas ou Adm x. (s.d.) 50mg/kg por 28 dias, sem efeitos tóxicos observados (OMS, 2009)	0 (OMS, 2009; ABC, 1999; 2000)	Extrato (s.d.): sem feitos genotóxicos nos ensaios: mutação da timidina cinase em células de mamíferos, nos testes de reparação de DNA em ratos e nos ensaio de micronúcleo em células de medula óssea de camundongos (OMS, 2009)	Adm.i.g. extrato etanólico dos frutos (dose 80 vezes maior que a recomendada para humanos) ratos machos e fêmeas não apresentou efeito na fertilidade, comportamento, gravidez e lactação. Adm.i.g. extrato etanólico em ratas e coelhas: não foi teratogênico e não afetou saúde da mãe. Adm.v.o. extrato ratas lactantes: redução do consumo de leite e grande mortalidade (OMS, 2009)
37	<i>Zingiber officinale</i>	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	É controversia. O extrato aquoso dos rizomas foi mutagênico no teste de <i>Salmonella/microsoma</i> para a linhagem TA 100, mas não foi para a linhagem TA98 (ABC, 2000; OMS, 1999)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)	0 (OMS, 1999; ABC, 1999; 2000)

Legenda: 0 = existe a informação sobre a espécie, porém não há dados sobre o teste toxicológico pesquisado; s.d. = sem descrição ; Adm. i.p.= administrado via intraperitoneal; Adm. i.g. = administrado via intragástrica; adm. v.o = administrado via oral ; adm.s.b. = administração via subcutânea; adm.e.v.= administrado via endovenosa; adm g.v.: gavagem; adm x. : não descreve via de administração; TDU: Teste de toxicidade de dose única; DL₅₀: dose letal para 50% da amostra; TDR: teste de toxicidade de doses repetitivas; MT: teste de mutagênese; GT: testes de genotoxicidade; CG: teste de carcinogenicidade; TR: teste de toxicidade reprodutiva.

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais.

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
1	<i>Achillea millefolium</i>	<u>Dispepsia:</u> Adm.o. extrato etanólico (70%) das flores aumentou a secreção de suco gástrico em voluntários saudáveis em 178%. Reações de hipersensibilidade na pele ou mucosa foram observadas em alguns estudos clínicos (OMS, 2009).
2	<i>Aesculus hippocastanum</i>	<p><u>Insuficiência venosa crônica:</u> Adm.v.o. extrato das sementes padronizado (50mg de escina) 1200mg a 20 pac. com insuficiência venosa crônica duração do tratamento (s.d.): redução da filtração capilar em 22%. Adm.v.o. extrato das sementes padronizado (20mg escina) 6390mg/2 vezes ao dia/6 semanas 30 pac. insuficiência venosa crônica e 30 placebo (s.d.) : redução do edema nos tornozelos (ABC, 1999).</p> <p>Adm.v.o. extrato das sementes 600 mg (150 mg escina) 96 pac. insuficiência venosa crônica/ 2 períodos de 20 dias: melhora sintomática dos pac. tratados (estudo metodologicamente pobre e sem análise estatística). Adm.v.o. extrato (s.d.) padronizado (75 mg escina) 369-412 mg/2 vezes ao dia/6 semanas: redução do volume das pernas. Adm.v.o. extrato extrato (s.d.) padronizado (50 mg escina) 300mg/2 vezes ao dia/12 semanas e pac. tratados com meia de compressão ou pac. tratados placebo (s.d.): redução dos volumes das pernas semelhante nos grupos tratado com meias de compressão e extrato. Adm. v.o. extrato (s.d.) padronizado (75 mg escina) 360-412mg/2 vezes ao dia/ (s.d.) ou oxerutina (beta hidroetil-rutinosideo) (1000mg 2 vezes/dia) a 40 pac. com insuficiência venosa crônica e edema venoso periférico: redução do edema em ambos os grupos. Adm.v.o. extrato (s.d.) padronizado (100 mg escina) 600mg ou 1000mg oxerutina / 12 semanas ou 100mg oxerutina/4 semanas seguido de 500mg oxerutina por 12 semanas a 137 pac. menopausa com insuficiência venosa crônica: grupo tratado com oxerutina (1000mg) maior redução no volume das pernas. Adm.v.o. extrato das sementes (s.d.) padronizado (50 mg escina) 300mg ou placebo (s.d.)/2 vezes ao dia/2 semanas: extrato foi superior ao placebo na redução do edema nas pernas. Adm.v.o. extrato das sementes (s.d.) padronizado (100mg escina) 600mg/dose única ou placebo (s.d.) a 12 voluntários saudáveis: redução da capacidade vascular e do coeficiente de filtração no grupo tratado com extrato. Adm. extrato das sementes (s.d.) padronizado (s.d.) 1800mg/dose única 30 pac. veias varicosas: aumento do fluxo sanguínea e redução da viscosidade do sangue. Adm.v.o. extrato das sementes (s.d.) padronizado (100 mg escina) 600mg/dose única a 10 voluntários saudáveis em vô de 15 horas: preveniu ou reduziu o edema das pernas. Adm.v.o. extrato das sementes (s.d.) padronizado (75 mg escina) (s.d.) 2 vezes/dia/4 a 10 semanas a 5000 pac. insuficiência venosa crônica: redução da dor e edema nas pernas. Adm.v.o. extrato das sementes (s.d.) padronizado (50 mg escina) (s.d.) 2 vezes/dia/(s.d.) a 4000 pac. insuficiência venosa crônica: melhora nos sintomas em 85% dos pac. tratados (OMS, 2002).</p> <p><u>Contusões:</u> Adm.t.o. gel (s.d.) contendo escina a 2% ou placebo (s.d.) 70 voluntários saudáveis:redução do hematoma (OMS, 2002)</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continua).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
3	<i>Allium sativum</i>	<p>Grupo de estudos clínicos adm.v.o. tabletes de alho em pó/dia/3 semanas a 6 meses: diminuição das taxas de colesterol total em 10,3% na média em 427 pacientes tratados. Dois estudos de meta análise: adm.v.o. 600 a 900mg/dia tabletes de alho em pó/1 mês a 3 meses diminuição das taxas de colesterol total de 9% para 12% e a diminuição das taxas de triglicédeos de 8% para 27%. Seis ensaios clínicos: 952 pac. adm.v.o. tabletes de alho em pó: diminuição das taxas de colesterol total em 12%. Ensaio clínico 98 pac. com taxa de colesterol e triglicédeos maiores que 250mg/dl adm.v.o. 900mg de tabletes de alho em pó ou 600mg de benzafibrato (m.d.c.a) diminuição das taxas de colesterol total e diminuição das taxas de triglicédeos estatisticamente semelhantes nos dois tratamentos. Ensaio clínico 24 pac. adm.v.o. tabletes de alho em pó após refeição rica em gordura/6 semanas o aumento dos taxa de triglicédeos no plasma foi reduzido em 35%. Ensaio clínico 261 pac. com taxa de colesterol e triglicédeos maiores que 200mg/dl adm.v.o. 800mg/dia/16 semanas tabletes de alho em pó: diminuição das taxas de colesterol total em 12% e diminuição das taxas de triglicédeos em 17%. Ensaio clínico 42 pac. com taxa de colesterol e triglicédeos maiores que 220mg/dl adm.v.o. 900mg/dia tabletes de alho em pó/12 semanas diminuição das taxas de colesterol total. Cinco ensaios clínicos pac. com taxa de colesterol e triglicédeos maiores que 200mg/dl adm.v.o. de meio dente a um dente de alho por dia diminuição das taxas de colesterol total em 9%. Ensaio clínico 152 pac. com algum fator de risco para doença cardiovascular adm.v.o. 900mg tabletes de alho em pó/4 anos: redução do volume da placa arterial em 2,6% (O estudo sugere que o alho parece ter efeito preventivo, mas também efeito curativo na terapia da aterosclerose.). Ensaio clínico 48 pac. adm.v.o. 600mg/dia/18 semanas diminuição das taxas de colesterol total e diminuição das taxas de triglicédeos e diminuição da pressão sistólica e diastólica. Ensaio clínico 47 pac. com hipertensão adm.v.o. 600mg/dia/12 semanas diminuição da pressão sistólica e diastólica de 171/102mmHg para 155/91mmHg. Ensaio clínico 60 pac. agregação plaquetária espontânea adm.v.o. 800mg/dia/4 semanas diminuição na taxa de agregação plaquetária espontânea em 56,3% (ABC, 2000).</p> <p><u>Carminativo:</u> Adm.v.o. comprimidos contendo preparação da droga vegetal (s.d.) 100mg/dia/(s.d.) a 29 pac. (s.d.): redução da flatulência, inchaço, cólica e náusea.</p> <p><u>Anti-hipercolesterolemico:</u> adm.v.o. óleo essencial extraído com éter (0,1mg/kg/dia = 2 g de droga vegetal) ou placebo (s.d.) a 432 pac. com hipercolesterolemia : menor numero de ataques cardíacos e mortes no grupo tratado.</p> <p><u>Efeito na agregação plaquetária:</u> Adm.v.o. bulbo em pó (900mg /dia/14 dias) ou placebo a 12 voluntários saudáveis: aumento da atividade do fator ativador de plasminogênio maior no grupo tratado. Adm.v.o. bulbo em pó (800mg /dia/4 semanas) ou placebo a 60 pac. com risco isquêmico aumentado: redução da porcentagem de plaquetas agregadas circulantes no grupo tratado.</p> <p><u>Efeito na glicose sanguínea:</u> Adm.v.o. bulbo em pó (800mg /dia/14 dias) ou placebo a 120 pac. (s.d.): redução da glicose sanguínea em 11,6% (OMS, 1999).</p>
4	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	<p><u>Anti-bacteriana:</u> Adm.v.o. infusão das folhas (s.d.) contendo arbutina (800mg) a voluntários saudáveis apresentou forte atividade antibacteriana (s.d.), mensurada em amostras de urina após o ajuste do pH da urina para 8,0 (OMS, 2002).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
5	<i>Boswellia serrata</i>	Farmacologia clínica: ensaio clínico 37 pac. com artrite reumatóide tratados 12 semanas com extrato e placebo sem diferenças significativas entre os grupos testados. Outro ensaio clínico 30 pac. com osteoartrite no joelho tratados com extrato e placebo demonstrou melhora significativa dos sintomas da doença. Ensaio clínico 40 pac. com asma brônquica tratados com extrato e lactose demonstrou melhora significativa dos sintomas da doença em 70% dos pacientes tratados. Ensaio clínico 102 pac. com doença de Crohn tratados com o extrato, concluiu que o extrato da planta foi tão efetivo quanto a mesalazina no tratamento da doença. Adm.v.o. resina da goma da planta (300mg) 3 vezes/dia/6semanas para 20 pac. colite crônica e 10 pac. receberam sulfasalazina (1g/3vezes/dia/6 semanas) como controle: dos 20 pac tratados, 18 reportaram melhora em um ou mais parâmetros avaliados, e no controle 4 melhoraram. Toxicologia clínica: efeitos adversos gastrointestinais foram reportados em alguns ensaios clínicos (OMS, 1999)
6	<i>Centella asiatica</i>	O extrato da planta em 1% na pomada e 2% no pó acelerou a cicatrização de feridas. Ensaio clínico. 20 pac. com feridas tratadas com preparação galênica contendo 89,5% de extrato da planta demonstrou a cura das feridas em 64% das lesões e a melhora de 16% das lesões após o tratamento. Adm.t.o. extrato em queimaduras de segundo e terceiro graus promoveu a cura e preveniu o encolhimento e o inchaço causados pela infecção e também inibiu a formação de cicatriz hipertrófica. Em outro ensaio clínico. 22 pac. com úlceras crônicas e infectadas na pele foram tratados com creme contendo 1% de extrato da planta. Após 3 semanas, 17 pacientes estavam curados e o restante apresentou regressão no tamanho das úlceras. Um ensaio clínico adm.t.o. pomada contendo a planta (s.d.) no tratamento de lesões de lepra em 90 pac., demonstrou melhora em ambos os casos. Outros 55 pac. com úlcera péptica ou duodenal foram tratados com extrato da planta (60mg/pessoa), em 93% dos casos foi observado melhora significativa e em 73% dos casos a úlcera foi curada. Adm.x. extrato da planta (s.d.) em pac.com insuficiência venosa, distensão venosa e edema melhoram significativa comparado ao controle (s.d.) (OMS, 1999).

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
7	<i>Cimicifuga racemosa</i>	<p>Ensaio clínico envolvendo o med.fitoterápico industrializado Remifemin® (cada tablete contém 40 mg de extrato padronizados para 1mg de triterpeno (27-deoxiacteina). Adm.v.o. Remifemin® líquido (40gotas 2 vezes/dia) 36 mulheres contraindicadas para terapia de reposição hormonal por 12 semanas: melhora sintomas do climatério, sem feitos colaterais. Adm.v.o. Remifemin®líquido(40gotas 2 vezes/dia) 50 mulheres complicações na menopausa, por 12 semanas: melhora sintomas do climatério (Sem efeitos adversos graves, somente distúrbios gastrointestinais em 4 pacientes.) Adm.v.o. Remifemin®(40gotas/2vezes/dia) ou c.h.e.(0,625mg/dia) ou diazepam (2mg/dia)60 mulheres por 3 meses: redução sintomas do climatério (Autor concluiu que o Remifemin® demonstrou ser superior no tratamento dos sintomas da menopausa, especialmente quando são considerados a segurança e os efeitos adversos.). Adm.v.o. Remifemin® (8mg extrato/dia (2 tabletes/2 vezes/dia) ou c.h.e.(0,625mg/dia) para 30 mulheres, ou placebo para 20 pacientes:redução dos sintomas do climatério e melhora na mucosa vaginal. Adm.v.o. estriol (1mg/dia), c.h.e.(1,25mg/dia), estrógeno-gestageno (Trisequens, 1 tablete/dia), ou Remifemin®(8mg/dia) para 60 mulheres(40 anos), hysterectomizadas e com um ovário: redução sintomas do climatério ,e sem alterações hormonais. Adm.v.o. Remifemin® (8mg/dia) 55 mulheres, e adm.v.o. placebo outras 55 mulheres por 8 semanas: redução s.cl., redução níveis de LH, e sem alterações no FSH. Adm.v.o. Remifemin®(40gotas/2vezes/dia) 629 mulheres (destas, 204 previamente tratadas com hormônios, 35 com psicotrópicos, 11 com ambos, 367 nunca foram tratadas e 12 medicações não avaliadas): redução sintomas do climatério (De acordo com a publicação, existem evidências suportadas por dados clínicos para o uso de preparações da planta no tratamento de distúrbios pré-menstruais e da menopausa (s.d.) (ABC, 2000).</p> <p>Ensaio clínico adm. v.o. extrato etanólico de rizomas da planta (8mg/dia) 110 mulheres, sintomas do climatério durante 2 meses: redução significativa de LH, mas não de FSH. Adm.v.o. extrato rizomas (8mg/dia) ou conjugado de hormônios estrógenos (0,625mg/dia) ou placebo 80 mulheres (48 e 58 anos) durante 12 semanas: maior redução dos sintomas do climatério nas mulheres tratadas com o extrato dos rizomas comparado aos outros grupos. Adm.v.o.extrato isopropílico dos rizomas da planta (8mg), estriol (1mg) conjugado de hormônios estrógenos (1,25mg) ou combinação estrógeno-progesterona todo dia 60 mulheres(40 anos), hysterectomizadas e com um ovário: diminuição dos sintomas do climatério, mas sem diminuição de LH e FSH. Adm.v.o. extrato dos rizomas (40gotas/2vezes/dia) ou conjugado de hormônios estrógenos (0,625mg/dia) ou diazepam (2mg/dia) 60 mulheres(45 a 60 anos): redução dos sintomas do climatério no grupo extrato e no grupo conjugado de hormônios estrógenos: redução da atrofia epitélio vaginal. Adm.v.o.extrato dos rizomas 82 mulheres sintomas do climatério : 31 redução dos sintomas do climatério, 10 sem redução,4 placebo com redução e 37 sem alterações. Adm.vo, extrato isopropílico dos rizomas (40mg ou 127mg/dia) 152 mulheres sintomas do climatério por 6 meses: redução dos sintomas do climatério e sem alterações hormonais.Revisão de 8 ensaios clínicos concluiu que a terapia com extrato dos rizomas é segura e eficaz na redução dos sintomas do climatério para pacientes os quais a terapia com hormônios é contra-indicada (OMS, 2002).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
8	<i>Crataegus oxyacantha</i>	Adm.v.o. extrato das flores e folhas (WS1442) 160mg/dia 30 pacientes por 8 semanas: melhora na pressão sanguínea nas condições cardíacas e sem efeitos adversos. Estudos clínicos envolvendo pacientes com falência congestiva cardíaca adm.v.o. extrato das flores e folhas (160 a 900mg/dia): melhora na função cardíaca e na tolerância ao exercício. Adm.v.o. extrato 136 pacientes com insuficiência cardíaca : melhora na função cardíaca e outros sintomas da doença (De acordo com o estudo o med. fitoterápico possui boa tolerabilidade e pode ser considerado de baixo risco). Adm.v.o. 600mg/dia de extrato (LI132) 78 pacientes com insuficiência cardíaca : redução da pressão sanguínea e redução das taxas cardíacas no exercício Adm.v.o. 900mg/dia extrato (s.d.) ou captopril 37,5mg/dia 132 pacientes insuficiência cardíaca : melhora nos sintomas da doença nos dois grupos igualmente. Adm.v.o. 900mg/dia extrato das flores e folhas a 1476 pacientes insuficiência cardíaca 4 a 8 semanas: melhora nos sintomas da doença; Adm.v.o. 180mg extrato de flores, folhas e frutos. 60 pacientes angina 3 semanas: melhora no fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco. Adm.v.o. extrato de flores, folhas e frutos. 36 pacientes insuficiência cardíaca : melhora nos sintomas da doença e no sono (ABC, 2000).
9	<i>Curcuma longa</i>	Adm.v.o. 500mg pó da droga vegetal (s.d.) (4 vezes /dia) por 7 dias 116 pacientes com dispepsia ácida, dispepsia flatulenta ou dispepsia atônica: melhora nos sintomas da doença. (OMS, 1999; ABC, 2000). Adm.v.o. 1,5g extrato/dia por 30 dias 16 fumantes: redução da secreção urinária de mutagenos. Adm.t.o pasta 814 pacientes com sarna: melhora nos sintomas da doença (ABC, 2000).
10	<i>Cynara scolymus</i>	<u>Efeito colerético:</u> injeção intraduodenal 1,92g extrato aquoso/dia 10 pac. distúrbio metabólico e 10 pac. placebos: aumento secreção biliar (ABC, 2000; OMS, 2009) Adm.v.o. extrato 417 pac. distúrbio metabólico 4 a 6 semanas: melhora nos sintomas da doença. (ABC, 2000). <u>Efeito antidispeptico:</u> Adm.v.o. extrato aquoso das folhas (4 a 6 cápsulas por dia (cada cápsula contém 320mg de extrato) por 46,5 dias 553 pac. com dispepsia: melhora nos sintomas da doença e em 302 pac. o colesterol total diminuiu. Adm.v.o. mesmo extrato estudo anterior (3 a 6 cápsulas/dia) (Mesma cápsula que o estudo anterior) por 6 meses: melhora nos sintomas da doença e nenhuma reação adversa foi reportada. Adm.v.o. extrato planta (s.d.) (2 cápsulas de 320 mg de extrato/ dia) 247 pac. 6 semanas dispepsia: diminuição das taxas de colesterol total. <u>Atividade anti-hipercolesterolemica:</u> Adm.v.o. extrato planta (s.d.) (640mg(3 vezes/dia) 12 semanas 44 pac. saudáveis: não apresentou diminuição das taxas de colesterol total . Adm.v.o. extrato aquoso (s.d.) (1,8g/dia) 6 semanas 143 pac. com hipercolesterolemia : diminuição das taxas de colesterol total (OMS, 2009). <u>Síndrome do intestino irritável:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) 279 pac. síndrome do intestino irritável por 6 semanas: melhora nos sintomas da doença (Estudos farmacocinéticos de dois extratos padronizados foram desenvolvidos) (OMS, 2009).

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
11	<i>Echinacea purpurea</i>	Revisão sistemática de 26 ensaios clínicos (19 estudando o efeito profilático e curativo de tratamentos de infecções, 4 estudando a redução dos efeitos adversos da radioterapia e 3 investigando a modulação da resposta imune): preparações da planta são eficazes imunomoduladores, mas as formas de administrações as respectivas dosagens devem ser melhor avaliadas antes de qualquer recomendação de uso (ABC, 2000; OMS, 1999). Adm.v.o. suco (8ml/dia) 8 semanas 108 pac. infecção urinária crônica : melhora nos sintomas da doença. Adm.v.o. suco 120 pac. tosse: melhora nos sintomas da doença. Outros estudos clínicos foram executados utilizando outra parte da planta, a raiz, que de acordo com a Comissão E, são estudos que ainda não suportam a recomendação de uso terapêutico. Os erros de identificação botânica e o uso de diferentes partes da planta podem trazer riscos ao usuário. (ABC, 1999; 2000). Estudo clínico 4598 pacientes (feridas, eczemas, cortes, herpes, e ulcera varicosa nas pernas) adm.t.o. pomada por 7,1 a 15,5 dias: 85% dos pacientes melhoraram (OMS, 1999).
12	<i>Eucalyptus globulus</i>	<u>Atividade descongestionante nasal:</u> Ensaio clínico simples-cedo e paralelo adm. óleo essencial vaporizado (ou cânfora, mentol ou vapor) 234 pac. com infecções agudas do trato respiratório: óleo foi mais eficiente em reduzir congestão nasal. Outro ensaio clínico adm. óleo essencial e vaselina a NX pacientes gripe comum: sem diferenças entre os grupos <u>Atividade analgésica:</u> somente um estudo clínico envolvendo mistura (eucalipto e hortelã) (OMS, 2002).

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
13	<i>Ginkgo biloba</i>	<p><u>Insuficiência cerebral:</u> Estudos clínicos demonstram que doses diárias de 120 a 240mg de extrato a pac. com insuf. cerebral pode melhorar os sintomas associados. Revisão sistemática de 20 estudos clínicos concluiu que muitos pac. idosos podem se beneficiar com o tratamento utilizando extratos de Ginkgo biloba. Meta-análise envolvendo 50 estudos clínicos, somente 4 estudos foram incluídos de acordo com o critério de avaliação (outros não tinham diagnóstico claro da doença). Nestes estudos, pac. com doença de Alzheimer adm.v.o. extrato 120mg a 240mg por 3 a seis meses, demonstrou melhora pequena, mas significativa, nos sintomas de demência e nas funções cognitivas, sem efeitos adversos. Três estudos clínicos adm.v.o. extrato 240mg/dia por 1 mês pac. sintomas dos estágios iniciais de doença de Alzheimer : melhora na memória e na atenção e sem efeitos adversos. Estudo clinico adm.v.o. extrato 240mg/dia por 24 semanas pac. sintomas dos estágios iniciais de doença de Alzheimer (79 receberam o tratamento, e grupo placebo foi de 77 pac.): melhora significativa nos sintomas da doença. Estudo clinico adm.v.o. extrato 120mg/dia por 52 semanas pac. com demência leve a moderada (97 receberam o tratamento, e 105 pac. grupo placebo): melhora significativa nos sintomas da doença e redução da progressão da doença. Revisão sistemática de 44 estudos clínicos (25 estudos com ginkgo, 9 com nimodipina, e 10 com tacrina). Tacrina e nimodipina são drogas ativadoras da cognição. Demonstrou que os efeitos adversos dos estudos com ginkgo foram menos severos e afirma a eficácia do produto no tratamento de distúrbios cognitivos (ABC, 2000). Revisão sistemática de 40 estudos clínicos usando adm.v.o. extrato a pac. com insuficiência cerebral: somente 8 foram bem desenvolvidos, e reportaram melhora nos sintomas da doença. Estudo de meta-análise envolvendo 11 estudos usando adm.v.o. extrato a pac. com insuficiência cerebral: somente 8 foram bem desenvolvidos: melhora nos sintomas da doença (OMS, 1999).</p> <p><u>Doença arterial oclusiva periférica:</u> Estudo clínicos adm.v.o. extrato 120mg/dia por 24 semanas pac. doença arterial oclusiva periférica : melhora na distância de caminhada sem dor. Estudo clinico adm.v.o. extrato 80mg/dia 40 pac. doença arterial oclusiva periférica 24 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença. Análise de 12 ensaios clínicos (5 com ginkgo e 7 com pentoxifilina (droga mais prescrita para tratamento de doença arterial oclusiva periférica): melhora na distancia de caminhada livre de dor em 47% nos ensaios com ginkgo e 57% nos ensaios com pentoxifilina. Estudo de meta-análise envolvendo 5 estudos clínicos concluiu que adm.v.o. extrato pac. doença arterial oclusiva periférica possui um efeito terapêutico altamente significativo (ABC, 2000). Adm.v.o. extrato 60 pac. com doença arterial oclusiva periférica por 24 semanas: melhora na distância de caminhada. De 15 ensaios clínicos avaliados, somente 2 apresentaram qualidade aceitável: os seus resultados foram positivos, demonstrando a melhora na distância de caminhada e da dor em pac. tratados com extrato adm.v.o. 8 semanas. Estudo de meta-análise envolvendo 5 estudos clínicos concluiu que adm.v.o. extrato pac. doença arterial oclusiva periférica possui um efeito terapêutico altamente significativo (OMS, 1999).</p> <p><u>Tontura e vertigem:</u> Estudo clinico adm.v.o. extrato 44mg tabletes/3vezes ao dia 99 pac. tontura por 12 semanas: melhora no volume do som. Estudo clinico adm. v.o. extrato 160mg/dia 44 homens saudáveis alpinistas que já haviam tido a doença de altitude (dor de cabeça, respiração curta, náusea, vomito, e problemas circulatórios relacionados ao frio) por 8 dias: o grupo tratado: melhora nos sintomas cerebrais e nos problemas circulatórios (ABC, 2000). adm.v.o. extrato 68 pac. síndrome vertiginosa por 4 a 12 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença. Três estudos clínicos encontraram resultados positivos no tratamento com extrato adm.v.o. pac. com tontura e outros 3 estudos (sem placebo) reportaram efeito negativo sobre este sintoma (OMS, 1999).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
14	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Adm.v.o. extrato (15ml, 4 vezes/dia) 100 pac. ulcera péptica por 6 semanas:efeito positivo em 90% dos casos.Em outro ensaio igual ao anterior, no entanto, adm.v.o. pó (2,5 a 5g, 3 vezes/dia) foi mais eficaz que o anterior. Estudos clínicos com a glycyrrizina sendo administrada a pac. HIV positivos demonstram o papel da substância isolada de raiz de alcaçuz na melhora dos sintomas da doença (ABC, 2000). Adm.v.o. raiz da planta 15 pac. ulcera péptica: melhora os sintomas da doença em 75% dos casos. Adm.v.o. extrato de alcaçuz sem glycyrrizina 169 pac., ulcera duodenal crônica: não eficaz (Glycyrrizina parece estar relacionada a atividade antiulcera) (OMS, 1999).
15	<i>Hamamelis virginiana</i>	<p><u>Queixa anorectal:</u> adm.t.o. pomada retal ou creme com subgalato de bismuto ou anestésico tópico 90 pacientes com hemorróida (21 dias): todos os tratamentos: melhora significativa nos sintomas da doença. Estudos clínicos sem controle envolvendo pacientes com hemorróidas foram desenvolvidos e sugeriram a ação eficaz do extrato no tratamento dos sintomas da doença (OMS, 2002).</p> <p><u>Atividade antiinflamatória:</u> adm.t.o. loção contendo extrato de hamamelis ou 2 loções sem extrato 30 pac.após exposição a luz ultravioleta: loção com extrato reduziu o eritema de forma mais eficaz do que as outras loções. Adm.t.o. destilado da planta ou creme com hidrocortisona a 48 pac. após exposição a luz ultravioleta: o destilado reduziu o eritema, entretanto o creme com hidrocortisona foi mais eficaz (OMS, 2002).Adm.t.o. loção contendo extrato de hamamelis ou 2 loções sem extrato 30 pac.após exposição a luz ultravioleta: loção com extrato reduziu o eritema de forma mais eficaz do que as outras loções (ABC, 2000).</p> <p><u>Atividade vasoconstritora:</u> adm. extrato aquoso (não cita a via de adm.) 30 voluntários sadios: redução da temperatura da pele. Adm.t.o. pomada de destilado aquoso 22 voluntários sadios e 5 pac. com dermatoses: redução da temperatura da pele.</p> <p><u>Eczema:</u> adm.t.o. creme com destilado da planta, creme com hidrocortisona ou creme sem droga a 72 pac. com eczema atopico1 semana : todos tratamentos: melhora significativa nos sintomas da doença (o creme com o derivado da planta não foi mais eficaz do que o placebo). Adm.t.o. pomada da planta (2 tipos que diferem somente na base da pomada) 36 pac. eczema endógeno (39 dias) e 8 pac. eczema degenerativo toxico (28 dias): melhora os sintomas da doença de ambos tratamentos. Adm.t.o. pomada com extrato da planta ou bufexamaco 22 pac. eczema endógeno 3 vezes/dia por 17 dias: melhora significativa nos sintomas da doença de ambos tratamentos sem diferenças significantes entre eles. Adm.t.o. creme de extrato da planta 37 pac. 2 vezes/dia por 2 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença de 24 pacientes tratados (OMS, 2002). Adm.t.o. creme com destilado da planta, creme com hidrocortisona ou creme sem droga a 72 pac. com eczema atopico1 semana : todos tratamentos: melhora significativa nos sintomas da doença (o creme com o derivado da planta não foi mais eficaz do que o placebo) (ABC, 2000).</p> <p><u>Atividade analgésica:</u> Adm.t.o. creme planta ou creme com hidrocortisona e anestésico local ou cubos de gelo 266 pac. episiotomia: melhora os sintomas da doença nos três tratamentos (OMS, 2002).</p> <p><u>Atividade antiviral:</u> adm.t.o. pomada extrato casca planta 34 pac. herpes labial 48 horas de sintomatologia por 8 dias: redução da área inflamada significativamente quando comparado com o placebo (OMS, 2002).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
16	<i>Harpagophytum procumbens</i>	<p><u>Atividade anti-inflamatória e analgésica:</u> adm.v.o. 480ng (conforme descrito) extrato etanólico da raiz ou placebo 46 pac. osteoartrite 2 vezes ao dia por 20 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.v.o. 6 cápsulas (435mg de pó (Raiz) ou 100mg de diacereína/dia 122 pac. osteoartrite por 4 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença em ambos grupos. Adm.v.o. extrato hidroalcoólico da raiz 1200mg (1,5% glicosídeos iridoídeos) ou placebo 50 pac. artrose/dia por 3 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença grupo tratado. Adm.v.o. extrato hidroalcoólico da raiz 600mg ou 1200mg ou placebo 197 pac. dor crônica na coluna/dia por 4 semanas: sem diferenças entre os grupos. Adm.v.o. 2 tabletes de extrato etanólico da raiz 400mg (6g de droga vegetal e 50mg de harpagosídeo) ou placebo 118 pac. dor crônica coluna 3 vezes ao dia/4 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.v.o. 480mg extrato etanólico da raiz ou placebo 65 pac. dor muscular 2 vezes ao dia/4 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.v.o. raiz em pó (2000mg/3% de iridoídeos NX voluntários sadios /dia por 21 dias sem efeito (OMS, 2007).</p>
17	<i>Hypericum perforatum</i>	<p><u>Depressão:</u> Meta análise de 28 ensaios clínicos: 12 ensaios: adm.v.o. extrato etanólico (s.d.) 950 pacientes com depressão e 16 ensaios: adm.v.o. extrato metanólico (s.d.) 1170 pacientes com depressão = o tratamento com os extratos foi significativamente superior ao placebo e tão eficaz quanto os antidepressivos padrões (maprotilina e imipramina), e os efeitos adversos foram menores do que os efeitos adversos dos antidepressivos padrões. Revisão sistemática de 18 ensaios clínicos adm.v.o. extratos etanólico ou metanólico (s.d.) a pacientes com depressão: tratamento com os extratos foi significativamente superior ao placebo e tão eficaz quanto os antidepressivos padrões (maprotilina e imipramina). Revisão sistemática de 12 ensaios clínicos adm.v.o. extrato (s.d.) (900mg/dia – 0,9mg hipericina) ou maprotilina 75mg ou amitriptilina 30mg por 4 a 8 semanas pac. depressão leve a moderada = o extrato apresentou atividade antidepressiva, entretanto futuros estudos de longa duração e com doses mais elevados dos antidepressivos padrões devem ser conduzidos. Ensaio clínico adm.v.o. extrato (s.d.) 900mg/dia ou amitriptilina 75mg/dia 156 pac. depressão 6 semanas = melhora significativa nos sintomas da doença em ambos tratamentos. Ensaio clínico adm.v.o. extrato 1800mg (0,3% hipericina) ou 150mg imipramina 209 pac. depressão 6 semanas = sem diferenças estatísticas entre os dois tratamentos, entretanto no subgrupo de pac. com depressão moderada o tratamento com extrato foi mais efetivo. Ensaio clínico adm.v.o. extrato (s.d.) 500mg/dia ou placebo 151 pac. depressão leve a moderada 6 semanas = melhora nos sintomas da doença. Ensaio clínico adm.v.o. extrato (s.d.) (900mg/dia) 1 contendo 0,5% de hiperforina ou extrato 2 contendo 5% de hiperforina ou placebo 147 pac. depressão leve a moderada 42 dias = grupo tratado com extrato com maior conteúdo de hiperforina apresentou maior melhora nos sintomas da doença (OMS, 2002). De 1979 a 1992: 30 estudos clínicos: adm.v.o. extrato (s.d.) 900mg (0,3% de hipericina) a milhares de pacientes em estado de depressão por 28 a 42 dias: melhora nos sintomas da doença. Após 1992: pelo menos 15 ensaios clínicos adm.v.o. extrato metanólico (s.d.) e 12 ensaios adm.v.o. extrato etanólico (s.d.) pac. depressão: melhora nos sintomas da doença. Adm.v.o. extrato (s.d.) 0,5% de hiperforina ou extrato 5% de hiperforina a 142 pac. depressão moderada: o extrato com 5% de hipericina foi estatisticamente mais eficaz na melhora dos sintomas da doença do que o com 0,5%, indicando que a hiperforina apresenta ação antidepressiva (ABC, 2000).</p> <p><u>Sono:</u> Ensaio clínico adm.v.o. extrato (s.d.) 900mg/dia 4 12 pessoas saudáveis 4 semanas = melhora na qualidade do sono com aumento da fase profunda do sono. Ensaio clínico adm.v.o. extrato (s.d.) (900mg/dia) 1 contendo 0,5% de hiperforina ou extrato 2 contendo 5% de hiperforina ou placebo 54 pessoas saudáveis 8 dias = grupo tratado extrato contendo maior conteúdo de hiperforina apresentou um melhor aumento da linha de base do eletroencefalograma do que grupo tratado com menor conteúdo de hiperforina. Outros dois estudos clínicos avaliam os efeitos dos extratos da planta utilizando eletroencefalograma topográfico, demonstrando resultados positivos.</p> <p><u>Desordens sazonais:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) (900mg/dia) com ou sem terapia de luz (2 horas/dia) 22 pacientes com desordem sazonal 4 semanas = melhora nos sintomas da doença, mas nenhuma diferença entre os grupos (OMS, 2002).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
18	<i>Matricaria recutita</i>	Adm.t.o. óleo camomila, ou hidrocortisona (0,25%) ou fluocortina (0,75%) ou bufexamaco (5%) 161 paciente com problemas inflamatórios na pele 3 a 4 semanas = melhora estatisticamente significativa nos sintomas da doença e camomila foi tão eficaz quanto a hidrocortisona, e mais eficiente que os outros produtos testados. Adm.v.o. extrato ou placebo 79 crianças (6 meses a 5 anos) diarreia 3 dias = melhora estatisticamente significativa nos sintomas da doença. Adm.t.o. extrato 14 pacientes com tatuagem recente = melhora cicatrização (ABC, 2000).
19	<i>Melissa officinalis</i>	Ensaio clínico não mascarado: adm.t.o. creme contendo extrato da planta 115 pacientes com herpes simplex = redução do tempo de cicatrização das feridas de 10-14 dias para 6 a 8 dias, e também prolongou o tempo de recidiva quando comparado com outros virustáticos (ABC, 2000; OMS, 2002). Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo: adm.t.o. creme estudo clinico anterior 116 pacientes com herpes simplex por 5 dias = redução do tamanho da lesão (OMS, 2002).
20	<i>Mentha x piperita L.</i>	<p><u>Atividade antiespasmódica (Síndrome do Intestino Irritável):</u> Estudo não mascarado: óleo essencial das partes aéreas injectado no canal de biopsia do colonoscópio 20 pac. = facilitou a passagem do instrumento. Adm.v.o. óleo essencial (15 gotas/30ml água) = relaxou o esfíncter do esôfago, reduzindo a diferença de pressão entre estomago e esôfago e permitindo que ocorra o refluxo. Adm.v.o. óleo essencial das partes aéreas (3 cápsulas gelatinosa com revestimento entérico/dia contendo 0,2ml/cada de óleo essencial) ou placebo 18 pac. síndrome do intestino irritável por 3 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença. Adm.v.o. óleo essencial das partes aéreas (1 a 2 cápsulas gelatinosa com revestimento entérico (3 vezes ao dia) contendo 0,2ml/cada de óleo essencial ou placebo 40 pac. síndrome do intestino irritável 14 dias: melhora significativa nos sintomas da doença. Adm.v.o. óleo essencial das partes aéreas (2 cápsulas contendo 0,2ml/cada de óleo essencial (3 vezes ao dia) ou placebo 34 pac. síndrome do intestino irritável 4 semanas: <u>não</u> houve diferenças significativas entre os dois grupos. Adm.v.o. óleo essencial das partes aéreas (1 cápsulas contendo 0,2ml/cada de óleo essencial (3 a 4 vezes ao dia) ou placebo 110 pac. síndrome do intestino irritável 1 mês: 79% do grupo tratado e 43% do grupo placebo relataram melhora na dor abdominal. Estudo meta – análise de 5 ensaios clínicos: somente 3 demonstraram o efeito benéfico do óleo essencial no tratamento de síndrome do intestino irritável quando comparado com o placebo (OMS, 2002).</p> <p><u>Dispepsia:</u> adm.v.o. óleo essencial das partes aéreas mais óleo cominho (1 capsula 3 vezes ao dia) 45 pac. dispepsia : melhora significativa nos sintomas da doença (OMS, 2002). Adm.v.o. óleo essencial das partes aéreas (90mg) mais óleo cominho (50mg) 45 pac. dispepsia 4 semanas : melhora significativa nos sintomas da doença (ABC, 2000).</p> <p><u>Atividade analgésica:</u> adm.t.o. óleo essencial das partes aéreas mais óleo essencial eucalipto (várias combinações) 32 pac. dor de cabeça: não melhorou dor de cabeça. Adm.t.o. óleo essencial das partes aéreas (10% em etanol) ou placebo ou adm.v.o. paracetamol ou placebo 41 pac. dor de cabeça crônica: o óleo foi mais eficaz que o placebo, reduzindo a dor de cabeça em 15 minutos, e também foi tão eficaz quanto o paracetamol (OMS, 2002; ABC, 2000).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
21	<i>Oenothera biennis</i>	<p><u>Eczema atópico</u>: meta análise de 9 estudos clinicos adm.x. óleo essencial das sementes ou placebo 311 pac. eczema atópico : m.s.s.d. óleo essencial das sementes mais efetivo que o placebo. Adm.x. óleo essencial das sementes (6g/dia) ou placebo 39 pac. dermatite crônica nas mãos 16 semanas: sem diferenças significativas entre os grupos. Adm.v.o. óleo essencial das sementes 2 a 4g/dia ou placebo 99 pacientes eczema atópico 12 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença . Adm.v.o. óleo essencial das sementes 430mg ou placebo 37 pac. psoríase: sem diferenças significativas entre os grupos. Adm.x. óleo essencial das sementes 0,5g/kg ou placebo ou 50% placebo+50%oleo 51 crianças dermatite atópica: melhora significativa nos sintomas da doença . Adm.v.o. óleo essencial das sementes 3g/dia ou placebo 12 crianças eczema atópico 4 a 20 semanas: m.s.s.d. Adm.x. óleo óleo essencial das sementes 2 a 4g/dia 58 crianças eczema atópico 16 semanas: aumento dos níveis de ácidos graxos essenciais, e melhora sintomática em ambos grupos sem diferenças significativas.</p> <p><u>Artrite reumatóide</u>: Ensaio clinico adm.x. óleo essencial das sementes (20ml (equivalente a 750 mg de acido gama linoléico))/dia/12 semanas a 20 pac. com artrite reumatóide ou placebo (20ml de azeite de oliva)/dia/12 semanas: sem diferenças entre os grupos na concentracao de prostaglandinas plasmáticas. Adm.v.o. óleo essencial das sementes ou óleo planta+óleo peixe 34 pacientes artrite reumatóide 12 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença</p> <p><u>Síndrome pré-menstrual</u>: adm.v.o. óleo essencial das sementes mulheres síndrome pré-menstrual 8 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença (60% grupo tratado e 40% grupo placebo). Estudos clínicos sem controle foram desenvolvidos apresentando melhora nos sintomas da doença no grupo de mulheres tratadas com o óleo da planta. Revisão sistemática de 7 ensaios clínicos (3 ensaios randomizados): dois destes ensaios não demonstraram efeitos benéficos do óleo essencial das sementes no tratamento de síndrome pré-menstrual.</p> <p><u>Mastalgia</u> (dor nos seios): adm.v.o. óleo essencial das sementes ou placebo 73 mulheres síndrome pré-menstrual (com mastalgia) 3 meses: melhora significativa nos sintomas da doença Adm.v.o. óleo essencial das sementes (8 cápsulas/dia (500mg/cada) ou placebo 42 mulheres síndrome pré-menstrual com mastalgia 12 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença. Estudo clinico de 17 anos adm.v.o. síndrome pré-menstrual (6 cápsulas/dia 500mg/cada) ou bromocriptina (5mg/dia) ou danazol (200mg/dia) 414 pac. síndrome pré-menstrual e mastalgia: grupo tratado com danazol demonstrou melhora nos sintomas da doença e ou os outros dois grupos foram semelhantes em efeito, entretanto, os efeitos adversos relatados foram muito maiores nos grupos do danazol e bromocriptina (30% e 35%, respectivamente) do que no grupo tratado com o óleo (4%).</p> <p><u>Doenças urêmicas da pele</u>: adm.v.o. óleo (2 g/dia) NX pacientes 6 semanas: melhora no prurido da pele nos pacientes tratados.</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
22	<i>Panax ginseng</i>	<p><u>Efeito antifadiga:</u> Os resultados dos estudos clínicos que avaliaram o efeito da planta sobre a fadiga são conflitantes e a maioria dos estudos apresenta pobre metodologia, ausência de controles adequados e utilização de extratos não padronizados. Adm.v.o. (s.d.) 50 homens durante o exercício intenso: melhora na capacidade de trabalho através da melhor utilização do oxigênio. Adm.v.o. 200mg ginseng (s.d.) 2 vezes/dia 43 homens triatletas por dois períodos de 10 semanas de exercícios: no primeiro período não houve mudança, já no segundo período de 10 semanas houve uma prevenção de perda de aptidão física. Adm.v.o. ginseng (s.d.) 1200mg NX enfermeiras turno noturno: melhora na performance geral (OMS, 1999).</p> <p><u>Atividade imunoestimulatória:</u> adm.v.o. 100mg extrato aquoso (s.d.) ou 100mg extrato padronizado (s.d.) ou placebo 60 voluntários sadios a cada 12 horas por 8 semanas: o extrato padronizado estimulou o sistema imune de humanos de maneira mais efetiva do que o extrato aquoso (OMS, 1999).</p> <p><u>Atividade psicomotora:</u> adm.v.o. extrato padronizado (s.d.) (100mg) 2 vezes/dia por 12 semanas 16 voluntários sadios: efeito favorável na atenção, processamento, integração sensorio-motora e tempo de retenção da audição (OMS, 1999).</p> <p><u>Atividade antidiabética:</u> Adm.v.o. 200mg tablete ginseng (raiz) (s.d.)/dia por 8 semanas a 36 pacientes diabetes insulino-dependente: melhora performance física, redução rápida da glicose sanguínea (ABC, 2000; OMS, 1999).</p>
23	<i>Piper methysticum</i>	<p><u>Ansiedade:</u> Adm.x. extrato padronizado (s.d.) 200 a 400mg (30 a 60mg kava-pironas) ou placebo /dia 40 mulheres distúrbios climatério 8 a 12 semanas: melhora significativa dos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.x. extrato padronizado (s.d.) 300mg (210mg kava-pironas)/dia dia 40 mulheres distúrbios climatério 8 a 12 semanas: melhora significativa dos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.x. extrato (s.d.) contendo 70% kava-pironas ou placebo/dia 58 pac. ansiedade, tensão e agitação por 4 semanas: melhora significativa dos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.x. 300mg extrato (s.d.) (70% kava-pironas) ou 15mg oxazepam ou 9mg bromazepam/dia 172 pac. ansiedade, tensão e agitação por 6 semanas: não houve diferenças significativas entre os tratamentos. Adm.x. 300mg extrato (s.d.) (70% kava-pironas) ou placebo/dia 100 pac. ansiedade por 24 semanas: : melhora significativa dos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.x. 300mg extrato (70% kava-pironas) ou placebo/dia 58 pac. ansiedade por 4 semanas: : melhora significativa dos sintomas da doença do grupo tratado (OMS, 2002).</p> <p><u>Insônia:</u> adm.x. extrato (s.d.) 300mg ou 600mg (210mg ou 420mg kava-pironas) X voluntários saudáveis: melhora significativa dos sintomas da doença . Adm.x. 400mg extrato(s.d.) (120mg kava-pironas) ou 10mg diazepam ou placebo/dia 12 voluntários por 7 dias: sem alterações na vigilância através de leitura do EEG no grupo tratado com o extrato. Adm. x. 400mg extrato (30% kava-pironas) ou 9mg bromazepam ou combinação extrato/bromazepam ou placebo/dia 12 voluntário por 14 dias: o extrato (s.d.) não apresentou efeito aditivo quando co-administrado com o bromazepam (OMS, 2002).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínicos
24	<i>Plantago ovata</i>	<p><u>Atividade antidiarréica:</u> adm.v.o. 10g parte externa das sementes da planta pac. diarreia aguda e crônica por dia durante 7 dias: aumento da viscosidade conteúdo intestinal e diminuição da frequência de evacuações. Adm.v.o. 3,4g parte externa das sementes da planta 10 pac. síndrome do intestino irritável (3 vezes/dia) por 4 semanas: redução frequência de evacuação comparado ao placebo. Adm.v.o. 20ml lactulose + 3,5g parte externa das sementes da planta ou somente 20ml de lactulose 8 pac. síndrome do intestino irritável (3 vezes/dia): redução esvaziamento gástrico e do transitio do bolo fecal no cólon (OMS, 2007).</p> <p><u>Atividade anit-hipercolesterolêmica:</u> meta analise avaliou oito estudos clínicos: adm.v.o. 10,2g parte externa das sementes da planta 384 pac. hipercolesterolemia ou adm.v.o. celulose placebo 272 pac. hipercolesterolemia . 8 semanas: redução do colesterol total e LDL comparado com o placebo. Meta analise de 12 ensaios clínicos: Adm.v.o. cereal enriquecido com parte externa das sementes da planta 404 pac. hipercolesterolemia ou placebo (3g de fibra solúvel/dia): redução do colesterol total e do LDL. Adm.v.o. 5,1g parte externa das sementes da planta dieta ou celulose placebo (2 vezes ao dia) NX pac. hipercolesterolemia 26 semanas: redução LDL comparado com o placebo. Adm.v.o.7g ou 10,5g parte externa das sementes da planta dieta ou placebo por dia 340 pac. hipercolesterolemia 6 meses: redução colesterol total e do LDL nos dois grupos. Adm.v.o. 5,1g parte externa das sementes da planta dieta ou celulose placebo (2 vezes ao dia) 34 pac. hipercolesterolemia e diabetes 8 semanas: redução LDL , lipídios totais, colesterol total, glicose e glicose pós-prandial comparado com o placebo. Adm.v.o. 10g parte externa das sementes da planta 6 pac.normais e 5 pac. ileostomia e adm.v.o. 10g sementes inteiras 6 pac.normais e 4 pac. ileostomia por dia por 3 semanas: redução HDL e colesterol total no grupo normal tratado com sementes inteiras (nenhum efeito nestas taxas no grupo tratado com p.ex.s); no grupo ileostomia tratado com sementes inteiras aumento dos ácidos biliares e nenhuma alteração no colesterol total. Adm.v.o. 3,4g parte externa das sementes da planta dieta 26 homens 3 vezes ao dia por 8 semanas: redução colesterol total e LDL. Adm.v.o. 7g parte externa das sementes da planta dieta 16 pac. saudáveis por dia por 8 a 12 semanas: redução ácidos biliares nas fezes e alteração da proporção entre estes ácidos aumenta a hidrofobicidade (OMS, 2007)</p> <p><u>Atividade laxativa:</u> Adm.v.o. parte externa das sementes da planta 20 pac. constipação crônica e 10 com síndrome do intestino irritável 30 dias: aumenta das evacuações e da consistência e peso das fezes, sem efeitos adversos. Adm.v.o. 3,25g parte externa das sementes da planta ou 7g farelo trigo pac. síndrome do intestino irritável . 3 vezes ao dia por 6 semanas: ambos grupos melhoram dor e distensão abdominal , o grupo tratado com droga vegetal melhorou mais (ABC, 2000)</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
25	<i>Plantago psyllium</i>	<u>Atividade anti-diarréica:</u> Adm.v.o. 3,25g droga vegetal ou 7g farelo trigo pac. síndrome do intestino irritável 3 vezes ao dia por 6 semanas: ambos grupos melhoram dor e distensão abdominal, o grupo tratado com droga vegetal melhorou mais (ABC, 2000).
26	<i>Psidium guajava</i>	Adm.t.o. decocto folhas (15ml) 70 pac. gengivite 3 vezes por dia/1minuto cada ou placebo por 3 semanas: redução da inflamação e da febre no grupo tratado. Adm.v.o. decocto folhas ou placebo 62 pac. enterite rotavírus: redução do tempo de cessação da diarreia, menor conteúdo de sódio e de glicose nas fezes quando comparado com o grupo controle. Adm.v.o. extrato aquoso, ou caolina ou oectina NX pac. diarreia aguda: resultados similares nos testes dos grupos tratados, eficácia do tratamento em 70%. Adm.v.o. extrato (s.d.) (cápsulas de 500mg) 8 em 8 horas por 3 dias 50 pac. diarreia aguda ou placebo (500mg em cápsulas idênticas em cor, tamanho e gosto 50 pac. diarreia aguda: redução da duração da dor abdominal maior nos grupo tratado. Adm.v.o. droga vegetal em pó (s.d.) (2 cápsulas de 250 mg) ou tetraciclina (2 cápsulas de 250mg) a cada 6 horas por 3dias: redução da duração da diarreia e sem diferenças significativas entre os grupos (OMS, 2009).
27	<i>Pygeum africanum</i>	<u>Hiperplasia benigna de próstata:</u> 11 estudos clínicos adm.v.o. extrato lipofílico da casca do tronco (variação de 75 a 200mg entre os estudos) ou placebo a 717 homens hiperplasia benigna de próstata (variando de 14 a 255 pac. por estudo): em 10 estudos o grupo tratado apresentou melhora na noctúria, na poliúria, disúria e na urgência e na hesitação em urinar quando comparado com o placebo (o estudo clinico que não encontrou esta melhora envolvia um pequeno numero de pac.) Adm.v.o. extrato lipofílico da casca do tronco 75mg/dia pac. hiperplasia benigna de próstata por 1 a 3 meses:aumentou a secreção da próstata, mas não reduziu seu tamanho, alem disso, restaurou a atividade da fosfatase acida da próstata normalizou a secreção de proteína na próstata. Quatro estudos clínicos: Adm.v.o. 100mg doconazol, 100mg extrato lipofílico ou doses variadas de extrato da raiz de urtiga, sitosterina, antiinflamatórios não esferoidais e antibióticos 183 pac. hiperplasia benigna de próstata (variação de 30 a 53 pac. por estudo): melhora na noctúria, na poliúria na urgência em urinar em todos os grupos tratados em 3 estudos, com o grupo tratado com extrato lipofílico da casca da planta apresentando maior efetividade. Vários estudos clínicos sem controle adequado foram desenvolvidos nos quais foram encontrados resultados positivos para o uso oral de extrato lipofílico da casca da planta no tratamento dos sintomas da hiperplasia benigna da próstata (OMS, 2002).

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
28	Salix alba	<p><u>Atividade anticoagulante:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) (equivalente a 240mg salicina) 19 pac. dores crônicas na lombar, placebo 16 pac. dor crônica na lombar e acetilsalicilato (100mg) 16 pac. doença crônica isquêmica cardíaca: o acetilsalicilato apresentou efeito inibitório da agregação plaquetária maior do que o extrato e ainda maior que o placebo (O consumo diário do extrato com 240mg de salicina por dia afetou a agregação plaquetária em menor extensão do que acetilsalicilato) (OMS, 2009).</p> <p><u>Dor crônica na lombar:</u> adm.v.o. extrato da casca contendo baixas doses de salicina (120mg) ou altas doses (240mg) ou placebo 210 pac. dor crônica na lombar por 4 semanas: grupo tratado com altas doses: 39% dos pac. ficaram livres de dor (não precisaram tomar tramadol) e no grupo de menor dose 21% ficaram livres de dor. Adm.v.o. extrato da casca contendo 120mg salicina/dia 115 pac. dor crônica na lombar, extrato contendo 240mg salicina/dia 112 pac. dor crônica na lombar, controle (terapia convencional)/dia 224 pac.com dor crônica na lombar por 4 semanas; resultados: grupo tratado com 240mg salicina: 40% livre de dor; no grupo tratado com extrato contendo 120mg salicina: 19% livre de dor, e no grupo tratamento convencional: 18% livre de dor (OMS, 2009). Adm.v.o. droga (Reumalex) contendo extrato casca planta 82 pac. dor crônica artrite ou placebo po 2 semanas: melhora levemente significativa no grupo tratado comparado com o controle (ABC, 2000).</p> <p><u>Osteoartrite:</u> adm.v.o. extrato da casca contendo 240mg salicina ou placebo /dia 78 pac. osteoartrite por 2 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado comparado com o placebo. Adm.v.o. extrato 240mg ou placebo/dia 82 pac. dor de artrite crônica por 2 meses: melhora significativa nos sintomas da doença (pequena) grupo tratado comparado com o controle. Adm.v.o. extrato da casca 240mg salicina/dia 43 pac osteoartrite, diclofenaco 100mg/dia 43 pac. osteoartrite e placebo 41 pac. osteoartrite: melhora significativa na dor nos pac. tratados com diclofenaco quando comparado com o placebo, entretanto o grupo tratado com extrato não apresentou melhora significativa. Adm.v.o. extrato da casca 240mg salicina/dia 13 pac. artrite reumatóide . ou placebo/dia 13 pac. artrite reumatóide: não houve diferença significativa entre os grupos (OMS, 2009).</p>
29	Salvia officinalis	<p>Adm.x. 440mg extrato aquoso (equivalente a 2,6g de folhas secas)/dia 40 pac. hiper-hidrose idiopática. Adm.x. infusão aquosa (4,5g folhas)/40 pac. hiper-hidrose idiopática: a redução da transpiração foi equivalente em ambos os grupos, sendo que o grupo tratado com extrato aquoso relatou melhora um pouco maior (ABC, 2000).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
30	<i>Serenoa repens</i>	<p>Adm.v.o. extrato 320mg 110 pac. hiperplasia benigna da próstata 28 dias: m.s.s.d. grupo tratado extrato. Adm.v.o. Prostasereno (160mg extrato/duas vezes ao dia) 505 pac. 3 meses: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado e poucos efeitos adversos e leves. Adm.v.o. Prostagutt (160mg extrato/2 vezes ao dia) 60 pac. hiperplasia benigna da próstata 3 meses: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.v.o. Prostagutt (160mg extrato/2 vezes ao dia) 109 pac. hiperplasia benigna da próstata 20 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado. Adm.v.o. extrato n-hexano (320mg/dia) 10 pac. obstrução urinária ou placebo 15 pac. obstrução urinária 3 meses: redução da concentração de diidrotestosterona e fator de crescimento epidermal na próstata no grupo tratado. Adm.v.o. extrato n-hexano (320mg/dia) ou finasteride (5mg/dia) 1098 pac. hiperplasia benigna da próstata : melhora significativa nos sintomas da doença em ambos os grupos tratados sem diferenças significativas entre eles. Adm.v.o. extrato e finasteride 309 pac. hiperplasia benigna da próstata 3 anos: o extrato foi mais efetivo do que o finasteride em termos de aumento do fluxo urinário e também foi mais seguro e mais aceito pelos pacientes tratados (ABC, 2000).</p> <p>11 estudos clínicos: adm.v.o. extrato lipidoesterólico (s.d.) (160mg) ou placebo pac. hiperplasia benigna da próstata (variação de 22 a 205 pac. por estudo) 2 vezes/dia por 3 meses: a maioria (10 ensaios) demonstrou m.s.s.d. no grupo tratado com extrato quando comparado com o placebo. Adm.v.o. extrato do fruto (160mg/2 vezes ao dia) ou placebo 176 pac. hiperplasia benigna da próstata 30 dias: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado com extrato. Adm.v.o. extrato lipidoesterólico (s.d.) (320mg/dia) ou placebo 18 pac. hiperplasia benigna da próstata 12 semanas: melhora do edema de próstata e na congesta no grupo tratado comparado com o grupo placebo. Adm.v.o. extrato n-hexano dos frutos (320mg/dia) 10 pac. obstrução urinária ou placebo 15 pac. obstrução urinária 3 meses: redução da concentração de diidrotestosterona e fator de crescimento epidermal na próstata no grupo tratado. Adm.v.o. extrato n-hexano dos frutos (320mg/dia) ou finasteride (5mg/dia) 1098 pac. hiperplasia benigna da próstata: melhora significativa nos sintomas da doença em ambos os grupos tratados sem diferenças significativas entre eles. Adm.v.o. extrato dos frutos (320mg/dia) ou alfuzosina e prazosina (antagonistas do receptores α_1) a 41 a 63 pac. hiperplasia benigna da próstata: melhora significativa nos sintomas da doença em ambos os grupos tratados, sem diferenças significativas entre eles. Adm.v.o. extrato dos frutos a 20 pac. hiperplasia benigna da próstata ou prazosina 21 pac. hiperplasia benigna da próstata : melhora significativa nos sintomas da doença em ambos os grupos. Estudos clínicos sem controles adequados foram realizados e demonstraram melhora nos sintomas da hiperplasia benigna de próstata nos pacientes tratados com extrato da planta (OMS, 2002).</p>
31	<i>Silybum marianum</i>	<p><u>Hepatite induzida por álcool:</u> 6 ensaios clínicos: adm.v.o. extrato (s.d.) padronizado de silymarina (140mg, 2 a 3 vezes ao dia) ou placebo pac. hepatite (50 a 100 pac. por estudo)6 meses ou 4 anos: melhora significativa nos sintomas da doença no grupo tratado com extrato em todos os ensaios analisados.</p> <p><u>Hepatite viral crônica e aguda:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) padronizado de silymarina (420mg/dia) ou placebo 57 pac. hepatite por 3 semanas: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado extrato, mas sem diferenças no desenvolvimento de imunidade.</p> <p><u>Hepatite induzida por compostos orgânicos:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) padronizado silymarina (140mg, 3 vezes ao dia) ou placebo 30 pac. hepatite 30 dias: melhora significativa nos sintomas da doença do grupo tratado extrato. Adm.v.o. extrato (s.d.) padronizado silymarina 14 pac. hepatite: não apresentou melhora. (OMS, 2002).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
32	<i>Tanacetum parthenium</i>	<p><u>Enxaqueca:</u> adm.v.o. preparação da droga vegetal (s.d.) (folhas) encapsulada (50mg/dia) ou placebo 17 pac. enxaqueca 6 meses: melhora significativa das náuseas e no vomito no grupo tratado. Adm.v.o. preparação da droga vegetal (s.d.) (folhas) encapsulada (70 a 114mg/dia – equivalente a 0,545mg parthenolide) ou placebo 59 pac. pacientes com historia de enxaqueca por 4 meses: prevenção da enxaqueca e melhora na náusea e vomito em pac. do grupo tratado com droga vegetal. Adm.v.o. preparação da droga vegetal (folhas) encapsulada (100mg/dia – equivalente a 0,2mg parthenolide) ou placebo 57 pac. pacientes com historia de enxaqueca por 60 dias: redução da intensidade da dor e sintomas como náusea e vomito, ou sensibilidade a luz ou barulho em pac. do grupo tratado com droga vegetal. Adm.v.o. extrato etanolico (90%) (s.d.) encapsulado (143mg/dia – equivalente a 0,5mg parthenolide) ou placebo 44 pac. pacientes com historia de enxaqueca por 4 meses: sem diferenças entre os grupos; o extrato não preveniu a dor de cabeça.</p> <p><u>Artrite reumatóide:</u> Adm.v.o. preparação da droga vegetal (s.d.) (folhas) encapsulada (70 a 86mg/dia) ou placebo 40 pac. artrite reumatóide por 6 semanas: nenhum beneficio foi observado (OMS, 2002).</p>
33	<i>Tribulus terrestris</i>	<p>Adm.x. extrato (s.d.) contendo saponinas ou placebo 406 pac. doença coronariana: redução da angina foi maior no grupo tratado com extrato. Adm.v.o. extrato contendo protodioscina (500mg) 3 vezes ao dia 45 homens oligospermia ou placebo 9 homens oligospermia 3 meses: melhora na morfologia do esperma, do acrossomo e aumento da fertilidade no grupo tratado (OMS, 2009).</p>
34	<i>Trifolium pratense</i>	<p><u>Menopausa:</u> Adm.v.o. extrato (s.d.) (contendo 40mg de isoflavonóides) ou placebo 51 mulheres menopausa com ondas de calor 3 meses: sem diferenças entre os grupos. Adm.v.o. extrato (s.d.) (contendo 40mg ou 160mg de isoflavonóides) ou placebo 2 vezes ao dia 37 mulheres menopausa com ondas de calor 12 semanas: sem diferenças entre os grupos. Adm.v.o. extrato (s.d.) (contendo 80mg de isoflavonóides) ou placebo 2 vezes ao dia 30 mulheres menopausa com ondas de calor 12 semanas: melhora nas ondas de calor das mulheres do grupo tratado comparado com o placebo. Adm.v.o. Promensil (82mg de isoflavonas) ou Rimostil (57mg de isoflavonas) ou placebo/dia 252 mulheres na menopausa com ondas de calor 12 semanas: sem diferenças entre os grupos.</p> <p><u>Efeitos no sistema cardiovascular e nos ossos:</u> Adm.v.o. extrato (s.d.) (86mg de isoflavonas)/dia ou placebo 21 mulheres na menopausa por dois ciclos menstruais: sem diferenças nas taxas de colesterol total, LDL e HDL nos dois grupos. Adm.v.o. extrato (s.d.) (40 ou 80mg de isoflavonas)/dia ou placebo 66 mulheres na menopausa com hipercolesterolemia por 3 meses: sem diferenças nas taxas de colesterol total, LDL e HDL nos dois grupos. Adm.v.o. extrato (s.d.) (28,5, 57 ou 85,5mg de isoflavonas)/dia ou placebo 46 mulheres na menopausa por 6 meses: aumento no HDL e aumento córtex do ossos radio e uma no grupo tratado. Adm.v.o. extrato (s.d.) (40 mg de isoflavonas)/dia ou placebo 107 mulheres na perimenopausa, premenopausa e posmenopausa por 1 ano: a redução do conteúdo mineral ósseo foi menor no grupo tratado comparado com o placebo em mulheres na perimenopausa e premenopausa. Adm. v.o. extrato (s.d.) (82mg isoflavonas) ou extrato (s.d.) (57,2mg de isoflavonas) ou placebo (s.d.) a 252 mulheres menopausa/12 semanas: redução significativa dos níveis de triglicéridos das pac. do grupos tratados com os extratos comparado ao placebo (OMS, 2009).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (continuação).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
35	<i>Uncaria tomentosa</i>	<u>Atividade imunoestimulante:</u> Adm.v.o. extrato aquoso da casca do caule (350mg contendo 0,05% de alcalóides indol e a 8 a 10% de ester carboxi alquil) a NX voluntários saudáveis por 5 meses: estimulou a resposta imune (OMS, 2007).
36	<i>Vaccinium myrtillus</i>	<p><u>Catarata e glaucoma:</u> adm.v.o. extrato (200mg de antocianidinas) a 8 pacientes glaucoma: melhora em todos os pac., mas poucos detalhes foram disponibilizados.</p> <p><u>Retinopatia diabética:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) a 31 pac. retinopatia diabética: redução na permeabilidade e na tendência a hemorragia nos vasos da retina. Adm.v.o. extrato (s.d.) (contendo 115mg antocianidinas) ou placebo a 40 pac. retinopatia diabética e/ou retinopatia hipertensiva 30 dias: melhora significativa nas anormalidades da retina no grupo tratado.</p> <p><u>Miopia:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) (contendo 160mg de antocianidinas) a 26 pac. miopia média e leve: melhora na função óptica nos pac. com miopia média de forma mais acentuado do que os com miopia leve nos grupos tratados.</p> <p><u>Melhora na visão noturna:</u> Adm.v.o. extrato (s.d.) 160mg de antocianidinas ou placebo voluntários com visão normal 3 semanas: nenhuma alteração significativa foi observada.</p> <p><u>Síndrome pré-menstrual e dismenorréia:</u> adm.v.o. extrato do fruto (s.d.) (115mg de antocianidinas) ou placebo/dia por 5 dias (inicio no terceiro dia antes da menstruação) mulheres por dois ciclos: melhora significativa nos sintomas.</p> <p><u>Insuficiência venosa e veias varicosas:</u> adm.v.o. extrato (s.d.) (100 a 150mg de antocianidinas)/dia por 10 a 15 dias/mês 27 pac. varizes ou varicosidades por dois meses: melhora significativa nos sintomas da doença, mas principalmente no hematomas. Adm.v.o. extrato (s.d.) contendo antocianidina (não especificado) pac. veias varicosas e ulceratite: redução do vazamento capilar. Adm.v.o extrato (s.d.) (480mg/dia) 47 pac. varizes por 30 dias: melhora significativa nos sintomas da doença (OMS, 2009).</p>
37	<i>Valeriana officinalis</i>	<p><u>Atividade sedativa:</u> Adm.v.o. extrato aquoso da raiz 400mg/dia ou placebo 128 voluntários por 9 noites: melhora na latência e qualidade do sono. Adm.v.o. Valdispert (45mg droga vegetal)/tablete (3 tabletes /3 vezes ao dia) ou placebo 14 pac. insônia: melhora qualidade sono grupo tratado (ABC, 2000).</p> <p>Adm.v.o. extrato aquoso da raiz (450mg ou 900mg) ou placebo pac.: redução da latência do sono no grupo tratado comparado ao placebo. Em alguns estudos clínicos o extrato da planta parece melhorar a qualidade do sono. Os constituintes ativos ainda permanecem desconhecidos (OMS, 1999).</p>

Quadro 22. Dados dos ensaios clínicos descritos nas monografias encontradas nos documentos analisados envolvendo as espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais (conclusão).

Nº	Planta Medicinal	Ensaio clínico
38	<i>Vitex agnus-castus</i>	<p><u>Ciclos menstruais anormais e infertilidade:</u> adm.v.o. extrato etanólico dos frutos 20mg/dia ou placebo a 52 mulheres defeito na fase lútea hiperprolactinemia por 3 meses: redução dos níveis de prolactina e aumento da fase lútea no grupo tratado; sem efeitos adversos. Adm.v.o. extrato etanólico dos frutos 30 gotas, 2 vezes ao dia ou placebo a 96 mulheres com infertilidade por 3 meses: sem diferenças entre os grupos. Adm.v.o. extrato etanólico dos frutos (30 gotas/2 vezes/dia/35 dias) a 479 mulheres oligomenorréia ou polimenorréia: aumento do sangramento. Ensaio clínico sem controle adequado foram executados e demonstraram reverter a infertilidade de mulheres tratadas.</p> <p><u>Tratamento da acne:</u> Adm.v.o. extrato etanólico dos frutos (20 gotas/2 vezes ao dia/4 a 6 semanas e depois 15 gotas/2 vezes ao dia/1 a 2 anos) 118 pac. com acne: pacientes reportaram aceleração do processo de cicatrização depois de 6 semanas de tratamento.</p> <p><u>Mastalgia cíclica:</u> Ensaio clínico sem controle adequado foram executados e demonstraram resultados positivos do uso do extrato para tratamento da mastalgia cíclica. Adm.v.o. tintura dos frutos 1% equivalente a 2g de droga vegetal (30 gotas ou 1 tablete/ duas vezes ao dia) ou placebo a 104 mulheres com mastalgia por 3 ciclos: significativa redução da dor no grupo tratado com gotas e tabletes comparado com o controle. Adm.v.o. tintura dos frutos (30 gotas, duas vezes ao dia) ou placebo a 97 mulheres com mastalgia por 3 ciclos: significativa redução da dor no grupo tratado com gotas e tabletes comparado com o controle. Adm.v.o. preparação droga vegetal (s.d.) ou linestrenol ou placebo a 160 mulheres com mastalgia: melhora significativa na dor nos dois grupos tratados comparados com o placebo e sem diferenças significativas entre os dois grupos tratados.</p> <p><u>Síndrome pré-menstrual:</u> Adm.v.o. extrato etanólico (60%) do fruto (Z440, 1 tablete 20mg/dia) a 86 mulheres com síndrome pré-menstrual e placebo a 84 mulheres com síndrome pré-menstrual por 3 ciclos: melhora significativa dos sintomas no grupo das mulheres tratadas comparado com o placebo. Adm.v.o. droga vegetal (fruto) em pó (2 tabletes (300mg/cada) 3 vezes ao dia) 105 mulheres com síndrome pré-menstrual ou placebo (soja) 112 mulheres síndrome pré-menstrual.: melhora no nervosismo e inquietação do grupo tratado comparado com o placebo. Nenhum outro sintoma diferente e placebo inadequado, pois a soja não é biologicamente inerte. Adm.v.o. extrato etanólico do fruto (1 capsula /dia) mais 1 capsula de placebo 66 mulheres síndrome pré-menstrual ou 1 capsula placebo mais 1 capsula de vitamina B6 por 3 ciclos: melhora em ambos os grupos tratados, mas sem diferenças significativas entre eles. Adm.v.o. extrato (s.d.) ou fluoxetina (s.d.) a 41 mulheres com síndrome pré menstrual /2 meses: sem diferenças entre os grupos.</p> <p><u>Efeitos na lactação:</u> adm.v.o. extrato dos frutos (15 gotas 3 vezes ao dia) ou vitamina B1 ou controle (não mencionado) mulheres lactantes: aumento na quantidade de leite até 20 dias no grupo tratado com extrato (OMS, 2009).</p>
39	<i>Zingiber officinale</i>	<p><u>Atividade anti-náusea e antiemética:</u> adm.v.o. gengibre (s.d.) (1g) ou placebo a 120 mulheres com náusea pós-operatória: significativa melhora da náusea no grupo tratado comparado com o placebo. Adm.v.o. gengibre (1g) ou metoclopramida (10mg) e placebo a 40 mulheres com náusea pós-operatória: significativa melhora da náusea nos grupos tratados comparados com o placebo. Adm.v.o. gengibre (1g) ou metoclopramida (10mg) e placebo a 60 mulheres com náusea pós-operatória: significativa melhora da náusea nos grupos tratados comparados com o placebo. Adm.v.o. gengibre (1g) e placebo a 8 homens com náusea marítima: significativa melhora da náusea no grupo tratado comparado com o placebo (ABC, 2000).</p> <p><u>Atividade antiinflamatória:</u> adm.t.o. extrato gengibre (5 a 10%) (s.d.) a 113 pac com dor reumática e dor crônica nas costas: melhora na dor (não menciona controle) (OMS, 1999).</p>

Legenda: s.d. = sem descrição; Adm. i.p.= administrado via intraperitoneal; Adm. i.g. = administrado via intragástrica; adm. v.o = administrado via oral; adm.s.b. = administração via subcutânea; adm g.v.: gavagem; adm x. : não descreve via de administração; pac. pacientes; NX = número de pacientes não descrito.

PARTE IV

Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos envolvendo plantas medicinais com produtos terapêuticos oficializados no Brasil

1. Introdução

Até o final do século XIX, a avaliação terapêutica dos medicamentos estava baseada na intuição, na tradição do uso e em teorias fisiopatológicas pouco conhecidas. A aplicação dos critérios dos métodos de experimentação à terapêutica, formalizados por Claude Bernard em meados do século XIX, aconteceu de forma lenta e inconsistente, e somente no início do século XX o mecanismo de ação dos medicamentos no organismo humano começou a ser desvendado. Durante este tempo, a história da terapêutica foi marcada pelo risco e pela ineficiência (Moraes, Moraes, 2003). Na segunda metade do século XX, os ensaios clínicos incorporaram os princípios éticos e científicos de experimentação, e passaram a ser considerados como método padrão na avaliação da eficácia e da segurança de medicamentos em seres humanos.

O modelo de cuidados em saúde que prevê a incorporação do conhecimento científico de elevada qualidade à assistência médica é denominado **Medicina Baseada em Evidências** (MBE). A busca de evidências orientadoras de condutas em saúde constituiu um movimento cujo pioneirismo pode ser atribuído a David L. Sackett (Sackett, 1997) que, a partir de 1992, tem-se preocupado em difundir uma nova forma de atuar e ensinar a prática médica.

Sackett conceitua a medicina baseada em evidências como “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência disponível para a tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes individuais” (Sackett, 1997; Wannmacher, 2006). Dessa forma, a medicina baseada em evidências envolve a integração das melhores evidências de pesquisa com a habilidade clínica³⁸ e a preferência do paciente³⁹ (Figura 4).

³⁸ Pode ser definida como a experiência clínica individual associada ao conhecimento fisiopatológico da doença (Sackett, 1997; Devereaux, Yusuf, 2003).

³⁹ Refere-se a uma situação clínica individualizada e a participação do doente no tratamento proposto (Sackett, 1997; Devereaux, Yusuf, 2003).

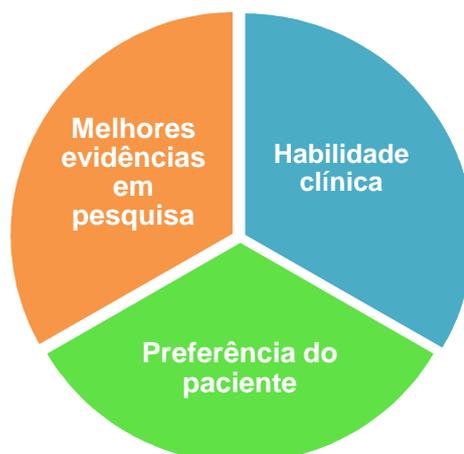


Figura 4. Componentes integrantes do conceito de Medicina Baseada em Evidências.

As **evidências de pesquisa** podem ser derivadas das pesquisas básicas, pré-clínicas, mas principalmente das pesquisas clínicas⁴⁰, incluindo os estudos experimentais ou estudos observacionais, que se diferenciam pelo papel do investigador como atribuidor da intervenção ou no seu papel como observador (Sackett, 1997). Existem dois tipos de estudos observacionais, os estudos descritivos (para os quais não existe grupo comparação (ex. série de casos)), e os estudos analíticos (para os quais existe grupo controle (estudo caso-controle, estudo coorte)). Dentre os estudos experimentais, estão os ensaios clínicos que são estudos prospectivos que têm o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de intervenções⁴¹ em seres humanos (Mulrow, Lohr, 2001; Devereaux, Yusuf, 2003; Friedman, 2010).

Entretanto, ao buscar a melhor evidência científica disponível para responder uma determinada questão clínica alguns métodos de pesquisa utilizados em determinados estudos fornecem uma melhor evidência do que outros. Por exemplo, quando a questão clínica se refere à etiologia de uma doença, os estudos de coorte e caso-controle são os mais indicados para respondê-la, e se a dúvida clínica se refere à eficácia de determinada intervenção, os ensaios clínicos são os mais

⁴⁰ Pesquisa clínica é qualquer investigação em seres humanos com o objetivo de descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, e averiguar sua segurança e/ou eficácia. São exemplos os estudos de coorte, estudos caso-controle, os ensaios clínicos, e outros (ANVISA, 2013b; Bonita et al., 2010).

⁴¹ As intervenções são os métodos diagnósticos, os procedimentos, os dispositivos, os medicamentos, os agentes biológicos, entre outros.

adequados, pelo desenho e método empregados na sua execução (Atalah, Abdala, 2007).

A elaboração de um sistema de graduação da evidência científica através da análise do desenho, do método e do risco de viés⁴² dos resultados dos estudos que avaliam a eficácia de determinada intervenção, pode indicar à qual estudo pode ser dado maior “peso” do que outros na resposta a esta questão clínica. A Figura 5 ilustra a “hierarquia da evidência”. A base da pirâmide ilustra os estudos com maior risco de viés o qual vai reduzindo relativamente ao método empregado para avaliação da eficácia de intervenções em seres humanos. Considerando os estudos primários, os ensaios clínicos randomizados (e controlados) (ECRC), principalmente os grandes ensaios envolvendo mais de 1000 participantes, proporcionam a evidência mais confiável sobre a eficácia de intervenções em seres humanos porque os métodos utilizados neste tipo de estudo têm o objetivo de minimizar os riscos de viés que poderiam influenciar os seus resultados (Akobeng, 2005; Paolucci El Dib, 2006).

As revisões sistemáticas são estudos secundários que reúnem as informações dos estudos primários⁴³, no caso os ensaios clínicos, com o objetivo de identificar, selecionar, sintetizar e avaliar todas as informações científicas relevantes e disponíveis sobre a eficácia/segurança de determinada intervenção. As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e controlados e avaliados quanto ao risco de inclusão dos seus resultados, constituem a melhor evidência clínica disponível para orientar a conduta médica nos dias atuais (Higgins, Green, 2011; Higgins et al, 2011).

⁴² Viés é um erro sistemático, ou desvio da verdade, em resultados e inferências (Higgins et al., 2011).

⁴³ Existem estudos de revisão sistemática que utilizam como estudos primários os estudos observacionais (Egger et al., 2001), dentre outros tipos.



Figura 5. Hierarquia da evidência.

Fonte: adaptado de (Evans, 2003; Akobeng, 2005; Paolucci El Dib, 2006).

1.1.1. Ensaio clínico

1.1.2. Definição e classificação

Os ensaios clínicos são estudos prospectivos⁴⁴ envolvendo seres humanos que avaliam a eficácia e a segurança de medicamentos⁴⁵ comparando-o a outro grupo controle. Estes estudos experimentais são conduzidos com o objetivo de obter evidências quanto à eficácia e à segurança de produtos que, além de evidências pré-clínicas e dados sobre qualidade, devem apoiar seu registro por meio de uma autoridade regulatória. Além disso, a aprovação da execução de ensaios clínicos pela agência reguladora depende de informações pré-clínicas adequadas e, quando aplicável, de informações clínicas dos produtos em investigação (ICH E8, 1997).

Os estudos clínicos podem ser classificados de acordo com a fase do desenvolvimento clínico em que são realizados, ou também podem ser classificados de acordo com os seus objetivos (Quadro 23). A Conferência Internacional para Harmonização (ICH, sigla em inglês) elaborou um documento classificando os ensaios clínicos e demonstrando que não há correlação entre os tipos de estudos classificados de acordo com os seus objetivos e as fases do desenvolvimento clínico de produtos, como ilustra a Figura 6, recomendando, dessa forma, classificar os ensaios clínicos de acordo com seus objetivos.

⁴⁴ Os ensaios clínicos são prospectivos, pois os participantes devem ser acompanhados ao longo do tempo do estudo (Friedman, 2010).

⁴⁵ Ou outros tipos de intervenções: preventivas, métodos diagnósticos, biológicos, procedimentos.

Quadro 23. Classificação dos estudos clínicos de acordo com os seus objetivos.

Tipos de estudo	Objetivo do estudo	Exemplos de estudos	Participantes/Número
Farmacologia Humana	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a tolerância • Definir/descrever a farmacocinética e a farmacodinâmica do produto • Explorar o metabolismo do produto e a interação medicamentosa • Estimar a atividade 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de dose de tolerância • Dose única e múltipla: estudos de farmacocinética e farmacodinâmica • Estudos de interação medicamentosa 	Voluntários saudáveis/ Dezenas
Terapêutico exploratório	<ul style="list-style-type: none"> • Explorar o uso para a indicação proposta • Estimar a dose para estudos subsequentes • Providenciar a base para o desenho e a metodologia do estudo terapêutico confirmatório 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeiros ensaios de duração relativamente curta e em populações bem definidas de paciente, utilizando desfechos substitutos ou farmacológicos ou outras medidas clínicas • Estudos de exploração de dose-resposta 	Pacientes com a indicação investigada/ Dezenas a centenas
Terapêutico confirmatório	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrar/confirmar eficácia • Estabelecer o perfil toxicológico • Providenciar a base adequada para avaliação do risco/benefício para registro • Estabelecer a relação dose/resposta 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos adequados e bem controlados para estabelecer a eficácia • Estudos randomizados paralelos de avaliação dose-resposta • Estudos de segurança clínica • Estudos de mortalidade / morbidade (desfechos) • Grandes estudos simples • Estudos comparativos 	Pacientes com a indicação investigada / Centenas a milhares
Uso terapêutico (Pós-comercialização)	<ul style="list-style-type: none"> • Refinar o entendimento da relação risco/benefício em populações especiais e gerais, e no meio ambiente • Identificar reações adversas menos comuns • Refinar a recomendação da dose terapêutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de eficácia comparativa • Estudos de mortalidade / morbidade (desfechos) • Estudos de desfechos adicionais • Grandes estudos simples • Estudos econômicos 	Pacientes em tratamento Milhares

Fonte: (Adaptado (ICH E8, 1997).

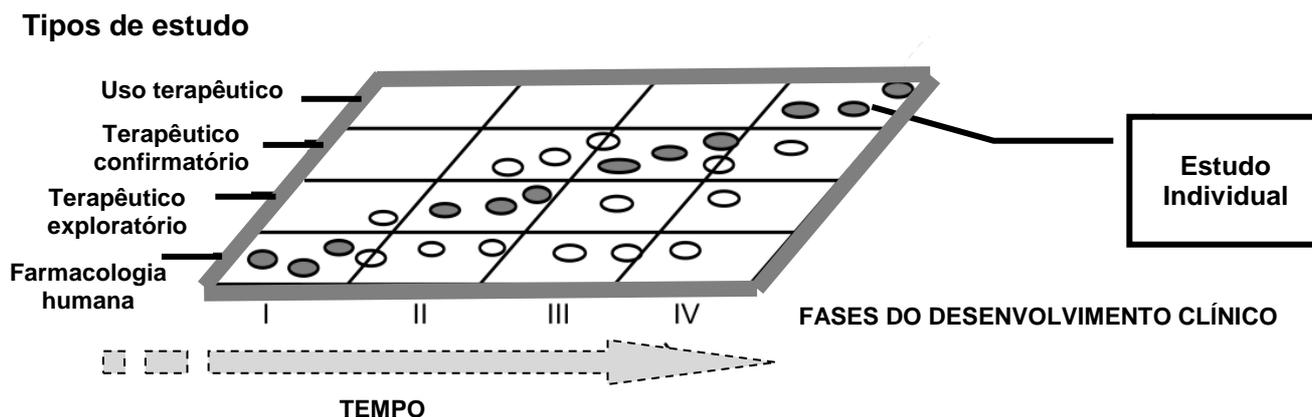


Figura 6. Correlação entre as fases do desenvolvimento clínico e os tipos de estudos.

Legenda: Os círculos representam os estudos clínicos individuais. Os círculos escuros mostram os tipos de ensaios clínicos que são geralmente conduzidos em certas fases do desenvolvimento clínico, e os círculos claros mostram que alguns estudos podem ser conduzidos em outras fases, mas de forma menos frequente (Fonte: (ICH E8, 1997) adaptado).

1.1.3. Qualidade dos ensaios clínicos

A qualidade dos ensaios clínicos é de clara relevância para as revisões sistemáticas. Se a fonte material é falha as conclusões das revisões sistemáticas poderão ser comprometidas e provavelmente inválidas. Dessa forma, a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos deve ser realizada previamente a sua inclusão nas revisões sistemáticas (Juni et al., 2001). Entretanto, o conceito da qualidade de estudos clínicos ainda não é bem definido, mas refere-se à extensão pela qual o desenho, a execução, a análise e o relato do estudo são adequados para responder a pergunta do estudo. Dessa forma, a método de avaliação da qualidade dos ensaios clínicos ainda é um assunto em discussão.

Existem vários tipos de ferramentas para avaliação da qualidade dos estudos clínicos. Alguns revisores utilizam escalas em que vários componentes são pontuados e combinados resultando em pontuações finais (Jadad, 1996), e outros as listas de verificação, onde o relato de diversos itens é verificado. Entretanto, alguns estudos demonstraram que as escalas e as listas de verificação não incluem os critérios relacionados à validade interna do estudo e dessa forma não constituem um meio adequado para avaliar os ensaios clínicos. Outros revisores avaliam a

qualidade dos ensaios através da análise de domínios relacionados às diferentes fontes de vieses que podem afetar a validade interna⁴⁶ do estudo (Quadro 24).

Quadro 24. Tipos e fontes de vieses e descrição.

Tipo de Viés	Fontes de vieses
Viés de seleção	Diferenças sistemáticas entre os grupos de comparação considerando as características dos pacientes
Viés de desempenho	Diferenças sistemáticas entre os grupos na assistência prestada, ou na exposição a outros fatores que não as intervenções de interesse
Viés de mensuração	Diferenças sistemáticas entre os grupos na forma como os desfechos são medidos
Viés de seguimento	Diferenças sistemáticas entre os grupos de comparação em perdas ou exclusões nos resultados de um estudo

Alguns dos determinantes principais da qualidade do ensaio clínico são a randomização e as ações envolvidas com a sua manutenção, relacionados ao **viés de seleção**. O objetivo é tornar comparáveis os grupos intervenção e controle, considerando os fatores prognósticos conhecidos e também os desconhecidos que possam interferir no desfecho. O sucesso do procedimento de randomização depende de dois fatores inter-relacionados. Primeiro, de uma sequência de alocação imprevisível que pode ser gerada através de um algoritmo de computador, jogando dados ou moedas. O segundo fator é a ocultação desta sequência dos pesquisadores responsáveis pelo recrutamento, pois o seu conhecimento (ex. através do uso de tabelas abertas de números aleatórios) pode levar ao recrutamento seletivo de pacientes baseados em seus fatores prognósticos. Alguns trabalhos constataram que a ocultação inadequada da sequência de randomização pode influenciar nos resultados, superestimando o efeito terapêutico da intervenção avaliada. Dessa forma, a randomização tem a função de remover o viés do investigador na alocação dos participantes (viés de seleção), e garantir que os testes estatísticos tenham válidas taxas de erros falsos positivos (Higgins, Green, 2012; Friedman, 2010; Pildal et al., 2007; Schulz, Grimes, 2002; Egger, 2001).

O mascaramento dos participantes e dos pesquisadores sobre qual intervenção o participante receberá é uma medida contra o **viés de desempenho**,

⁴⁶ A validade interna é a medida pela qual o desenho, a execução e a análise do estudo clínico podem reduzir o risco de viés dos seus resultados, a fim de garantir que as diferenças observadas entre grupos de pacientes alocados para diferentes intervenções podem ser atribuídas ao tratamento sob investigação. A validade externa, ou aplicabilidade, é a extensão pela qual os resultados de um estudo podem alcançar para a correta generalização. Dessa forma, a validade interna é um pré-requisito para a validade externa do estudo (Juni et al., 2001; Higgins, Green, 2011).

ou seja, quando intervenções adicionais são fornecidas a um dos grupos de comparação. Além disso, este mascaramento protege contra as diferenças das respostas do grupo placebo e o grupo intervenção. Ainda, o mascaramento do pesquisador que irá avaliar os dados do desfecho do estudo é uma importante ferramenta contra o **viés de mensuração**, ou seja, a influência do processo de detecção devido ao conhecimento sobre a intervenção que o paciente recebeu. O método de mascaramento, tão bem como os mecanismos utilizados para sua manutenção e efetividade devem ser definidos e relatados (Egger et al., 2001).

Os termos “*double-blind*”, “*single-blind*” e “*triple-blind*” frequentemente são utilizados para descrever o processo de mascaramento. O termo “*double blind*” em geral se refere ao método adotado no estudo em que os participantes, os cuidadores e os avaliadores de desfechos não conhecem o tratamento que o paciente receberá. Como em geral, os cuidadores e os avaliadores de desfechos são a mesma pessoa, usa-se o termo “*double-blind*”. O termo “*triple-blind*” refere-se a um “*double-blind*” com o mascaramento adicional do analista dos dados. Entretanto, percebe-se que estes termos ainda apresentam definições divergentes entre os pesquisadores, e por isso, a descrição completa do método de mascaramento deve ser realizada em todas as publicações de ensaios clínicos (Schulz, Grimes, 2002).

O desvio do protocolo e a perda de seguimento podem levar a exclusões de pacientes após eles terem sido alocados nos grupos tratamento, o que pode introduzir o **viés de seguimento**. Os desvios de protocolo se referem à violação dos critérios de elegibilidade e a não aderência aos tratamentos prescritos. A perda de seguimento se refere a pacientes que se tornam indisponíveis para avaliação em algum estágio durante o período de estudo (ex. o paciente mudou de endereço), ou a pacientes que se recusam conscientemente a participar (também chamado *dropout*), ou ainda a pacientes que interrompem as intervenções a eles atribuídas devido às decisões clínicas. Todos os pacientes randomizados devem ser incluídos na análise e continuar nos seus grupos originais independente da sua adesão ao protocolo, ou seja, a análise deve ser realizada de acordo com o princípio da intenção-de-tratar para evitar o viés. No entanto, isto pode ser simplesmente impossível retrospectivamente quando se considera desfechos contínuos ou binários, e alguns pacientes precisem, por conseguinte, ser excluídos da análise.

Neste caso, a proporção dos pacientes que não foram incluídos na análise deve ser relatada e a possibilidade de viés de atrito, discutido (Egger, 2001).

A ferramenta elaborada pela Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2011; Higgins, Green, 2011) avalia a qualidade dos ensaios clínicos através da análise do risco de viés dos resultados de estudos elegíveis previamente a suas inclusões nas revisões sistemáticas. Para isso são avaliadas as possíveis fontes de viés relacionadas ao desenho, à execução e à análise dos ensaios clínicos com características mais próximas daquelas dos ensaios terapêuticos exploratórios ou confirmatórios (randomizados, controlados) (Higgins, Green, 2011).

A ferramenta Cochrane apresenta duas partes que se relacionam com os diferentes domínios. A primeira parte da ferramenta envolve a descrição do que foi relatado em detalhe suficiente para dar suporte ao julgamento sobre o risco de viés. Dessa forma, a avaliação do risco de viés é dependente do relato adequado: a deficiência na descrição de muitos artigos de ensaios clínicos dificulta a identificação dos principais determinantes para avaliação da sua qualidade.

A segunda parte da ferramenta avalia o risco de viés para cada domínio classificando como: "baixo risco" de viés, "alto risco" de viés, ou "risco de viés não claro". Esta última classificação refere-se à ausência de informação necessária para avaliação do risco de viés devido à deficiência no relato do estudo (Quadro 25) (Higgins, Green, 2011). A avaliação final da qualidade metodológica/risco de viés para cada ensaio clínico é realizada reunindo as classificações individuais de risco de viés dentro de cada domínio segundo regra descrita mais adiante.

O grupo CONSORT (sigla em inglês para "***Consolidated Standards of Reporting Trials***", ou seja, padrões consolidados para relato de ensaios clínicos) elaborou uma lista de verificação a fim de melhorar a qualidade do relato dos ensaios clínicos. A principal ferramenta do CONSORT é a lista de verificação que contém 25 itens recomendados para serem incluídos no relato destes ensaios (Moher et al., 2001). A partir desta ferramenta padrão foi elaborada em 2006, uma lista de verificação para intervenções envolvendo produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais (Gagnier et al., 2006). O relato adequado dos artigos de ensaios clínicos é fundamental para a avaliação da validade interna e externa e da reprodutibilidade dos seus resultados, permitindo assim uma avaliação precisa de eficácia e da segurança das intervenções.

Quadro 25. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de inclusão de ensaios clínicos em revisões sistemáticas.

Tipo de viés	Domínios	Descrição do relato (1ª parte)	Critérios para julgamento do risco de viés ⁴⁷ (2ª parte)
Viés de seleção	Geração da sequência de randomização	Descrever o método usado para gerar a sequência em detalhes suficientes para permitir avaliar se ele pode produzir grupos comparáveis	Baixo Risco de viés: descrição do método correta (tabela nos randomizados, software, moeda, etc.) Alto Risco de viés: descrição de método não adequado para randomização (data do aniversário, número do prontuário, etc.) Risco de viés não claro: não descreve
	Ocultamento da sequência de randomização	Descrever o método utilizado para ocultar a sequência de alocação em detalhes suficientes para determinar se a alocação da intervenção pôde ter sido prevista antes ou durante a inclusão dos participantes	Baixo Risco de viés: descrição do método correta (alocação central, envelopes opacos, etc.) Alto Risco de viés: descrição de método não adequado para randomização (data do aniversário, envelopes não lacrados etc.) Risco de viés não claro: não descreve
	Mascaramento dos participantes e dos cuidadores	Descrever todos os métodos utilizados para o mascaramento dos participantes e dos cuidadores sobre o conhecimento da intervenção que o participante recebeu. Providenciar as informações relacionadas à verificação do sucesso do método de mascaramento.	Baixo Risco de viés: descrição do mascaramento dos participantes e dos cuidadores, do método e da verificação do sucesso do método.
			Alto Risco de viés: estudo descrito como não mascarado (<i>open label</i>) ou não descreve todo o procedimento do mascaramento
Viés de desempenho	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Descrever todos os métodos utilizados para o mascaramento dos avaliadores dos desfechos sobre o conhecimento da intervenção que o participante recebeu. Providenciar as informações relacionadas à verificação do sucesso do método de mascaramento.	Baixo Risco de viés: descrição do mascaramento do avaliador do desfecho, do método e da verificação do sucesso do método.
			Alto Risco de viés: estudo descrito como não mascarado (<i>open label</i>) ou não descreve todo o procedimento do mascaramento
			Risco de viés não claro: não descreve
Viés de mensuração	Dados incompletos dos desfechos	Descrever todos os dados para cada principal desfecho, incluindo os abandonos e as exclusões da análise, o número em cada grupo intervenção comparado com o total de participantes randomizados, razões para abandonos/exclusões se relatados, e qualquer re-inclusão na análise realizada pelos revisores.	Baixo risco de viés: sem perdas de dados de desfechos, perdas equilibradas, etc.
			Alto risco de viés: perdas de dados diferentes entre os grupos, relevantes para alterar a estimativa de efeito da intervenção, etc.
			Risco de viés não claro: não menciona perdas
Viés de relato	Relato seletivo	Qual a possibilidade de relato seletivo de desfechos e o que foi encontrado	Baixo risco de viés: há protocolo do estudo, e todos os dados de desfechos principais foram relatados conforme o protocolo, etc.
			Alto risco de viés: nem todos os dados de desfechos foram relatados, etc.
			Risco de viés não claro: não há informações disponíveis
Outros vieses	Outras fontes de vieses	Quaisquer importantes fontes de vieses específicas e preestabelecidas	Baixo risco de viés: estudo livre de vieses
			Alto risco de viés: há potenciais fontes de vieses e etc.
			Risco de viés não claro: não há informações disponíveis

⁴⁷ A descrição completa a respeito dos critérios para julgamento do risco de viés utilizado está presente no sítio eletrônico: <http://handbook.cochrane.org/>

1.1.4. Ensaios clínicos envolvendo plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos

As plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos contêm misturas complexas de componentes, a maioria não identificados e caracterizados, e que variam dependendo da espécie botânica, do solo, umidade, tempo de coleta, da altitude, da parte da planta utilizada, do método de processamento (Gobbo-Neto, Lopes, 2007; Firenzuoli, Gori, 2007). Esta variabilidade pode resultar em diferentes atividades farmacológicas, envolvendo tanto o perfil farmacocinético como o farmacodinâmico destas preparações, refletindo assim no efeito terapêutico de produtos avaliados em ensaios clínicos.

Dessa forma, em todas as fases do desenvolvimento clínico de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, algumas informações são necessárias para a execução e o relato adequados (OMS, 2008b):

Informações relacionadas ao insumo de origem vegetal ou a droga vegetal:

- Descrição da planta: gênero, espécie (variedade quando apropriado), região (ões) e país (es) de origem; época da colheita; partes coletadas
- Processamento da planta: secagem, fragmentação mecânica, solvente de extração (água, solventes orgânicos, outros)
- Procedimentos analíticos (quantificar constituintes)
- Especificação (conteúdo de substâncias características da espécie)
- Condições de armazenamento e prazo de validade

Informações sobre o medicamento fitoterápico:

- Teor do princípio ativo
- Lista dos excipientes
- Apresentação farmacêutica (tablete, cápsula etc.) e seu método de fabricação
- Análise do(s) ingrediente(s) ativo(s) através de parâmetros químicos ou biológicos
- Análise de um constituinte químico abundante (marcador analítico, marcador químico): descrição da padronização do produto.
- Análise do perfil cromatográfico (marcadores analíticos)

- Verificação de ausência de contaminação por pesticidas, herbicidas, metais pesados, adulterantes sintéticos; verificação de ausência de contaminação microbiana e por toxinas, etc.
- Estudos de dissolução
- Condições de armazenamento e estabilidade durante o período do ensaio
- Contraprova com certificado de análise disponível antes do material do ensaio clínico ser liberado.

Nos últimos anos, a carência de investimentos na pesquisa clínica envolvendo medicamentos fitoterápicos resultou na falta de desenvolvimento de métodos adequados para avaliação da eficácia e da segurança destes produtos, e na falta de evidência resultante de ensaios clínicos para uso terapêutico destes produtos (OMS, 2002).

Estudos recentes que avaliaram a qualidade dos ensaios clínicos envolvendo plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos constataram deficiências na qualidade do relato e também na qualidade metodológica (Bian et al., 2006; Gagnier et al., 2006).

Alguns fatores parecem contribuir para que poucos medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais sejam avaliados de maneira adequada através de estudos clínicos (Calixto, 2000):

- falta de padronização e controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos utilizados em ensaios clínicos;
- uso de diferentes dosagens de medicamentos fitoterápicos;
- randomização inadequada na maioria dos estudos, e os pacientes não selecionados adequadamente;
- número de pacientes, na maioria dos estudos é insuficiente para a obtenção de significância estatística;
- dificuldades em estabelecer placebos apropriados devido ao sabor, aroma, dentre outros;
- grandes variações na duração dos tratamentos utilizando medicamentos fitoterápicos.

Quando adequadamente desenhados, conduzidos, analisados e relatados os ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) constituem uma excelente técnica experimental para avaliação de novas estratégias terapêuticas. Entretanto,

falhas específicas no desenho, na execução e na análise destes estudos podem fazer com que o efeito de uma intervenção seja subestimado ou superestimado (Friedman, 2010; Schulz et al., 2010; Higgins, Green, 2011).

Com o aumento do número de produtos terapêuticos oficializados para uso no mercado brasileiro e mundial, elaborados a partir de plantas medicinais, como os medicamentos fitoterápicos, torna-se necessária a avaliação dos reais benefícios e dos possíveis riscos através da realização de ensaios clínicos de boa qualidade e que resultem em uma boa evidência de pesquisa que possa ser utilizada na tomada de decisões em saúde.

O objetivo deste trabalho foi a avaliação sistemática da qualidade (do relato e da qualidade metodológica) dos ensaios clínicos publicados envolvendo 41 espécies de plantas medicinais com produtos terapêuticos derivados oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil.

2. A qualidade do relato e a qualidade metodológica dos ensaios clínicos publicados envolvendo produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais

O grupo de plantas medicinais selecionado para a realização do trabalho envolve as 12 espécies vegetais com medicamentos fitoterápicos oficializados para uso no SUS (*Aloe vera* (L.) Burm. f., *Cynara scolymus* L., *Glycine max* (L.) Merr., *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn., *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, *Mentha x piperita* L., *Mikania glomerata* Spreng., *Plantago ovata* Forssk., *Salix alba* L., *Schinus terebinthifolia* Raddi, *Rhamnus purshiana* DC. e *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.) (Brasil, 2012 a), 33 espécies com medicamentos fitoterápicos registrados na ANVISA (Carvalho et al., 2008) e 21 espécies com medicamentos fitoterápicos derivados presentes na LMFRS.

A busca bibliográfica realizada em agosto de 2012 segundo a estratégia estabelecida resultou em 1017 artigos (426 artigos na base de dados Cochrane, e 591 na base de dados PubMed), que representa o número total de artigos encontrados envolvendo todas as espécies de plantas medicinais. Após a análise do título e do resumo, 220 artigos foram selecionados e obtidos em texto completo por atenderem os critérios de inclusão. Nesta etapa foram excluídos 797 artigos, dentre eles estudos não experimentais, estudos em formato resumido e em idioma não incluído, e estudos envolvendo tipos de intervenção fora do escopo do estudo (medicamento fitoterápico associados, associação de espécies diferentes de plantas medicinais, medicamentos homeopáticos, compostos isolados, vitaminas e minerais associados e associação com acupuntura, intervenções nutricionais) (Figura 6).

Durante a coleta das informações de cada artigo, outros 40 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Além disso, dentre estes artigos excluídos alguns não apresentavam as características dos tipos de ensaios clínicos denominados terapêuticos exploratórios ou confirmatórios (objetos de avaliação deste trabalho) como alguns estudos de farmacocinética e farmacodinâmica encontrados.

Considerando cada espécie de planta medicinal, não foram encontrados artigos de estudos clínicos envolvendo produtos terapêuticos simples para nove espécies vegetais do grupo de plantas analisado (*Artemisia absinthium*, *Atropa belladonna*, *Capsicum annuum*, *Hamamelis virginiana*, *Maytenus ilicifolia*, *Mikania*

glomerata, *Salix alba*, *Rhamnus purshiana* e *Uncaria tomentosa*). Estas espécies sem estudos clínicos que avaliem a sua eficácia e segurança podem ser disponibilizadas no SUS na forma de medicamentos fitoterápicos, apresentam medicamentos fitoterápicos derivados com registro na ANVISA ou podem ser registradas mais facilmente por pertencerem à LMFRS (Tabela 1).

O número total final de artigos selecionados para análise envolvendo as demais espécies foi de 180 artigos, os quais foram avaliados quanto à qualidade do seu relato e a sua qualidade metodológica (Tabela 1).

Após a coleta e análise das informações presentes nos artigos dos ensaios clínicos foi verificado que estes artigos foram publicados entre 1977 e 2013. Analisando o número de artigos para cada espécie vegetal, observou-se que poucos artigos foram encontrados (Tabela 1). A espécie *Aloe vera* é a espécie com maior número de artigos de ensaios clínicos (18,9% do total) seguida das espécies *Centella asiatica* (8,9%) e *Echinacea purpurea* (8,3%) (Gráfico 2).

Considerando o tipo de produto investigado, a maioria dos ensaios clínicos avaliados envolveu medicamentos fitoterápicos (87,8%) e os demais estudos envolveram drogas vegetais, derivados vegetais ou planta medicinal *in natura*, produtos sem processamento industrial relatado. A diferenciação entre os tipos de produtos utilizados nos ensaios clínicos foi baseada no relato das características dos produtos. O processamento industrial, a presença de excipientes e a descrição da forma farmacêutica serviram como referência para classificar o produto como medicamento fitoterápico. A deficiência no relato das características dos produtos observada neste trabalho dificultou esta diferenciação.

Além disso, foram observadas outras características neste grupo de artigos analisados:

1. Para uma mesma indicação terapêutica existiam diferentes preparações da mesma espécie de planta medicinal;
2. Para uma mesma espécie de planta medicinal existiam ensaios clínicos que avaliavam diferentes indicações terapêuticas em cada ensaio;
3. Para cada indicação terapêutica eram avaliados pelo menos um desfecho clínico em cada ensaio;
4. O método de análise para cada desfecho clínico também podia ser diferente;
5. Número reduzido de participantes por ensaio clínico;

6. Poucos estudos que buscavam avaliar a melhor dose terapêutica tolerável através da avaliação de múltiplas doses de uma mesma preparação, o que geralmente é realizado nos estudos terapêuticos exploratórios
7. A lógica das fases da pesquisa clínica envolvendo medicamentos quimicamente definidos não é observada nestes ensaios, como será discutido mais adiante.

No Quadro 26 no final desta secção (página 248) traz as características gerais dos ensaios clínicos incluídos. Diante das características observadas não foi possível a classificação dos estudos clínicos avaliados neste trabalho em estudos de farmacologia humana, estudos terapêuticos exploratórios ou estudos terapêuticos confirmatórios. Os estudos selecionados para avaliação da qualidade foram todos os estudos cujos objetivos incluem a avaliação da eficácia/efeito das preparações de plantas medicinais.

Tabela 1. Levantamento bibliográfico e seleção dos artigos de ensaios clínicos para avaliação, envolvendo 41 espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais. Número de artigos final e porcentagem.

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Nº de artigos encontrados ⁴⁸		Artigos selecionados ⁴⁹	Nº de artigos final ⁵⁰	%
			Cochrane	Pubmed			
1	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	ANVISA/DV/LFRS	14	6	3	2	1,1%
2	<i>Allium sativum</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS	19	42	11	9	5,0%
3	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	ANVISA/LFRS/RENISUS/SUS	51	77	37	34	18,9%
4	<i>Alpinia speciosa</i> (J.C. Wendl.) K. Schum.	RENISUS	2	2	1	1	0,6%
5	<i>Artemisia absinthium</i> L.	RENISUS	1	5	0	0	0,0%
6	<i>Arctium lappa</i> L.	DV	1	1	1	1	0,6%
7	<i>Arnica montana</i> L.	ANVISA/DV/LFRS	27	18	2	2	1,1%
8	<i>Atropa belladonna</i> L.	ANVISA	29	2	1	0	0,0%
9	<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr.	ANVISA	29	33	12	11	6,1%
10	<i>Calendula officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS	6	12	4	4	2,2%
11	<i>Capsicum annuum</i> L.	ANVISA	0	2	1	0	0,0%
12	<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	RENISUS	0	0	1	1	0,6%
13	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	ANVISA/LFRS	27	32	17	16	8,9%
14	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	ANVISA/LFRS	26	50	18	14	7,8%
15	<i>Citrus aurantium</i> L.	DV	11	13	3	1	0,6%
16	<i>Copaifera</i> spp	RENISUS	1	2	2	2	1,1%
17	<i>Cordia verbenacea</i> D.C.	ANVISA/DV/RENISUS	1	0	1	1	0,6%
18	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.	ANVISA	4	6	3	2	1,1%
19	<i>Curcuma longa</i> L.	DV/RENISUS	18	55	8	8	4,4%
20	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	DV	2	3	3	3	1,7%
21	<i>Cynara scolymus</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	5	10	4	3	1,7%
22	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	ANVISA/LFRS	31	48	21	15	8,3%
23	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	ANVISA	1	4	1	1	0,6%
24	<i>Fumaria officinalis</i> L.	ANVISA	3	2	1	1	0,6%
25	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	ANVISA/RENISUS/SUS	5	12	3	3	1,7%
26	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	ANVISA/DV/LFRS	1	1	0	0	0,0%

⁴⁸ Busca bibliográfica realizada em agosto de 2012. Estes artigos foram selecionados através do Título e do Resumo.

⁴⁹ Estes artigos selecionados foram obtidos em texto completo e as informações foram coletadas.

⁵⁰ Artigos incluídos na análise final por atenderem a todos os critérios de inclusão.

Tabela 1. Levantamento bibliográfico e seleção dos artigos de ensaios clínicos para avaliação, envolvendo 41 espécies de plantas medicinais pertencentes às listas oficiais. Número de artigos final e porcentagem. (conclusão).

Nº	Planta medicinal	Presença nas listas oficiais	Nº de artigos encontrados ⁵¹		Artigos selecionados ⁵²	Nº de artigos final ⁵³	%
			Cochrane	Pubmed			
27	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meisn.	ANVISA/DV/RENISUS/SUS	16	20	5	5	2,8%
28	<i>Matricaria recutita</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS	1	8	2	1	0,6%
29	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	0	0	0	0	0,0%
30	<i>Melissa officinalis</i> L.	ANVISA/DV/LFRS	12	20	7	7	3,9%
31	<i>Mentha x piperita</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	7	8	1	1	0,6%
32	<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	0	0	0	0	0,0%
33	<i>Passiflora incarnata</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS	8	10	6	6	3,3%
34	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	ANVISA/DV/LFRS	4	6	3	3	1,7%
35	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	ANVISA/SUS	15	16	8	2	1,1%
36	<i>Salix alba</i> L.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	2	4	0	0	0,0%
37	<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi	ANVISA/DV/RENISUS/SUS	1	1	2	2	1,1%
38	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS/SUS	1	0	0	0	0,0%
39	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	ANVISA/DV/RENISUS/SUS	5	5	2	0	0,0%
40	<i>Valeriana officinalis</i> L.	ANVISA/LFRS	13	19	8	5	2,8%
41	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	ANVISA/DV/LFRS/RENISUS	27	36	17	13	7,2%
Total de artigos			426	591	220	180	100%

⁵¹ Busca bibliográfica realizada em agosto de 2012. Estes artigos foram selecionados através do Título e do Resumo.

⁵² Estes artigos selecionados foram obtidos em texto completo e as informações foram coletadas.

⁵³ Artigos incluídos na análise final por atenderem a todos os critérios de inclusão.

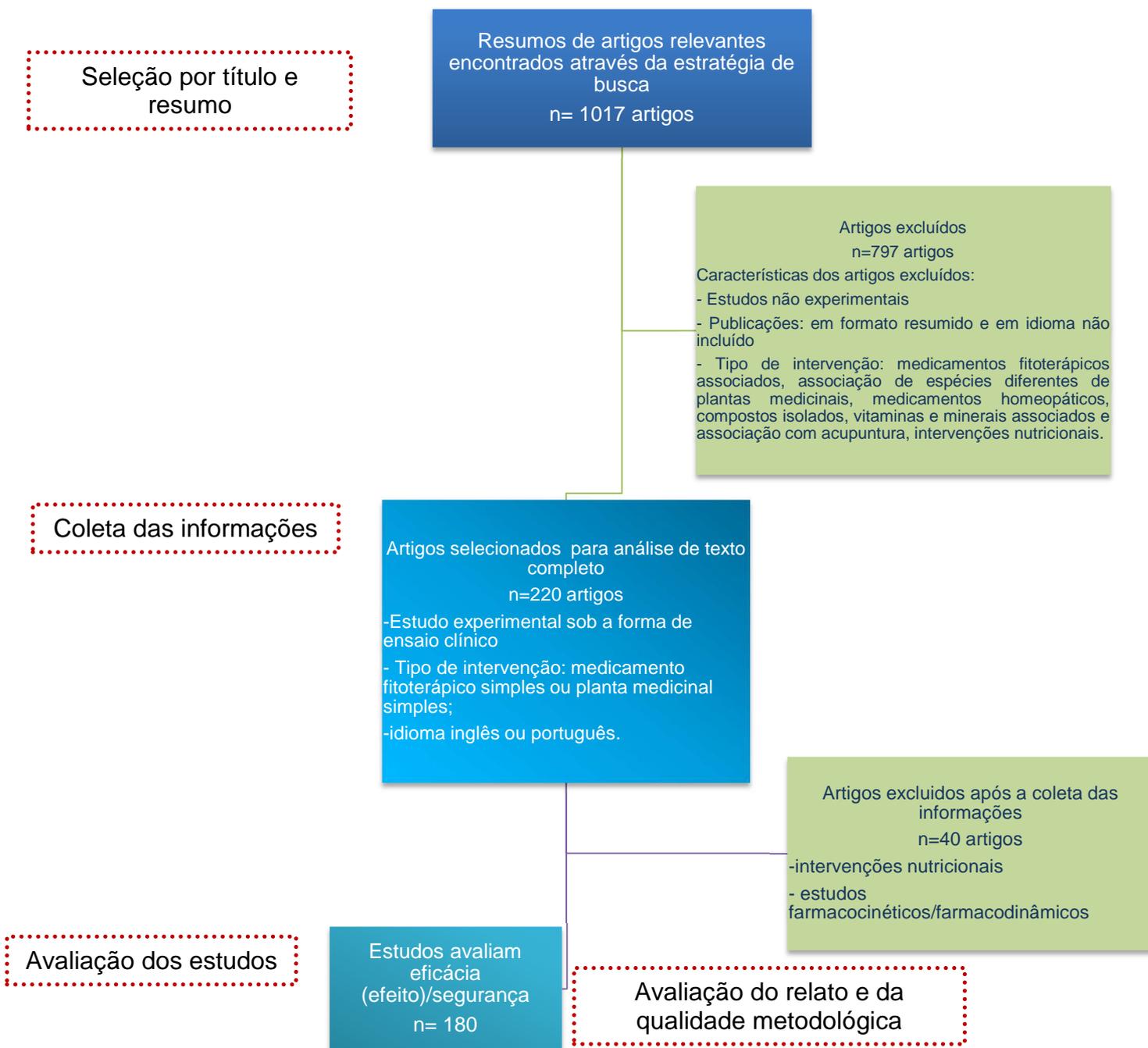


Figura 6. Estratégias metodológicas para elaboração do estudo: Seleção dos artigos, coleta das informações e avaliação dos artigos dos ensaios clínicos.

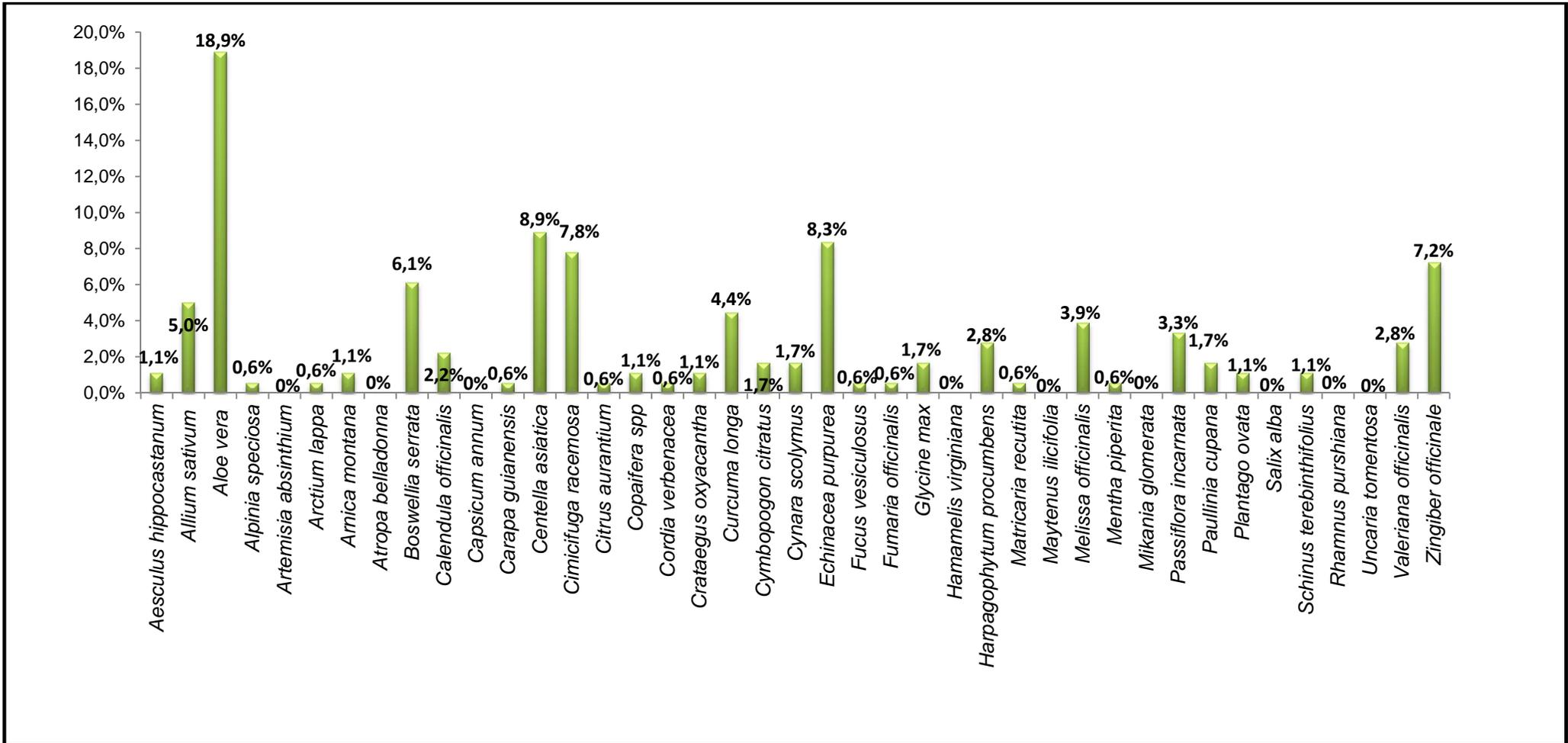


Gráfico 2. Distribuição da porcentagem de artigos envolvendo cada espécie vegetal no total de artigos avaliados.

Além disso, o número de participantes nos ensaios clínicos analisados variou de 4 a 1876 participantes, entretanto, a maioria dos ensaios (78,3%) envolve de 4 a 100 participantes (Gráfico 3). Um estudo deve ser grande o suficiente para ter uma alta probabilidade (potência) de detecção de uma diferença estatisticamente significativa clinicamente (ICHE8, 1997).

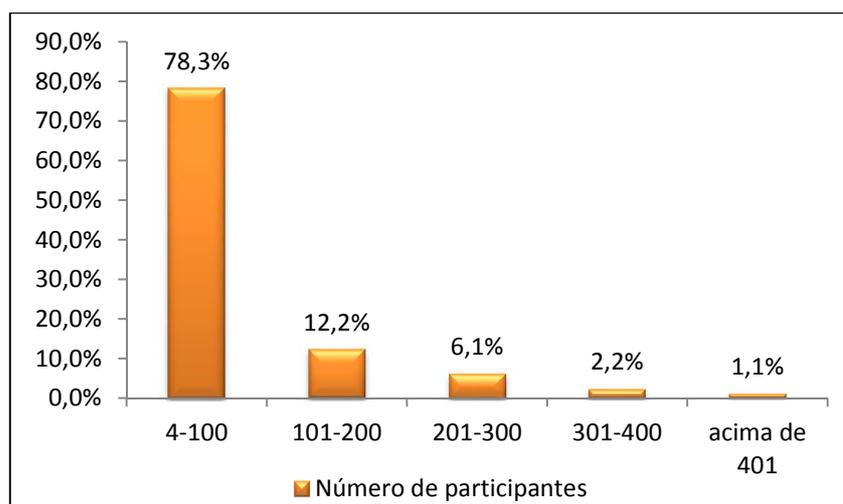


Gráfico 3. Proporção de participantes nos ensaios clínicos analisados de acordo com os intervalos estabelecidos.

2.1. Avaliação do relato

Na avaliação do relato destes estudos clínicos, dentre os 17 itens analisados, somente 3 itens (17,6%) foram descritos adequadamente em todas as publicações analisadas (Tabela 2). Na descrição dos produtos utilizados nas intervenções, todos os artigos relataram a nome científico da planta medicinal, entretanto somente 55,0% dos artigos descreveram qual parte da planta foi utilizada, e apenas 11,6% das publicações relataram a identificação da espécie vegetal ou o método de coleta do material. Ainda considerando as características dos produtos intervenção, 13,9% dos artigos relataram a análise das substâncias (metabólitos primários e/ou secundários) presentes nos produtos investigados, 27,8% descreveram a padronização relacionada à determinada substância marcador, e não mais do que 2,8% relataram pelo menos um teste de controle de qualidade para os produtos utilizados.

Quanto à descrição dos itens relacionados aos participantes, todos os artigos relataram o número total de participantes do estudo, entretanto, considerando a descrição dos critérios de elegibilidade dos participantes, 96,1% das publicações relataram os critérios de inclusão, e 86,7% relatam os critérios de exclusão.

O relato das características do grupo tratamento foi realizado por todos os artigos, mas somente 73,9% relataram adequadamente as características do grupo controle, e 99,4% descreveram a duração da intervenção.

Considerando o desenho e o método de execução do estudo, 92,8% dos artigos mencionaram o desenho, no entanto, 38,9% descreveram adequadamente o método de randomização e 7,8% o método de mascaramento.

De acordo com os resultados encontrados poucos artigos de ensaios clínicos descreveram adequadamente todas as características dos produtos investigados, do desenho e dos métodos de execução utilizados. A maioria dos artigos de ensaios clínicos avaliados não relatou a parte da planta utilizada, os métodos de coleta e identificação, não descreveram os constituintes (qualitativamente e quantitativamente), não descreveram a padronização do produto e os testes de controle de qualidade. A deficiência no relato destes critérios dificulta a generalização dos seus resultados e a comparação da sua eficácia e da sua segurança a outros produtos, condição necessária para que eles sejam aprovados no processo de incorporação de medicamentos no SUS.

Poucos artigos relataram adequadamente o método de geração da sequência de randomização e o método de mascaramento do estudo, o que dificulta a avaliação do risco de viés/qualidade metodológica dos resultados dos estudos. Conseqüentemente, 27,8% dos ensaios clínicos não puderam ser avaliados quanto ao risco de viés devido à deficiência no relato das suas características metodológicas (Tabela 5).

Tabela 2. Características dos estudos clínicos relatadas nos artigos e proporção de estudos que relataram adequadamente.

Tópicos	Nº	Itens coletados	Nº de estudos que relataram	%
Produto utilizado no grupo tratamento	1	Nome da planta medicinal	180	100,0%
	2	Parte da Planta	99	55,0%
	3	Descrição da dose/posologia	150	83,3%
	4	Padronização	50	27,8%
	5	Descrição dos constituintes	25	13,9%
	6	Descrição de pelo menos um teste de controle de qualidade	5	2,8%
	7	Coleta do material (local/data)	11	6,1%
	8	Identificação do material	11	6,1%
Participantes	9	Número total de participantes	180	100,0%
	10	Critérios de elegibilidade: inclusão	173	96,1%
	11	Critérios de elegibilidade: exclusão	156	86,7%
Grupos do estudo	12	Grupo tratamento	180	100,0%
	13	Grupo controle	133	73,9%
	14	Duração total do tratamento	179	99,4%
Desenho e método de execução do estudo	15	Desenho do estudo	167	92,8%
	16	Randomização: geração da sequência de alocação	70	38,9%
	17	Mascaramento	14	7,8%

2.2. Avaliação da qualidade metodológica ou avaliação do risco de viés

Com as informações das fichas de coleta, foram verificados dentro de cada estudo clínico todos os critérios necessários para a classificação do risco de viés relacionado a cada domínio: geração da sequência de randomização (Tabela 3) e mascaramento dos participantes, cuidadores e avaliadores de desfechos (Tabela 36).

O método de geração da sequência de randomização foi descrito corretamente em 38,9% dos estudos. Mais da metade dos estudos (57,8%) não mencionam a realização do processo de randomização ou não descreveram o método. Somente 3,3% das publicações descreveram os estudos como não randomizados ou descreveram erroneamente o método de geração da sequência de randomização.

Tabela 3. Análise dos critérios para julgamento do risco de viés de seleção.

Domínio avaliado: Geração da sequência de randomização (Viés de seleção)				
Risco de viés	Critérios verificados	Nº de estudos clínicos	%	% Total
Alto risco de viés	Não randomizados	3	1,7%	3,3%
	Randomizados com descrição errada	3	1,7%	
Risco de viés não claro	Não menciona randomização	45	25,0%	57,8%
	Randomizado sem descrição	59	32,8%	
Baixo risco de viés	Randomizado com descrição	70	38,9%	38,9%
Total de ensaios analisados		180	100,0%	100,0%

O mascaramento dos participantes, dos cuidadores e dos avaliadores de desfechos foi descrito corretamente (descrição de quem foi mascarado, do método de mascaramento e da avaliação final do sucesso do método) somente em 7,8% dos estudos. Além disso, 27,2% dos estudos não mencionam a realização do mascaramento e 65,0% são descritos como não mascarados ou mascarados sem descrição (Tabela 4).

Tabela 4. Análise dos critérios para julgamento do risco de viés de desempenho e de mensuração.

Domínio avaliado: Mascaramento dos participantes, cuidadores e avaliadores de desfechos (Viés de desempenho e viés de mensuração)				
Risco de viés	Crítérios verificados	Nº de estudos clínicos	%	% Total
Alto risco de viés	Não mascarado	17	9,4%	65,0%
	Mascarado sem descrição	100	55,6%	
Risco de viés não claro	Não menciona mascaramento	49	27,2%	27,20%
Baixo risco de viés	Mascarado com descrição	14	7,8%	7,80%
Total de ensaios analisados		180	100%	100%

Após a classificação individual de cada domínio foi realizada a classificação final do risco de viés dos resultados para cada estudo clínico (Tabela 5). Do total de estudos clínicos avaliados, 65,0% apresentam alto risco de viés nos seus resultados (ensaios clínicos de baixa qualidade metodológica), somente 7,8% apresentam baixo risco de viés (ensaios clínicos de boa qualidade metodológica) e 27,2% não foram avaliados quanto ao risco de viés devido ao relato incompleto (ensaios sem classificação) (Gráfico 4).

Tabela 5. Classificação final do risco de viés para cada estudo clínico e do tipo de estudo considerando todos os tipos de vieses analisados.

Risco de viés final	Nº estudos clínicos	%	Tipo de estudo clínico
Alto risco de viés	117	65,0%	Baixa qualidade metodológica
Risco de viés não claro	50	27,8%	Sem classificação
Baixo risco de viés	13	7,2%	Boa qualidade metodológica
Total de ensaios	180	100,0%	

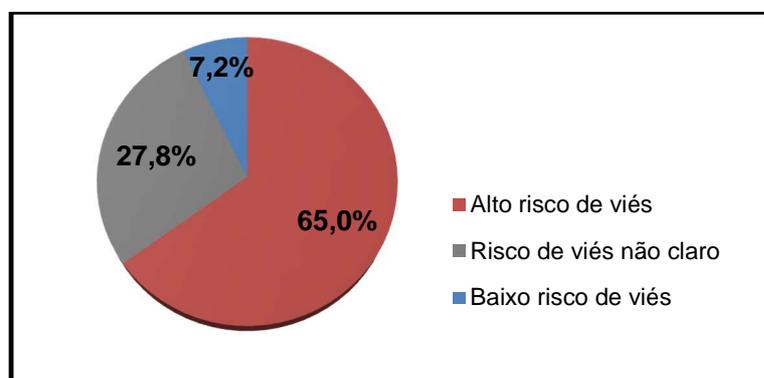


Gráfico 4. Distribuição dos estudos clínicos de acordo com o risco de viés dos resultados.

De acordo com a avaliação, a maioria dos estudos (65,0%) apresentou alto risco de viés dos seus resultados devido às deficiências no processo de alocação dos participantes e no mascaramento dos participantes, cuidadores e avaliadores dos desfechos. Portanto, a maioria dos estudos encontrados apresentam baixa qualidade metodológica.

Somente 7,2% dos ensaios (13 estudos) apresentaram baixo risco de viés dos seus resultados, ou seja, boa qualidade metodológica. Dentre eles estão um ensaio clínico envolvendo *Curcuma longa* (Chainani-Wu et al., 2007), dois ensaios clínicos envolvendo *Cynara scolymus* (Bundy et al., 2008; Pittler et al., 2003), sete ensaios clínicos envolvendo *Echinacea purpurea* (Vonau et al., 2001; O'neil et al., 2008; Yale, Liu, 2004; Taylor et al., 2003; Grimm, Miller, 1999; Goel et al., 2004; Melchart et al., 1998), um ensaio com *Fumaria officinalis* (Brinkhaus et al., 2005), um ensaio com *Melissa officinalis* (Kennedy et al., 2004) e outro com *Valeriana officinalis* (Taibi et al., 2009). Entretanto, na análise detalhada destes ensaios clínicos todas as suas publicações não foram relatadas adequadamente considerando a descrição das características dos produtos avaliados, como local de coleta e o método de autenticação da espécie vegetal utilizada.

A análise dos ensaios clínicos envolvendo a espécie *Equinacea purpurea*, com maior número de artigos de boa qualidade metodológica, demonstrou uma grande variabilidade entre os estudos no que se refere à parte da planta utilizada no produto investigado, a padronização do produto que somente é realizada em dois ensaios, e as variações nas durações dos tratamentos e nas dosagens utilizadas. Isto também foi observado nos artigos envolvendo as demais espécies vegetais (Quadro 26).

3. Ensaio clínico avaliado e papel na Tomada de Decisões em Saúde

Considerando a representatividade da amostra de artigos analisados, a deficiência nos relatos e a baixa qualidade metodológica para a maioria dos artigos avaliados, e o número reduzido de artigos encontrados para cada espécie, não existem boas evidências resultantes de estudos clínicos para dar suporte ao uso terapêutico dos medicamentos fitoterápicos e demais produtos terapêuticos derivados das espécies de plantas medicinais analisadas.

A variação nos tratamentos avaliados nos ensaios clínicos envolvendo produtos terapêuticos derivados de uma mesma espécie de planta medicinal e a carência de estudos clínicos de elevada qualidade metodológica envolvendo as espécies de plantas medicinais analisadas dificultam a organização dos dados destes estudos primários em revisões sistemáticas. Revisões sistemáticas de elevada qualidade científica são instrumentos importantes na tomada de decisões na prática clínica.

Além disso, ensaios clínicos de baixa qualidade metodológica, ou seja, contendo resultados tendenciosos, não são adequados para dar suporte ao estabelecimento da relação risco/benefício do uso terapêutico de um produto de interesse à saúde. Portanto, não existem evidências científicas com boa qualidade que possam ser utilizadas pela agência reguladora para autorizar a comercialização de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais.

Dessa forma, torna necessária a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos envolvendo as demais espécies de plantas medicinais citadas neste trabalho, considerando que ainda que existem poucos estudos de revisão sistemática na área, e que muitos dos estudos de revisão sistemática elaborados pela colaboração Cochrane envolvendo a avaliação da eficácia de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais também não encontraram evidência de qualidade para dar suporte ao uso terapêutico destes produtos (Linde et al., 2006; Myiasaka, et al., 2006; 2007; Stabler et al., 2012; Pitler, Ernst, 2012; Dat et al., 2012; Leach, Moore, 2012; Wider et al., 2013).

4. A Pesquisa e o desenvolvimento de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais

A pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos envolvem diversas etapas desde a pesquisa básica, a pesquisa pré-clínica e a pesquisa clínica. Do conceito terapêutico a molécula, da molécula ao potencial medicamento, do potencial medicamento ao medicamento registrado com eficácia e segurança avaliados previamente em animais e em seres humanos. Entretanto, é através dos ensaios clínicos que os dados da pesquisa básica e da pesquisa pré-clínica são inseridos na prática médica com a finalidade de avaliar a utilidade da teoria científica na elaboração de novos medicamentos eficazes e seguros para o tratamento de pacientes (Hill, Rang, 2013).

O planejamento de todas as etapas da pesquisa e desenvolvimento de produtos é de grande relevância na elaboração de produtos eficazes, seguros e de qualidade. É a partir da determinação da dose terapêutica e tolerável nos estudos pré-clínicos que é estabelecido o intervalo de doses que será utilizado nos primeiros estudos clínicos envolvendo seres humanos. Todo o planejamento dos ensaios clínicos é baseado nas informações obtidas nos estudos pré-clínicos, dentre elas: mecanismo de ação do produto terapêutico, relação dose-resposta, duração da ação, efeitos farmacológicos sistêmicos e estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ICH E8, 1997; Hill, Rang, 2013).

A lógica das fases seqüenciais da pesquisa clínica envolvendo medicamentos quimicamente definidos decorre do fato de que cada etapa clínica tem o seu objetivo a fim de contribuir para a determinação da eficácia e da segurança do produto investigado. Nas etapas clínicas iniciais do desenvolvimento são identificadas as características dos produtos sob investigação e a partir destas informações são planejadas as próximas etapas de avaliação. A relação dose/resposta deve ser obtida em todas as fases de desenvolvimento desde os estudos de segurança iniciais, os estudos farmacodinâmicos de curto prazo, até os grandes estudos confirmatórios de eficácia, envolvendo centenas a milhares de participantes (ICHE8, 1997).

A intenção de uso terapêutico de plantas medicinais na forma de medicamentos fitoterápicos industrializados requer a avaliação científica destes produtos em seres humanos como qualquer outro medicamento (Lapa et al., 2010).

O princípio ético de que o benefício advindo da utilização de um produto com finalidade medicamentosa deve superar seu risco potencial deve ser aplicado também como requisito para a realização de ensaios clínicos envolvendo estes produtos (Brasil, 1996 a). Dessa forma, a validação científica do potencial terapêutico e da segurança dos produtos derivados de plantas medicinais através de estudos pré-clínicos nas etapas anteriores da pesquisa e desenvolvimento de produtos, deve ser realizada previamente a sua experimentação clínica.

A utilização terapêutica de plantas medicinais pelo homem previamente a sua avaliação experimental clínica vem sugerindo que estes produtos não precisam ser avaliados nas fases iniciais (estudo de farmacologia humana) da pesquisa clínica, mas somente nas fases mais tardias do desenvolvimento clínico (OMS, 2008). Dessa forma, o que ocorre na prática é que a pesquisa clínica envolvendo produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais não é adequadamente planejada para avaliar novas estratégias terapêuticas.

A caracterização farmacocinética (ou toxicocinética) ou farmacodinâmica (ou toxicodinâmica) dos produtos investigados não ocorre efetivamente, poucos estudos avaliam os intervalos de dosagem e os esquemas de administração, e por isso, os ensaios clínicos envolvendo estes produtos não são replicáveis, observando-se na comparação dos estudos, a utilização de diferentes tipos de produtos a partir de uma mesma espécie de planta medicinal para uma mesma indicação terapêutica, o uso de diferentes doses terapêuticas e variação na duração do tratamento para um mesmo produto e indicação de uso, e ainda o pequeno número de participantes por ensaio. Estes detalhes são ilustrados na Quadro 26, no final desta secção, que traz as características gerais dos estudos clínicos avaliados.

A dificuldade na validação científica dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais durante as etapas da pesquisa básica e pré-clínica, e a conseqüente falta de caracterização farmacológica e toxicológica, não oferece o fundamento científico necessário para a realização de ensaios clínicos envolvendo estes produtos. O planejamento da pesquisa clínica deve ser orientado pelos princípios éticos da pesquisa científica em seres humanos: promover pesquisas com valor social e proteger os participantes dos estudos clínicos. Não há propósito em expor pacientes a medicamentos que não foram caracterizados adequadamente quanto ao mecanismo de ação terapêutico e à presença de toxinas em sua

composição, tão bem não é ético submetê-los a intervenções cujos resultados não terão validade na prática clínica.

5. Súmula dos principais resultados

- Não foram encontrados artigos de estudos clínicos envolvendo produtos terapêuticos simples para nove espécies vegetais do grupo de plantas analisado (*Artemisia absinthium*, *Atropa belladonna*, *Capsicum annuum*, *Hamamelis virginiana*, *Maytenus ilicifolia*, *Mikania glomerata*, *Salix alba*, *Rhamnus purshiana* e *Uncaria tomentosa*). Estas espécies sem estudos clínicos que avaliem a sua eficácia e segurança podem ser disponibilizadas no SUS na forma de medicamentos fitoterápicos, apresentam medicamentos fitoterápicos derivados com registro na ANVISA ou podem ser registradas mais facilmente por pertencerem à LMFRS;
- Dentre as publicações dos ensaios clínicos analisadas, a deficiência no relato das características do produto terapêuticos derivados de plantas medicinais dificulta a generalização dos seus resultados destes estudos e a comparação da sua eficácia e da sua segurança a outros produtos, condição necessária para eles sejam aprovados no processo de incorporação de medicamentos no SUS.
- Poucos artigos relataram adequadamente o método de geração da sequência de randomização e o método de mascaramento do estudo, o que dificulta a avaliação do risco de viés/qualidade metodológica dos resultados dos estudos. Conseqüentemente, 27,8% dos ensaios clínicos não puderam ser avaliados quanto ao risco de viés devido à deficiência no relato das suas características metodológicas.
- De acordo com a avaliação, a maioria dos estudos (65,0%) apresentou alto risco de viés dos seus resultados devido às deficiências no processo de alocação dos participantes e no mascaramento dos participantes, cuidadores e avaliadores dos desfechos. Portanto, a maioria dos estudos encontrados apresentam baixa qualidade metodológica.
- Não existem evidências científicas com boa qualidade que possam ser utilizadas pela agência reguladora para autorizar a comercialização de

produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, e também para orientar decisões na clínica médica.

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade.

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo do estudo	Referência
1	<i>Aesculus hippocastanum</i>	MF: Comprimidos contendo extrato das sementes (paciente é o seu próprio controle)	8 semanas	87	Pacientes com Insuficiência venosa crônica	Avaliar a segurança e a eficácia do produto comercial contendo castanha-da-índia no tratamento da insuficiência venosa crônica	Dickson et al., 2004
2	<i>Aesculus hippocastanum</i>	MF: Extrato seco da semente VS placebo	20 semanas	54	Pacientes com Insuficiência venosa crônica	Avaliar a eficácia e a segurança do extrato da planta no tratamento IVC	Morales Paris, Soares, 1993
3	<i>Allium sativum</i>	MF: Enxaguatório bucal contendo extrato de alho a 2,5% (bulbo) VS Enxaguatório bucal contendo 0,12% de clorexidina VS Enxaguatório bucal contendo 0,2% de óleo de chá verde	7 dias	30	Voluntários saudáveis	Avaliar a atividade antimicrobiana do alho, chás verde comparado a clorexidina	Grosso et al., 2002
4	<i>Allium sativum</i>	MF: Cápsulas contendo óleo de alho 275mg/cada VS cápsulas de óleo de alho mais omeprazol 20mg/capsula	2 semanas	20	Pacientes com complicações dispépticas por <i>H. Pylori</i>	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento de infecção por <i>H. Pylori</i>	Aydin et al., 1997
5	<i>Allium sativum</i>	MF: Comprimidos contendo pó de alho 400mg/cada VS cápsulas contendo 250mg de penicilamina	4 semanas	117	Pacientes expostos ao chumbo	Avaliar a eficácia da preparação de alho no tratamento do envenenamento crônico por chumbo comparado a penicilamina	Kianoush et al., 2012
6	<i>Allium sativum</i>	MF: Extrato de alho líquido 305g/ml (paciente é o seu próprio controle)	4 semanas	5	Pacientes com anemia falciforme	Avaliar a eficácia de preparação da planta no tratamento da anemia falciforme	Takasu et al., 2006
7	<i>Allium sativum</i>	MF: Cápsulas de gelatina Contendo óleo essencial de alho 10g/cada VS placebo	20 dias	20	Pacientes com infarto agudo do miocárdio	Avaliar a eficácia do óleo de alho na atividade fibrinolítica em pacientes com doença coronariana	Bordia et al., 1977
8	<i>Allium sativum</i>	MF: Comprimidos contendo pó de alho VS placebo	48 meses	280	Pacientes com placas ateroscleróticas e fatores de risco associados	Avaliar a eficácia da preparação da planta no volume da placa de aterosclerose	Koscietny et al., 1999

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continua).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
9	<i>Allium sativum</i>	MF: Cápsulas contendo óleo de alho VS placebo	3 meses	60	Pacientes que já sofreram infarto do miocárdio com ou sem angina	Avaliar os efeitos da preparação da planta nos níveis séricos de lipídios, açúcar, fibrinogênio, a atividade fibrinolítica e outros em pacientes com doença coronariana	Bordia et al., 1998
10	<i>Allium sativum</i>	MF: Comprimidos contendo o pó de alho 300mg/cada VS placebo	12 semanas	70	Pacientes com diabetes melitus e dislipidemia	Avaliar o efeito da preparação da planta sobre os principais fatores de risco cardiovasculares em pacientes com diabetes melitus	Ashraf et al., 2005
11	<i>Allium sativum</i>	DV: Óleo de alho ou extrato de ginkgo VS placebo	6 meses	60	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito sobre a viscosidade sanguínea dos extratos de alho e de ginkgo.	Galduróz et al., 2007
12	<i>Aloe vera</i>	MF: Emulsão com 30% de extrato de <i>Aloe vera</i> mais excipientes VS placebo	6 semanas	46	Pacientes com dermatite seborreica	Avaliar o efeito da preparação da planta em pac. com dermatite seborreica	Vardy et al, 1999
13	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel contendo 70 % de droga vegetal (mucilagem das folhas) de <i>Aloe vera</i> mais excipientes VS placebo	8 semanas	54	Pacientes diagnosticados com líquen plano oral	Avaliar a eficácia da preparação da planta no controle do líquen plano oral	Choonhakarn et al., 2008
14	<i>Aloe vera</i>	DV: mucilagem de <i>Aloe vera</i> (folhas) VS benzilbenzoato a 25%	3 dias	30	Pacientes com sarna	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento da sarna	Oyelami et al., 2009
15	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel contendo <i>Aloe vera</i> (folhas) a 98% VS creme aquoso	2 semanas	225	Mulheres que tinham passado por lumpectomia ou mastectomia parcial e em radioterapia	Avaliar a eficácia da preparação da planta na redução dos efeitos adversos observados na pele após a radioterapia	Heggie et al., 2002
16	<i>Aloe vera</i>	MF: Suco contendo 80% de suco de <i>Aloe vera</i> (folhas) mais excipientes VS placebo	8 semanas	61	Pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço	Avaliar a eficácia do suco de <i>Aloe vera</i> no alívio da mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Puataweepong et al., 2009
17	<i>Aloe vera</i>	MF: Creme contendo gel em pó de <i>Aloe vera</i> (folhas) 0,5% mais excipientes VS placebo	28 dias	49	Pacientes com hemorróida e com indicação de cirurgia	Avaliar a eficácia da preparação da planta na redução da dor e na cicatrização pós-hemorroidectomia	Eshghi et al., 2010
18	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel contendo mucilagem (folhas) de <i>Aloe vera</i> 100% mais excipientes VS placebo	8 semanas	34	Pacientes com líquen vulvar	Avaliar a eficácia do gel de <i>Aloe vera</i> no controle do líquen vulvar	Rajar et al., 2008

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
19	<i>Aloe vera</i>	MF: Dentífrico contendo <i>Aloe vera</i> (folhas) VS dentífrico com flúor	30 dias	30	Pacientes com problemas gengivais	Avaliar a eficácia de dentífrico contendo <i>Aloe vera</i> no controle da placa e da gengivite	Oliveira et al., 2008
20	<i>Aloe vera</i>	MF: Creme contendo <i>Aloe vera</i> a 0,5% (folhas) VS sulfadiazina de prata	até a cicatrização completa	30	Pacientes com queimaduras de segundo-grau	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento de queimaduras de segundo-grau	Khorasani et al., 2009
21	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel contendo 98% de gel de <i>Aloe vera</i> (folhas) mais gel inerte VS placebo	1 mês	194	Pacientes com câncer de mama e em radioterapia	Avaliar a eficácia do gel de <i>Aloe vera</i> na profilaxia da toxicidade de pele induzida por radioterapia	Williams et al., 1996
22	<i>Aloe vera</i>	MF: Líquido contendo gel de <i>Aloe vera</i> (folhas) mais excipientes VS placebo	4 semanas	44	Pacientes com colite ulcerativa	Avaliar a eficácia e a segurança do gel de <i>Aloe vera</i> no tratamento da colite ulcerativa	Langmead et al., 2004
23	<i>Aloe vera</i>	MF: Creme hidrofílico contendo extrato (folhas) de <i>Aloe vera</i> a 0,5% mais excipientes VS placebo	4 semanas	60	Pacientes com psoríase	Avaliar a eficácia e a segurança da preparação da planta no tratamento da psoríase	Syed et al., 1996
24	<i>Aloe vera</i>	MF: extrato da planta (folhas) VS salina mais gaze	10 semanas	41	Pacientes com ulcera de pressão	Avaliar o efeito do gel de <i>Aloe vera</i> na cicatrização da ulcera de pressão comparada a salina	Thomas et al., 1998
25	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel de <i>Aloe vera</i> (folhas) mais curativo adesivo de oxido de polietileno VS Curativo adesivo com oxido de polietileno	até a cicatrização completa	18	Pacientes com cicatrizes de acne	Avaliar o efeito do gel de <i>Aloe vera</i> na cicatrização	Fulton, 1990
26	<i>Aloe vera</i>	Planta in natura: Folhas frescas (paciente é o seu próprio controle)	7 dias	13	Crianças voluntárias saudáveis	Avaliar as alterações na urina de pacientes que ingeriram folhas frescas de <i>Aloe vera</i> Para investigar potencial formação de pedras nos rins	Kirdpon et al., 2006
27	<i>Aloe vera</i>	MF: Extrato de <i>Aloe vera</i> (folhas) 0,10%, 0,25% ou 0,50% Mais vários excipientes VS placebo	2 semanas	20	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito hidratante na pele de diferentes concentrações de <i>Aloe vera</i>	Dal'belo et al., 2006
28	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel contendo 98% de gel das folhas da planta mais excipientes VS placebo	4 semanas	41	Pacientes com placas estáveis de psoríase nos braços e/ou pernas	Avaliar a eficácia do gel da planta no tratamento da psoríase	Paulsen et al., 2005
29	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel da planta 97% (folhas) VS placebo VS creme a 1% de hidrocortisona	2 dias	40	Voluntários saudáveis	Avaliar a efeito antiinflamatório do gel da planta no teste de eritema	Reuter et al., 2008
30	<i>Aloe vera</i>	MF: Creme contendo pó de <i>Aloe vera</i> (folhas) a 0,5% VS placebo VS curativo de gaze	até a cicatrização completa	45	Pacientes que perderam tecido cutâneo devido a trauma, tumor ou escaras.	Avaliar a eficácia da preparação da planta na cicatrização e na infecção do enxerto de pele	Khorasani et al., 2011

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
31	<i>Aloe vera</i>	MF: Suspensão aquosa 70% de <i>Aloe vera</i> mais excipientes VS placebo	12 semanas	64	Pacientes com líquen plano oral	Avaliar a eficácia da preparação da planta no líquen plano oral comparado ao placebo	Salazar-Sanchez et al., 2010
32	<i>Aloe vera</i>	MF: Creme contendo 70% de gel de <i>Aloe vera</i> VS creme contendo 0,1% de acetona de triancinolona	8 semanas	80	Pacientes com placa de psoríase crônica	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento da psoríase	Choonhakam et al., 2010.
33	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel contendo gel de <i>Aloe vera</i> mais excipientes VS creme	4 a 6 semanas	45	Crianças com diagnósticos diferentes e com indicações para radioterapia	Avaliar a eficácia da preparação da planta na prevenção e no tratamento da dermatite induzida por radioterapia	Merchant et al., 2007
34	<i>Aloe vera</i>	MF: Solução de <i>Aloe vera</i> contendo 94,5% de suco de <i>Aloe vera</i> mais excipientes VS placebo	durante a radioterapia	58	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço e em radioterapia	Avaliar a eficácia da preparação da planta na redução da mucosite induzida por radioterapia	Su et al., 2004
35	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel de <i>Aloe vera</i> a 85% mais outros ingredientes Vs vaselina	até a cicatrização completa	27	Pacientes com feridas de queimaduras	Avaliar o efeito do gel de <i>Aloe vera</i> na cicatrização de feridas de queimaduras	Visuthikosol, et al., 1995
36	<i>Aloe vera</i>	MF: Acemanan é um extrato da planta Produto comercial: Carrasyn® hidrogel VS peróxido de hidrogênio mais pomada antibiótico Bacitracin mais adesivo	2 semanas	49	Pacientes sofreram biopsia de câncer de pele	Avaliar o efeito dos produtos na cicatrização de feridas de biopsias de tumor	Phillips et al., 1995
37	<i>Aloe vera</i>	MF: Enxaguatório bucal com 99% de gel de <i>Aloe vera</i> , mais excipientes VS salina	28 dias	7	Pacientes com periodontite	Avaliar o efeito do preparação da planta na cicatrização pós-cirúrgica	Rieger, Carson, 2002
38	<i>Aloe vera</i>	MF: Extrato de <i>Aloe vera</i> 0,5% em creme hidrofílico VS extrato de <i>Aloe vera</i> 0,5% em gel	5 dias	120	Homens circuncidados e com primeiro episódio de herpes genital	Avaliar o efeito das preparações de <i>Aloe vera</i> no controle da herpes genital	Syed et al., 1996
39	<i>Aloe vera</i>	DV: solução - Luvas contendo gel de <i>Aloe vera</i> a 25% VS luvas sem gel	30 dias	30	Pacientes com dermatite de contato nas mãos associada a exposição ocupacional	Avaliar a eficácia do gel de <i>Aloe vera</i> em luvas no tratamento da dermatite de contato associada a exposição ocupacional	West, Zhuet, 2003
40	<i>Aloe vera</i>	MF: Creme contendo <i>Aloe vera</i> 70% VS placebo	3 semanas	20	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia da preparação da planta na prevenção e no tratamento das queimaduras e bronzeamento devido a exposição solar	Puvabanditsin, Vongtongsri, 2005
41	<i>Aloe vera</i>	DV: Solução em pó de <i>Aloe vera</i> em água deionizada VS placebo	1 dia	16	Voluntários saudáveis	Avaliar os efeitos da preparação da planta nas medidas de eletrocardiograma e pressão sanguínea em voluntários saudáveis	Shah et al., 2010

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
42	<i>Aloe vera</i>	MF: Sabão: Gel de <i>Aloe vera</i> 100% mais excipientes no sabão Dove VS Sabão Dove®	Até a cicatrização completa	73	Pacientes em radioterapia	Avaliar o efeito de sabão neutro mais <i>Aloe vera</i> versus sabão neutro sozinho na redução da incidência de reações de pele em pacientes submetidos a radioterapia	Olsen et al., 2001
43	<i>Aloe vera</i>	MF: Gel de <i>Aloe vera</i> mais tratamento padrão VS tratamento padrão (descrito em publicações anteriores)	Até a cicatrização completa	21	Pacientes pós operados com feridas cirúrgicas	Avaliar o efeito da preparação da planta no tempo de cicatrização de feridas cirúrgicas	Schmidt, Greenspoon, 1991
44	<i>Aloe vera</i>	MF: Formulação contendo <i>Aloe vera</i> (folhas) com sabor de manga VS placebo	1 mês	54	Pacientes diagnosticados com a síndrome do intestino irritável	Avaliar o efeito da formulação da planta sobre os sintomas da síndrome do intestino irritável	Davis et al., 2006
45	<i>Aloe vera</i>	MF: Enxaguatório bucal com <i>Aloe vera</i> VS pasta de triancinolone acetonide 0,1%.	2 meses	46	Pacientes com líquen plano oral	Avaliar o efeito da preparação da planta no controle do líquen plano oral	Mansourian et al., 2011
46	<i>Alpinia speciosa</i>	D :Chá Contendo 0,8g drgoa vegetal/100ml VS placebo	Dose única	10	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito diurético da preparação da planta em voluntários saudáveis	Laranja et al., 1991
47	<i>Arnica Montana</i>	MF: Gel da planta contendo 50g tintura (capítulos florais) de arnica (paciente é o seu próprio controle)	6 semanas	79	Pacientes com osteoartrite no joelho	Avaliar a eficácia da preparacao da planta na osteoartrite	Knuessel, Weber, 2002
48	<i>Arnica Montana</i>	MF: Creme contendo arnica VS placebo	2 dias	55	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia do creme de arnica na diminuição da dor na perna e panturrilha	Adkison et al., 2010
49	<i>Arctium lappa</i>	MF: Emulsão contendo PEG-40 e 1,2% de Extrato do fruto da planta (paciente é o seu próprio controle)	12 semanas	40	Voluntários	Avaliar o efeito da preparação da planta na melhora dos sinais de idade da pele do rosto	Knott et al., 2008
50	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo preparação da planta 350mg/cada VS placebo	4 semanas	40	Pacientes diagnosticados em tumor cerebral e em radioterapia	Avaliar o efeito da preparação da planta no edema cerebral relacionado a radioterapia em pacientes com tumores cerebrais	Kirste et al., 2011
51	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo extrato da resina em etanol 80% excipientes 400mg/cada VS placebo	12 semanas	82	Pacientes diagnosticados com Doença de Crohn	Avaliar a eficácia e a segurança do extrato da planta no controle a longo-prazo da doença de Crohn	Holtmeier et al., 2011
52	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo goma-resina da planta 300mg/cada VS comprimidos contendo Sulfasalazina	6 semanas	30	Pacientes com colite crônica	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento da colite crônica	Gupta et al., 2001
53	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo extrato da goma 333mg/cada VS placebo	8 semanas	30	Pacientes com osteoartrite de joelho	Avaliar a eficácia e segurança da preparação da planta no tratamento da osteoartrite	Kimmatkar et al., 2003

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
54	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo extrato 400mg/cada VS placebo	6 semanas	31	Pacientes com colite colagenosa	Avaliar a eficácia do extrato da planta nos sintomas, na qualidade de vida e histologia em pacientes com colite colagenosa	Madisch et al, 2007
55	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas Contendo extrato de goma-resina 333mg/cada VS Valdecoxibina 10mg	6 meses	66	Pacientes com osteoartrite no joelho	Avaliar a eficácia e a segurança da preparação da planta no tratamento da osteoartrite de joelho comparada a valdecoxibina	Sontakke et al., 2007
56	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo extrato 50mg/cada 5-Loxina VS mesmo tratamento duas vezes a dose VS placebo	90 dias	60	Pacientes com osteoartrite de joelho por mais de 3 meses	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento da osteoartrite de joelho	Sengupta et al., 2010
57	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo extrato 50mg/cada 5-Loxina VS placebo	90 dias	75	Pacientes com osteoartrite de joelho por mais de 3 meses	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento da osteoartrite de joelho	Sengupta et al., 2008
58	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo resina em pó da planta 300mg/cada VS placebo	6 semanas	80	Pacientes com asma brônquica	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento da asma brônquica	Gupta et al., 1998
59	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsulas contendo resina em pó da planta 350mg/cada VS Sulfalazina	6 semanas	50	Pacientes com colite ulcerativa	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento da colite ulcerativa	Gupta et al., 1997
60	<i>Boswellia serrata</i>	MF: Cápsula contendo resina da planta enriquecido com ácidos boswelicos VS placebo	30 dias	60	Pacientes com sintomas de osteoartrite	Avaliar se a preparação da planta reduz os sintomas da osteoartrite	Vishal et al., 2011
61	<i>Calendula officinalis</i>	MF: Pomada contendo extrato de calêndula (flores) a 7,5%VS placebo	3 semanas	34	Pacientes com úlcera venosas nas pernas	Avaliar a eficácia terapêutica de calêndula na epitelização de úlceras venosa	Duran et al., 2005
62	<i>Calendula officinalis</i>	MF : Gel contendo extrato de calêndula (<i>inflorescências</i>) (paciente é o seu próprio controle)	Sem descrição	13	Pacientes com diversos tipos de lesões	Avaliar o efeito cicatrizante da preparação da planta em lesões	Neto et al., 1996
63	<i>Calendula officinalis</i>	MF: Pomada contendo extrato VS Trolamina	durante a radioterapia	254	Pacientes com câncer de mama não metastático em tratamento com radioterapia	Avaliar a eficácia de pomada contendo extrato da planta na prevenção da irritação de pele causada induzida por radiação em pacientes com câncer de mama e em radioterapia	Pommier et al., 2004

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
64	<i>Calendula officinalis</i>	MF: Creme contendo extrato (planta) a 3% mais excipientes (paciente é o seu próprio controle)	8 semanas	21	Voluntários saudáveis	Avaliar os efeitos do extrato da planta nos parâmetros mecânicos da pele em voluntários saudáveis	Akhtar et al., 2011
65	<i>Carapa guianensis</i>	DV: Óleo essencial da planta VS DEET (Diethyl metilbenzamida) VS óleo de andiroba a 15%	dose única	4	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia como repelente tópico do óleo da planta comparado ao DEET	Miot et al., 2004
66	<i>Centella asiatica</i>	MF: Cápsulas contendo droga vegetal em pó (500mg cada) VS placebo	dose única	40	Voluntários saudáveis	Avaliar a atividade ansiolítica da planta em indivíduos saudáveis	Bradwejn et al., 2000
67	<i>Centella asiatica</i>	MF: Cápsulas contendo extrato 50mg cada VS placebo	21 dias	200	Pacientes diabéticos com úlceras nos pés	Avaliar a eficácia e a segurança do extrato da planta na cicatrização de feridas em diabéticos	Paocharoen, 2010
68	<i>Centella asiatica</i>	MF: Cápsulas contendo extrato da planta 30mg/cada VS placebo	8 semanas	94	Pacientes com insuficiência venosa nas pernas	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento da insuficiência venosa	Pointel et al., 1986
69	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo extrato da planta VS rutosídeo	30 dias	40	Pacientes com insuficiência venosa nas pernas	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento da insuficiência venosa comparado ao rutosídeo	Monteverde et al., 1987
70	<i>Centella asiatica</i>	MF: Cápsulas contendo extrato da planta 500mg/cada (paciente é o seu próprio controle)	60 dias	35	Pacientes diagnosticados com ansiedade generalizada	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento da ansiedade	Jana et al., 2010
71	<i>Centella asiatica</i>	MF: Cápsulas contendo extrato das partes aéreas VS placebo	2 meses	28	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia do extrato da planta nas funções cognitivas em voluntários saudáveis em idade avançada	Wattanathorn et al., 2008
72	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	8 semanas	40	Pacientes com hipertensão venosa nas pernas	Avaliar o efeito da preparação da planta na redução dos sintomas da hipertensão venosa nas pernas	Cesarone et al., 2001 a
73	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	12 meses	60	Pacientes com placas na bifurcação femoral	Avaliar o efeito da preparação da planta na modulação da formação de colágeno em pac. com placas femurais	Incandela et al., 2001 a
74	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	2 meses	99	Pacientes com hipertensão venosa	Avaliar o efeito da preparação da planta na redução dos sintomas da hipertensão venosa	Incandela et al., 2001b
75	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	4 semanas	52	Pacientes com hipertensão venosa	Avaliar o efeito da preparação da planta na filtração capilar e no edema em pac com hipertensão venosa	Sanctis et al., 2001

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade dos (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
76	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	6 meses	55	Pacientes com microangina diabética	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento da microangia diabética	Cesarone et al., 2001b
77	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	6 semanas	40	Pacientes com hipertensão venosa crônica	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento da hipertensão venosa crônica	Cesarone et al., 2001c
78	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta (paciente é o seu próprio controle)	4 dias	66	Pacientes com hipertensão venosa moderada	Avaliar o efeito da preparação da planta na redução dos sintomas da hipertensão venosa moderada em passageiros	Cesarone et al., 2001d
79	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	12 meses	340	Pacientes com microangina diabética	Avaliar o efeito da preparação da planta na microcirculação em pac. com microangia diabética	Incandela et al., 2001c
80	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS placebo	12 meses	47	Pacientes com placas na carótida	Avaliar o efeito da preparação da planta na modulação da formação das placas na carótida	Cesarone et al., 2001e
81	<i>Centella asiatica</i>	MF: Comprimidos contendo Frações triterpênicas da planta VS tratamento igual em indivíduos saudáveis	3 semanas	30	Pacientes com síndrome flebética	Avaliar o efeito da preparação da planta no numero de células endoteliais em indiv. Com sind flebetica	Montecchio et al., 1991
82	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Comprimidos contendo Extrato (raiz) isopropanólico VS tibolone	12 semanas	244	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Investigar a eficácia e a segurança do extrato isopropanólico da planta em comparação com o tibolone nos sintomas do climatério em mulheres	Bai et al., 2007
83	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Cápsulas contendo cada uma extrato (raiz) (42mg em etanol a 60%) mais excipientes VS placebo	12 semanas	127	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Comparar o efeito e a segurança do extrato de <i>Cimicifuga racemosa</i> com o placebo em mulheres no climatério	Frei-Kleiner et al., 2005
84	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Comprimidos contendo Extrato isopropanólico (raiz) VS sem tratamento	6 meses	100	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Avaliar o efeito do extrato na alteração dos níveis de IL-6 e prostaciclina em células endoteliais	Pineda et al., 2009
85	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Comprimidos contendo Extrato isopropanólico (raiz) VS sem tratamento	3 meses	82	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Investigar o efeito da ingestão do extrato no conteúdo de marcadores bioquímicos para perda óssea	Garcia-Perez et al., 2009
86	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Comprimidos contendo 20mg/extrato etanólico (raiz) (paciente é o seu próprio controle)	52 semanas	400	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Investigar a segurança/tolerância de extrato da planta no endométrio	Raus et al., 2006
87	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Cápsulas contendo extrato etanólico (raiz) a 58% 20mg/cada VS placebo VS conjugado de estrógenos	12 semanas	97	Mulheres na menopausa	Avaliar a eficácia da preparação da planta nos sintomas da menopausa comparada a terapia de reposição hormonal e ao placebo	Wuttke et al., 2006

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
88	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Extrato etanólico (raiz) VS placebo VS conjugado de estrógenos	3 meses	351	Mulheres na menopausa com sintomas vasomotores	Investigar o efeito da ingestão do extrato nos níveis de lipídeos, fibrinogênio, glicose e insulina em mulheres na menopausa com sintomas vasomotores	Spangler et al., 2007
89	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Cápsulas contendo Extrato (raiz) e farinha de arroz VS placebo	12 semanas	28	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Avaliar a eficácia e segurança do extrato no tratamento da ansiedade devido a menopausa	Amsterdam, et al., 2009
90	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Comprimidos contendo Extrato isopropanólico (raiz) VS estradiol transdémico 25µg mais dihidroesterona 10mg/dia	3 meses	64	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Avaliar do extrato isopropanólico de <i>Cimicifuga racemosa</i> no tratamento dos sintomas do climatério comparado a terapia com estradiol transdémico	Nappi et al., 2005
91	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Cápsulas contendo extrato (raiz) (20mg cada) mais excipientes VS placebo	4 semanas	132	Mulheres na menopausa e complicações decorrentes	Avaliar o efeito do extrato na redução dos sintomas do climatério e também sua toxicidade comparada ao placebo	Pockaj et al., 2006
92	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Cápsulas contendo extrato etanólico (raiz) a 58% 20mg/cada VS placebo VS conjugado de estrógenos	3 meses	62	Mulheres na menopausa	Avaliar a eficácia da preparação da planta nos sintomas da menopausa comparada a terapia de reposição hormonal e ao placebo	Wuttke et al., 2003
93	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: comprimidos contendo Extrato isopropanólico (raiz) (paciente é o seu próprio controle)	12 semanas	1876	Mulheres na menopausa	Avaliar o efeito do extrato isopropanólico de <i>Cimicifuga racemosa</i> no tratamento dos sintomas da menopausa	Vermes et al., 2005
94	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Extrato seco (raiz) (paciente é o seu próprio controle)	12 meses	100	Mulheres na menopausa	Avaliar o efeito da preparação da planta nos sintomas da menopausa, na perfusão e função hepática	Nasr, Nafeh, 2009
95	<i>Cimicifuga racemosa</i>	MF: Comprimidos cada um (20mg) (raiz) (paciente é o seu próprio controle)	3 semanas	122	Mulheres na menopausa	Avaliar o efeito da preparação da planta nos sintomas da menopausa	Mollá et al., 2009
96	<i>Citrus aurantium</i>	DV: óleo essencial das flores VS placebo	dose única	60	Pacientes que serão submetidos a cirurgia nas pernas	Avaliar o efeito ansiolítico da preparação da planta em pacientes pré - cirurgia	Akhaghi et al., 2011
97	<i>Copaifera spp</i>	MF: Gel dental contendo 10% de óleo de Copaifera mais excipientes VS placebo	21 dias	25	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito anti-placa e anti-gengivite do óleo da planta	Pereira et al., 2010
98	<i>Copaifera spp</i>	MF: Gel contendo 1% de Óleo essencial VS placebo	21 dias	10	Pacientes com acne	Avaliar o efeito do óleo essencial da planta no tratamento da acne	Silva et al., 2012

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
99	<i>Cordia verbenacea</i>	MF: Creme contendo a planta VS Emulgel a 1% de diclofenaco de dietilamônio	10 dias	114	Pacientes com contusões, entorses, traumas e lesões musculares	Avaliar a eficácia e a segurança do creme contendo a planta no tratamento de contusões, entorses, traumas e lesões musculares comparado ao diclofenaco de dietilamônio	Brandão et al., 2006
100	<i>Crataegus oxyacantha</i>	MF: Em gotas Extrato etanólico (frutos) 49% Vs placebo	7 dias	143	Pacientes diagnosticados com falência cardíaca congestiva	Avaliar a eficácia e a segurança do extrato da planta nos sintomas da falência cardíaca congestiva	Degenring et al., 2003
101	<i>Crataegus oxyacantha</i>	MF: Extrato VS placebo	4 semanas	19	Voluntários Sem descrição	Avaliar a influencia do extrato no estresse induzido por exercício	Hellenbrecht et al., 1981
102	<i>Curcuma longa</i>	MF: Comprimidos Contendo a planta 700mg/cada VS omeprazol 20mg, amoxicilina 1g e metronidazol 800mg	4 semanas	36	Pacientes com úlcera gástrica	Avaliar o efeito antiinflamatório do produto em pacientes com ulcera gástrica	Koosirirat et al., 2010
103	<i>Curcuma longa</i>	MF: Cápsulas 170mg lactose mais 400mg VS placebo	dose única	14	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da planta sobre os níveis séricos de glicose e insulina pós-prandial, e glicose	Wickenberg et al., 2010
104	<i>Curcuma longa</i>	MF: Comprimidos contendo 72mg de extrato (paciente é o seu próprio controle)	8 semanas	207	Pacientes diagnosticados com síndrome do intestino irritável	Avaliar o efeito do extrato da planta na sintomatologia da síndrome do intestino irritável	Bundy et al., 2004
105	<i>Curcuma longa</i>	MF: Comprimidos contendo extrato hidroalcolico da planta (paciente é o seu próprio controle)	15 dias	8	Pacientes com elevados níveis de fibrinogênio plasmático, acima de 350mg/dl	Avaliar o efeito da preparação da planta na redução dos níveis de fibrinogênio plasmático	Boscá et al., 2000
106	<i>Curcuma longa</i>	MF: Pomada contendo extrato (raiz) a 5% e base de vaselina VS placebo	10 dias	63	Mulheres primíperas	Avaliar o efeito de pomada contendo a planta na cicatrização de episiotomia em mulheres primíperas	Tara, et al., 2009
107	<i>Curcuma longa</i>	MF: Capsula contendo pó de rizoma da planta 250mg/cada VS antiácido (hidróxido de alumínio e de magnésio)	2 semanas	60	Pacientes com úlcera gástrica	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento de lesões benignas de úlceras gástricas comparado a antiácido líquido	Kositchaiwat et al., 1993
108	<i>Curcuma longa</i>	MF: Capsula contendo Extrato do rizoma da planta VS placebo	7 semanas	33	Pacientes com líquen plano oral	Avaliar o efeito da preparação da planta no líquen plano oral	Chainani-Wu et al., 2007
109	<i>Curcuma longa</i>	MF: Cápsula contendo pó de rizoma da planta 300mg/cada (paciente é o seu próprio controle)	4 semanas	25	Pacientes com úlcera péptica	Avaliar o efeito da preparação da planta na cicatrização de úlceras pépticas	Prucksunand et al., 2001
110	<i>Cymbopogon citratus</i>	DV: Infusão contendo 4g de folhas em 200 ml de água fervente VS placebo	3 dias	50	Voluntários	Avaliar o efeito hipnótico ou ansiolítico da planta e também a sua segurança	Leite et al., 1986

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
111	<i>Cymbopogon citratus</i>	DV: Infusão contendo a planta VS Solução aquosa de violeta genciana 0,5%	11 dias	90	Pacientes HIV positivos com candidíase oral	Avaliar a eficácia da planta e do suco de limão no tratamento da candidíase oral em pacientes HIV positivos	Wright et al., 2009
112	<i>Cymbopogon citratus</i>	DV: Óleo essencial da planta em etanol VS repelente	18 dias	6	Voluntários	Avaliar ação do repelente do óleo da planta e avaliar se os mosquitos desviam dos usuários com repelentes para aqueles não usuários	Moore et al., 2007
113	<i>Cynara scolymus</i>	MF: Cápsulas contendo extrato seco (folhas) 320mg cada VS placebo	6 semanas	247	Pacientes diagnosticados com dispepsia funcional	Avaliar a eficácia do extrato da planta no tratamento de dispepsia funcional	Holtmann et al., 2003
114	<i>Cynara scolymus</i>	MF: Cápsulas contendo extrato da planta (folhas) 320mg/cada VS placebo	12 semanas	75	Voluntários com hipercolesterolemia leve a moderada	Avaliar a eficácia do extrato da planta na redução dos níveis de lipídios e bem estar geral de voluntários com hipercolesterolemia leve a moderada	Bundy et al., 208
115	<i>Cynara scolymus</i>	MF: Cápsulas contendo Extrato VS placebo	2 dias	15	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia do extrato na prevenção de sinais e sintomas de ressaca induzida por álcool	Pitller et al., 2003
116	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Comprimidos contendo extrato da planta (95% da planta e 5% raiz) (comparado aos dados iniciais do próprio paciente)	8 semanas	80	Voluntários que praticavam esportes	Avaliar a tolerância e a profilaxia da preparação da planta em esportistas	Schoop et al., 2006
117	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Comprimidos contendo extrato da planta (95% da planta e 5% raiz) VS placebo	6 meses	50	Pacientes com herpes genital crônica	Avaliar a eficácia da preparação da planta na prevenção ou redução da frequência e severidade do herpes genital recorrente	Vonau et al., 2001
118	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Extrato da planta 22% de etanol 12ml/dose VS placebo	4 semanas	40	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta sobre a população de linfócitos	Schwarz et al., 2005
119	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Cápsulas contendo planta 300mg/cada VS placebo	8 semanas	90	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia da preparação da planta na prevenção dos sintomas da gripe comum	O'neil et al., 2007
120	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Cápsulas contendo a planta 350mg/cada VS placebo	dose única	17	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da planta nas medidas do eletrocardiograma e da pressão sanguínea	Shah et al., 2007
121	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Cápsulas contendo Extrato da parte aérea da planta 100mg cada VS placebo	14 dias	128	Pacientes com sintomas de gripe comum	Avaliar a eficácia da preparação da planta na redução dos sintomas da gripe comum	Yale, Liu, 2004
122	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Xarope mais extrato da planta (parte aérea com flores) VS placebo	10 dias	524	Crianças saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta no tratamento de doenças do trato respiratório superior em crianças	Taylor et al., 2003
123	<i>Echinacea purpurea</i>	DV: Suco das partes aéreas planta com 22% etanol 100ml/frasco VS placebo	14 dias	48	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta na prevenção da gripe experimental	Sperber et al.,2004

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
124	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Comprimidos contendo extrato da planta (95% da planta e 5% raiz) VS placebo	7 dias	246	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito de diferentes doses e preparações da planta no tratamento da gripe comum	Brinkeborn et al., 1999
125	<i>Echinacea purpurea</i>	DV: Extrato fluido de plantas floridas sem raiz 22% de etanol VS placebo	8 semanas	109	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta na incidência e severidade da gripe e das infecções respiratórias	Grimm et al., 1999
126	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Suco da planta (sem raiz) 22% de etanol VS placebo	14 dias	40	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta sobre a atividade fagocítica e na produção de citocinas em voluntários saudáveis	Schwarz et al., 2002
127	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Extrato etanólico (<i>planta toda</i>) a 40% 5ml/dose VS placebo	7 dias	150	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta na melhora da resposta imune durante a gripe comum	Goel et al., 2005
128	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Extrato etanólico (<i>planta toda</i>) a 40% 4ml/dose VS placebo	7 dias	282	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia da preparação da planta no tratamento da gripe comum	Goel et al., 2004
129	<i>Echinacea purpurea</i>	DV: Extrato etanólico (<i>planta toda</i>) a 30% 100ml/frasco VS placebo	12 semanas	302	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta na prevenção de doenças do trato respiratório superior	Melchart et al., 1998
130	<i>Echinacea purpurea</i>	MF: Extrato líquido da raiz 0,93g/15ml VS Mix de plantas: <i>Equinacea</i> , <i>Astragalus</i> e <i>Glycyrrhiza</i> ou <i>Glycyrrhiza</i> sozinha <i>Astragalus</i> sozinha	7 dias	14	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da preparação da planta na expressão de CD25	Zwichey et al, 2007
131	<i>Fucus vesiculosus</i>	MF: Creme contendo 1% de extrato aquoso da planta VS placebo	5 semanas	10	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do extrato na espessura e propriedades mecânicas da pele	Fujimura et al., 2001
132	<i>Fumaria officinalis</i>	MF: Comprimidos contendo extrato aquoso seco 250mg VS placebo	18 semanas	119	Pacientes com síndrome do intestino irritável	Avaliar a eficácia de duas plantas no tratamento da síndrome do intestino irritável	Brinkhaus et al., 2005
133	<i>Glicine max</i>	MF: Extrato de soja VS dieta mais exercício	6 meses	100	Mulheres obesas na pós-menopausa	Avaliar o efeito da preparação da planta associada a dieta e a exercício nos níveis de citocinas no soro de mulheres obesas	Llaneza et al., 2011
134	<i>Glicine max</i>	MF: Cápsulas contendo extrato de soja 175mg/cada (comparado aos dados iniciais do próprio paciente)	4 meses	190	Mulheres na menopausa	Avaliar o efeito da preparação da planta nos sintomas da menopausa	Albert et al., 2002
135	<i>Glicine max</i>	MF: Cápsulas contendo Extrato da planta 250mg/cada VS placebo	10 meses	80	Mulheres na menopausa	Avaliar o efeito da preparação da planta nos sintomas da menopausa	Nahas et al., 2007

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
136	<i>Harpagophytum procumbens</i>	MF: Comprimidos contendo extrato aquoso da planta (<i>tubérculos</i>) 400mg/cada (comparado aos dados iniciais do próprio paciente)	12 semanas	75	Pacientes com artrose	Avaliar o efeito da preparação da planta nos sintomas da artrose	Wegene, Lüpke, 2003
137	<i>Harpagophytum procumbens</i>	MF: Comprimidos contendo extrato aquoso da planta (<i>tubérculos</i>) 400mg/cada VS Vioxx VS placebo	6 semanas	88	Pacientes com dor na coluna	Avaliar o efeito da preparação da planta na dor na coluna	Chrubasik et al., 2003
138	<i>Harpagophytum procumbens</i>	MF: Cápsulas contendo Pó da planta VS diacerin VS placebo	4 meses	112	Pacientes com artrite	Avaliar o efeito da preparação da planta nos sintomas da osteoartrite	Chantre et al., 2000
139	<i>Harpagophytum procumbens</i>	MF: Cápsulas contendo pó da planta 500mg/cada VS placebo	3 semanas	34	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito da planta como antiinflamatório e indutor da produção de eicosanóides	Moussard et al., 1992
140	<i>Harpagophytum procumbens</i>	MF: Comprimidos contendo extrato aquoso da planta 400mg/cada VS placebo	4 semanas	118	Pacientes com dor na coluna	Avaliar o efeito da preparação da planta na dor na coluna	Chrubasik et al., 1996
141	<i>Matricaria recutita</i>	MF: Cápsulas contendo 220 mg cada VS placebo	8 semanas	57	Pacientes diagnosticados com Ansiedade Generalizada (Hamilton)	Avaliar eficácia e tolerabilidade em pacientes com ansiedade moderada	Amsterdam et al., 2009.
142	<i>Melissa officinalis</i>	MF: Creme contendo extrato aquoso (folhas) (70:1) VS placebo	5 dias	66	Pacientes com história de Herpes labial recorrente	Avaliar eficácia do creme contendo extrato no tratamento de herpes simples labial	Koytchev et al., 1999
143	<i>Melissa officinalis</i>	DV: Em gotas. Extrato (folhas) (1:1) em álcool a 45% VS placebo	4 meses	42	Pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer e demência leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança do extrato no controle da doença	Akhondzadeh et al., 2003
144	<i>Melissa officinalis</i>	MF: Cápsulas Contendo extrato metanólico (folhas) a 70% (150mg cada) VS placebo	dose única	18	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do extrato no estresse psicológico induzido em laboratório em indivíduos saudáveis	Kenedy et al., 2004
145	<i>Melissa officinallis</i>	MF: Cápsulas Contendo extrato etanólico (folhas) a 80% (200mg cada) VS placebo	dose única	20	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do extrato sobre as funções cognitivas e sobre o humor de indivíduos saudáveis	Kennedy et al., 2003
146	<i>Melissa officinallis</i>	MF: Cápsulas Contendo extrato metanólico (folhas) a 70% (150mg cada) VS placebo	dose única	20	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do extrato sobre as funções cognitivas e sobre o humor de indivíduos saudáveis	Kennedy et al., 2002
147	<i>Melissa officinallis</i>	MF: Creme contendo 1% extrato seco (folhas) VS placebo	Até a cicatrização completa	116	Pacientes com herpes na mucosa	Avaliar o efeito da preparação da planta no controle do herpes	Wolbling et al., 1994

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
148	<i>Melissa officinallis</i>	DV: infusão da planta (partes aéreas) preparada antes de beber (comparado aos dados iniciais do próprio paciente)	30 dias	55	Radiologistas	Avaliar o efeito da planta no estado oxidativo em radiologistas	Zeraatpishe et al., 2011
149	<i>Mentha piperita</i>	MF: Gel contendo óleo da planta VS placebo VS lanolina	14 dias	216	Mulheres com filho recém-nascido e amamentando	Avaliar o efeito do gel contendo óleo da planta na prevenção da rachadura de mamilo associada a amamentação.	Melli et al., 2006
150	<i>Passiflora incarnata</i>	MF: Em gotas Extrato (flores) VS Oxazepam	4 semanas	36	Pacientes diagnosticados com Ansiedade generalizada (Hamilton)	Avaliar o efeito ansiolítico do extrato	Akhondzadeh et al., 2001
151	<i>Passiflora incarnata</i>	DV: Saquinhos de chá contendo as partes secas da planta (caule, semente, folha e flor) VS placebo	7 dias	41	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do produto na qualidade do sono	Ngan, Conduit, 2011
152	<i>Passiflora incarnata</i>	MF: Comprimidos Contendo extrato (flores) VS metilfenidato	8 semanas	34	Pacientes diagnosticados com Déficit de atenção e Hiperatividade	Avaliar a eficácia do extrato da planta no tratamento da doença	Akhondzadeh et al., 2005
153	<i>Passiflora incarnata</i>	DV: Em gotas Extrato(flor) VS clonidina	14 dias	65	Pacientes em tratamento de dependência química a opióides.	Avaliar o efeito ansiolítico da planta como adjuvante na desintoxicação de ex-usuários de opióides.	Akhondzadeh et al., 2011
154	<i>Passiflora incarnata</i>	MF: Comprimido Passipy™ Produto comercial VS placebo	dose única	60	Pacientes diagnosticados com Hérnia Inguinal que serão operados	Avaliar a eficácia ansiolítica da planta antes da cirurgia	Movafegh et al., 2008
155	<i>Passiflora incarnata</i>	MF: Extrato aquoso da planta 700mg/5ml VS placebo	dose única	60	Pacientes com hérnia inguinal	Avaliar o efeito da preparação da planta na ansiedade, sedação, funções psicomotoras antes da anestesia	Aslanargun et al., 2012
156	<i>Paullinia cupana</i>	DV: Extrato VS placebo	28 dias	36	Pacientes com câncer de mama e em radioterapia	Avaliar a efetividade do extrato de guaraná na fadiga e na depressão nas pacientes com câncer de mama e em radioterapia	Miranda et al., 2009
157	<i>Paullinia cupana</i>	MF: Cápsulas contendo extrato da planta 50mg/cada VS placebo	21 dias	43	Pacientes com câncer de mama e em quimioterapia	Avaliar a eficácia da preparação da planta na fadiga, qualidade do sono, ansiedade, depressão e menopausa em pacientes com câncer de mama	Campos et al., 2011

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (continuação).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
158	<i>Paullinia cupana</i>	MF: Cápsulas contendo extrato (semente) (75mg cada) VS placebo VS cápsulas contendo 200mg de <i>Panax ginseng</i> VS Uma cápsula contendo 75mg de <i>Paullinia cupana</i> e outra contendo 20mg de <i>Panax ginseng</i>	4 dias	28	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do extrato de guaraná nas funções cognitivas e do humor de indivíduos saudáveis e também avaliar o efeito aditivo da sua combinação com a planta <i>Panax ginseng</i>	Kennedy et al., 2004
159	<i>Plantago ovata</i>	MF: Diamed® (casca da semente) VS placebo	8 semanas	49	Pacientes com diabetes tipo II	Avaliar a eficácia do produto na redução nos níveis séricos de glicose e lipídios em pacientes com diabetes tipo II	Ziai et al., 2005
160	<i>Plantago ovata</i>	DV: Sementes em sachês VS mesalamine VS Planta mais mesalamine	12 meses	105	Pacientes diagnosticados com colite ulcerativa	Avaliar a eficácia da planta na redução da colite ulcerativa comparada ao mesalamine	Fernandez-Bañares et al., 1999
161	<i>Schinus terebinthifolia</i>	DV: Decocto 20g da casca VS Gel vaginal <i>S.terebinthifolius</i> mais med. Convencional VS Gel vaginal de <i>M. Urundeuva</i> mais med conv. VS Medicação conv. Local VS Medicação conv. Oral e local	10 dias	100	Mulheres portadoras de lesões benignas do colo do útero	Avaliar a eficácia e a segurança das formas farmacêuticas dos dois tipos de aroeira no tratamento de patologias vaginais em mulheres com lesão benigna do colo do útero	Silva et al., 2004
162	<i>Schinus terebinthifolia</i>	MF: Creme vaginal contendo extrato hidroalcolólico da planta (casca)VS creme vaginal contendo 0,75% de metronidazol	7 dias	277	Mulheres com infecção bacteriana vaginal	Avaliar a eficácia do creme vaginal contendo extrato da planta no tratamento da infecção bacteriana vaginal	Leite et al., 2011
163	<i>Valeriana officinalis</i>	MF: Comprimidos Contendo Extrato (raiz) 4,4g (comparado aos dados iniciais do próprio paciente)	13 dias	40	Voluntários saudáveis (homens com sêmen normal)	Avaliar o segurança das preparações através do seu efeito sobre a qualidade do sêmen em voluntários saudáveis	Mkrtychyan et al., 2005
164	<i>Valeriana officinalis</i>	MF: Cápsulas Contendo extrato etanólico(raiz) 70% 100mg cada VS placebo	5 dias	15	Pacientes com artrite e com dificuldade para dormir	Avaliar a eficácia do extrato da planta na qualidade do sono de pacientes com artrite e dificuldade para dormir	Taibi et al., 2009
165	<i>Valeriana officinalis</i>	MF: Cápsulas Contendo Extrato(raiz) VS placebo	8 semanas	227	Pacientes com diagnóstico de câncer e em terapia	Avaliar se o extrato é eficaz na melhora da qualidade do sono em pacientes com câncer e em terapia	Barton et al., 2011
166	<i>Valeriana officinalis</i>	MF: Cápsulas Contendo Extrato (raiz) VS placebo VS Diazepam 10mg	4 semanas	10	Voluntários saudáveis	Avaliar a eficácia do extrato em alterar as funções psicomotoras/cognitivas e de humor em indivíduos saudáveis	Gutierrez et al., 2004
167	<i>Valeriana officinalis</i>	MF: Cápsulas Contendo Extrato aquoso seco (raiz) 200mg VS placebo	3 dias	166	Voluntários saudáveis com variações na qualidade do sono	Avaliar se a o extrato de valeriana melhora a qualidade do sono	Leathwood et al., 1981
168	<i>Zingiber officinale</i>	DV: Gengibre em pó VS placebo	3 meses	60	Pacientes que sofreram infarto do miocárdio e se recuperaram	Avaliar o efeito da preparação de gengibre nos níveis de lipídios, glicose e na agregação plaquetária em pacientes que sofreram infarto do miocárdio	Bordia et al., 1997

Quadro 26. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos para avaliação da qualidade (conclusão).

Nº	Espécie de planta medicinal do produto avaliado	Intervenções	Duração do tratamento	Nº total de Participantes	Participantes	Objetivo	Referência
169	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo rizomas em pó 1g/cada VS placebo VS dimenidrinato 100mg	Dose única	38	Voluntários	Avaliar o efeito da preparação da planta sobre a atividade do sistema nervoso central em estimulação experimental vestibular ou optocinética	Holtmann et al., 1989
170	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo Raiz de gengibre em pó 250mg/cada VS placebo	4 dias	30	Mulheres grávidas com hiperemese	Avaliar a eficácia da raiz de gengibre no tratamento da hiperemese em grávidas	Fischer-Rasmussen et al., 1990
171	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo Raiz de gengibre em pó 530mg/cada VS: placebo	Dose única	11	Pacientes que ingerem 8MOP e apresentam náusea	Avaliar a eficácia da preparação da planta na náusea pós-8MOP	Meyer et al., 1995
172	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo Raiz de gengibre em pó 500mg/cada VS placebo VS 0,6mg de escopolamina	Dose única	28	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito anti-emético e na função gástrica da preparação da planta	Stewart et al., 1991
173	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo Raiz de gengibre em pó 1g/cada VS placebo	Dose única	8	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do gengibre sobre a vertigem	Grontved, Hentzer, 1986
174	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo Raiz de gengibre em pó 500mg/cada VS placebo	Dose única	16	Voluntários saudáveis	Avaliar o efeito do gengibre sobre o esvaziamento gástrico	Phillips et al., 1993 a
175	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo Raiz de gengibre em pó 1g/cada VS placebo VS 10mg de metoclopramida	Dose única	120	Mulheres que serão submetidas a laparoscopia	Avaliar o efeito antiemético da preparação em Mulheres que serão submetidas a laparoscopia	Phillips et al., 1993 b
176	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo rizomas em pó 1g/cada VS placebo	Dose única	80	Marinheiros	Avaliar o efeito da preparação da planta contra o enjôo em marinheiros em mar aberto	Grontved et al., 1988
177	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Comprimidos contendo Extrato da raiz em etanol a 95% 500mg/cada VS placebo VS 400mg de ibuprofeno	1 mês	120	Pacientes com osteoartrite	Avaliar o efeito do extrato de gengibre como uma alternativa ao uso de ibuprofeno no tratamento de osteoartrite	Haghighi et al., 2005
178	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo extrato (rizomas) 100mg/cada VS placebo	Dose única	184	Mulheres submetidas a laparoscopia ginecológica	Avaliar a eficácia do extrato de gengibre na náusea e vômito após cirurgia de laparoscopia	Eberhart et al., 2003
179	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Xarope contendo gengibre (rizomas), mel e água 1 colher se sopa: 250mg VS placebo	4 semanas	26	Mulheres grávidas e com náusea	Avaliar se o xarope de gengibre é eficaz no alívio da náusea e do vômito no primeiro trimestre de gravidez	Keating , Chez, 2002
180	<i>Zingiber officinale</i>	MF: Cápsulas contendo 0,5g de raiz da planta em pó VS placebo	Dose única	60	Pacientes diagnosticados para cirurgia ginecológica	Avaliar o efeito antiemético da preparação em pacientes que serão submetidos a cirurgia	Bone et al., 1990

Legenda: MF: medicamento fitoterápico; DV: droga vegetal ou derivado vegetal (sem descrição se é produto industrializado ou sobre conteúdo de excipientes ou sobre forma farmacêutica).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A afirmação de que o que é produzido pela natureza é tão ou mais seguro e eficaz do que é sintetizado pelo homem não tem apoio na evidência científica. Desde o século XIX, diversas substâncias fisiologicamente ativas foram isoladas a partir de plantas medicinais, muitas benéficas em doses terapêuticas determinadas, como o taxol um antineoplásico (*Taxus brevifolia*), e outras extremamente tóxicas como a estricnina extraída da planta *Strychnos nux-vomica* L. Entretanto, muitas substâncias potencialmente ativas ainda não são conhecidas. Muitos medicamentos com substâncias ativas isoladas são na realidade moléculas encontradas em extratos de plantas e que foram posteriormente sintetizadas no laboratório e são produzidas em escala industrial.

As bases científicas da terapêutica medicamentosa atual começaram a se formar na segunda metade do século XIX, mas somente na segunda metade do século XX estes conhecimentos foram aplicados na elaboração de ferramentas científicas na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Durante este processo foram formulados os conceitos farmacológicos que talvez sejam os principais a orientar a pesquisa e desenvolvimento (P&D) até os dias atuais: a concepção do mecanismo molecular de ação das substâncias ativas isoladas, através do qual cada fármaco deve se ligar especificamente ao seu sítio de ação resultando em uma resposta farmacológica no organismo (Paul Ehrlich) e também o conceito de que todas as substâncias são potencialmente tóxicas, e é a dose certa que diferencia a toxina do agente terapêutico (Paracelsus) (Klassen, 2008; Hill, Rang, 2013).

Com base nestes conceitos, a utilidade terapêutica dos medicamentos quimicamente definidos foi efetivamente validada cientificamente. A caracterização qualitativa e quantitativa das substâncias ativas presentes nos produtos terapêuticos são fundamentais para o entendimento do mecanismo de ação farmacológico e toxicológico, e para a avaliação da potencial eficácia e da segurança para uso humano.

A atual revolução das ciências biomédicas gera um grande volume de conhecimento em pesquisa básica, mas este conhecimento muitas vezes não é aplicado tecnologicamente para o desenvolvimento de recursos terapêuticos mais eficazes, mais seguros e mais acessíveis financeiramente. Com a globalização da economia um grande número de medicamentos chega ao mercado internacional

para consumo pela população, mas a maioria destes produtos não são inovadores⁵⁴ quando comparados aos medicamentos já registrados, mesmo com aumento dos gastos com P&D verificados nas últimas décadas (NIHCM, 2002; FDA, 2004; IFPMA, 2013).

Uma pesquisa realizada pelo National Institute for Health Care Management (NIHCM) em maio de 2002 (NIHCM, 2002), verificou que 76% dos medicamentos novos registrados pela Federal Drug Agency (FDA) dos EUA no período de 1989 a 2000, eram produtos que não traziam nenhuma vantagem terapêutica em relação aos medicamentos já presentes no mercado e, além disso, custavam mais de 50% a 100% que os medicamentos antigos. Nas últimas décadas, como consequência das práticas comerciais das indústrias farmacêuticas, vem ocorrendo uma deformação no conceito do medicamento que deixa ser reconhecido por sua função terapêutica e passa a ser considerado como simples mercadoria, cuja principal função é a geração de lucros (Schenkel, 1991).

A atual necessidade de desenvolvimento de novos medicamentos, mais inovadores e que atendam a doenças mais complexas, como o câncer, torna importante a busca de novas opções terapêuticas (Hill, Rang, 2013). Entretanto, nessa busca a avaliação destes produtos deve envolver as ferramentas científicas atualmente disponíveis. Dessa forma, é um desafio a comprovação científica da eficácia e segurança de produtos terapêuticos que contêm uma mistura complexa de substâncias ativas e inativas, sítios de ação no organismo humano, desconhecidos, e mecanismos de ação obscuros, como os fitoterápicos, incluindo os medicamentos fitoterápicos.

Embora a crença de que o produto natural seja em princípio bom e seguro não tenha fundamento, a ANVISA não exige o mesmo conjunto abrangente de estudos clínicos e pré-clínicos para registro de medicamentos fitoterápicos que aqueles requeridos para medicamentos quimicamente definidos. Se pensarmos que a missão da agência é “promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária” este duplo padrão para produtos que são classificados como **medicamentos** é uma contradição regulatória.

⁵⁴ A definição de Inovação farmacêutica envolve o desenvolvimento de medicamentos novos (ou novas entidades moleculares, sigla em inglês NME) e também o melhoramento de produtos já registrados (medicamentos inovadores incrementais, sigla em inglês IMD) (NIHCM, 2002).

De acordo com os resultados encontrados, existe um modelo regulador facilitador da entrada de medicamentos fitoterápicos e de outros produtos terapêuticos industrializados derivados de plantas medicinais no mercado. As espécies vegetais presentes na Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado (LMFRS) não foram exaustivamente avaliadas cientificamente para serem incluídas nesta lista. Além disso, os estudos pré-clínicos e clínicos encontrados em documentos que podem ser utilizados na comprovação a eficácia e a segurança par fins de registro de medicamentos fitoterápicos, não podem ser utilizados como boa evidência do uso terapêutico destes produtos. Por fim, não existem evidências científicas com boa qualidade a partir de ensaios clínicos publicados que possam ser utilizadas pela agência reguladora para autorizar a comercialização de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, e nem para orientar decisões na clínica médica

Os medicamentos fitoterápicos contêm uma mistura complexa de substâncias (i.e. extratos de plantas) que são em parte ou totalmente desconhecidas, e cuja constituição é de difícil padronização. Variações climáticas, alterações circadianas, tipo do solo, local de cultivo, a presença de pragas são alguns dos fatores ambientais que podem influenciar a composição destes extratos utilizados na elaboração dos medicamentos fitoterápicos.

Os estudos pré-clínicos e clínicos envolvendo medicamentos fitoterápicos oficializados pelo Ministério da Saúde, não são abrangentes e ainda não apresentam o rigor metodológico necessário para avaliação da sua eficácia e da sua segurança. Do ponto de vista metodológico avaliar a segurança e a eficácia de mistura de componentes, muitas vezes de difícil padronização, requer estudos mais complexos do que são normalmente exigidos para investigar a segurança e a eficácia de medicamentos quimicamente definidos.

No Brasil, a autoridade sanitária exige menos em termos de profundidade e abrangência da investigação clínica e pré-clínica de segurança e eficácia desta classe de medicamentos (medicamentos fitoterápicos) que em virtude de suas características peculiares, necessitaria de estudos adicionais, mais complexos e extensos para que a ponderação do risco sobre os potenciais benefícios seja efetivamente realizada antes da autorização da sua comercialização.

A complexidade na avaliação científica dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais e a conseqüente baixa qualidade da evidência clínica na área, associadas à “necessidade” de manutenção destes produtos no mercado, dão abertura a mecanismos flexibilizadores no processo de regulamentação sanitária pelo qual as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos oficializados para uso no país obtêm o seu registro e são incorporados ao SUS sem a adequada avaliação da sua utilidade terapêutica.

O mais grave, no entanto, é que mesmo que estes medicamentos não causem efeitos adversos, o mal pode resultar simplesmente do fato deles não produzirem o benefício esperado (i.e. não terem eficácia). A disponibilização de medicamentos inócuos e ineficazes, que o consumidor acredita serem eficazes (afinal são endossados pela agência reguladora) o desvia da busca de tratamento de comprovada eficácia. Entretanto, estes produtos ainda são disponibilizados no SUS.

A tendência no processo de regulamentação é aumentar o número de produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais no mercado, oficializando produtos terapêuticos através do processo de notificação ou registrando mais facilmente medicamentos fitoterápicos industrializados, através de duas principais “portas de entrada”: espécies presentes na LMFRS ou a nova lista de Produto Tradicional Fitoterápico (PTF) de registro simplificado (LPTFRS). A atualização e a elaboração destas listas de registro simplificado estão atualmente em consulta pública (CP14/13) (Brasil/2013g).

Ainda que as plantas medicinais, e seus produtos derivados, tenham sido utilizados como um dos principais recursos terapêuticos ao longo dos séculos, a avaliação da eficácia, da segurança e qualidade destes produtos ainda não acontece de maneira adequada, ou pela ausência de pesquisas envolvendo grande parte das espécies já utilizadas, ou pela falta de desenvolvimento metodológico para a sua execução. Dessa forma, os produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais e oficializados para uso no Brasil são remédios, mas ainda não são medicamentos, e não devem ser oficializados como tal. Enquanto estes produtos não forem avaliados cientificamente de forma adequada através de pesquisas pré-clínicas e clínicas, e enquanto existir um processo de regulamentação facilitador da entrada destes produtos no mercado e, conseqüentemente da incorporação destes produtos no

sistema de saúde, estes serão disponibilizados ao consumidor sem a garantia da sua eficácia e da sua segurança, perpetuando a ausência de controle sanitário da área e contrariando os princípios básicos de toda política de medicamentos: o acesso seguro, a qualidade e o uso racional.

Existe a necessidade do estabelecimento de modelo regulador baseado em evidências científicas, que em associação com a comunidade científica presente na indústria e na academia, possam promover o desenvolvimento de ferramentas técnico-científicas adequadas dar suporte à comprovação da eficácia e da segurança dos produtos terapêuticos derivados de plantas medicinais, e somente assim, estes produtos poderão ser denominados medicamentos.

A normatização da fabricação e comercialização dos diferentes produtos derivados de plantas, tanto com finalidades terapêuticas quanto para outros fins, é alvo de discussão há pelo menos 30 anos pelas autoridades e agências de vigilância sanitária do Brasil e do Mundo. Isto acontece, pois a falta de validação científica quanto a utilidade terapêutica destes produtos, associada a ausência de legislação que os classifique como produtos terapêuticos, não permite o estabelecimento de critérios para o seu enquadramento no controle sanitário, permitindo que alguns produtos fiquem na interface entre medicamentos e outras categorias como alimentos e cosméticos. Em uma publicação recente, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2011), recomenda o desenvolvimento de ferramentas de identificação inequívoca dos componentes de cada produto derivado de plantas medicinais como pré-requisito para a sua avaliação científica adequada e para o desenvolvimento de produtos de elevada qualidade e aplicabilidade clínica.

No Brasil, muitos produtos que são utilizados pela população pelas suas ações terapêuticas conhecidas popularmente podem ser regulamentados de formas distintas, inclusive por diferentes tipos de instrumentos regulatórios. Este é caso das plantas medicinais (*Matricaria recutita* (Camomila), *Cymbopogon citratus* Capim-limão, *Melissa officinalis* (Erva-cidreira), *Paullinia cupana* (Guaraná) e *Peumus boldus* (Boldo)) que podem ser vendidas como drogas vegetais industrializadas (Brasil, 2010b), com indicações terapêuticas e são encontradas em farmácias e ervanarias, e também na forma de alimentos como os chás (RDC nº 267/2005 (BRASIL, 2005) e RDC nº219/2006 (BRASIL, 2006a)), encontrados nos supermercados. A questão é que ao serem classificados em outras categorias que

não medicamentos, os demais produtos não apresentam os requisitos técnicos de qualidade, segurança e eficácia obrigatórios para produtos que são utilizados para fins terapêuticos, e, além disso, isso dificulta o controle sanitário adequado de produtos derivados de plantas que podem ser indicações terapêuticas, como, os medicamentos fitoterápicos e as drogas vegetais industrializadas.

5.1. Limitações do estudo

Apesar de serem consideradas importantes coleções de monografias de plantas medicinais, os documentos analisados não representam todos os documentos presentes na lista de referências bibliográficas RDC88/04 e IN5/10. Diante dos resultados deste trabalho, torna-se necessária a avaliação criteriosa dos demais documentos presentes nestas listas, o que poderia excluir muitos documentos que não são adequados como fontes de informações científicas de boa qualidade para dar suporte a regulação sanitária da área.

Uma outra limitação do trabalho foi a avaliação do risco de viés para algumas possíveis fontes de viés: a geração da sequência de randomização e o mascaramento dos participantes, cuidadores e avaliadores de desfecho. Existem outras fontes de vieses que podem afetar os resultados dos ensaios clínicos, como por exemplo, a análise inadequada dos resultados destes estudos. A avaliação do risco de viés decorrente destas demais fontes poderiam traçar um perfil ainda mais exato da deficiência científica constatada nos ensaios clínicos avaliados.

6. Perspectivas de uso

- Contribuir para a orientação da elaboração de monografias oficiais de plantas medicinais e monografias farmacopéicas envolvendo as espécies que não constam nos documentos analisados;
- Contribuir para a orientação da execução de testes de segurança e eficácia para os produtos terapêuticos derivados das espécies que não apresentam testes descritos;
- Alertar sobre a importância da avaliação da evidência disponível a partir dos resultados dos estudos incluídos nas coleções de monografias de plantas medicinais analisadas;
- Alertar sobre a qualidade da evidência de estudos clínicos avaliados envolvendo muitas espécies oficializadas pelo MS, incluindo aquelas disponibilizadas na forma de medicamentos fitoterápicos no SUS, e que não são adequadas para dar base a regulação destes produtos;
- Incentivar a elaboração de monografias de plantas medicinais, principalmente envolvendo as plantas medicinais com produtos terapêuticos derivados oficializados no Brasil, contendo estudos de revisão sistemática pelos quais o risco de viés dos resultados dos estudos incluídos são realmente avaliados;
- Incentivar o estabelecimento de um modelo regulador baseado em evidências, que em parceria com as comunidades de pesquisa tanto acadêmicas como da indústria, possam promover o desenvolvimento de novas ferramentas tecno-científicas para a adequada avaliação destes produtos antes da sua entrada no mercado, contribuindo para o avanço da P&D de medicamentos fitoterápicos;
- Incentivar o estabelecimento do sistema de farmacovigilância destes produtos até a regulação sanitária se consolide baseada em conhecimento científico.
- Incentivar a atualização da lista de Denominação Comum Brasileira para plantas medicinais contemplando todas as espécies oficializadas para uso terapêutico no país;
- Recomendar a inserção da definição atual (dada pelo PNPMF) do termo *fitoterápico* nos regulamentos da área, diferenciando-o do termo *medicamento fitoterápico*.

7.Referencias bibliográficas⁵⁵

7.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS GERAIS

ABC. American Botanical Council. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. [Internet]. Austin-TX, American Botanical Council 2000. Acesso como membro. [citado em maio de 2013] Disponível em: <http://cms.herbalgram.org/commissione/index.html>

ABC. American Botanical Council. The Complete German Commission E monographs: therapeutic guides to herbal medicines. [Internet]. Austin-TX, American Botanical Council 1999. Acesso como membro. [citado em maio de 2013] Disponível em: <http://cms.herbalgram.org/commissione/index.html>

Akobeng, A.K. Understanding randomised controlled trials. Arch Dis Child 2005;90:840–844.

Amaral, ACF; Simões, EV.; Ferreira, JLP.. Coletânea Científica de Plantas de Uso Medicinal. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O que devemos saber sobre os medicamentos. [Internet]. Brasília, 2010 a. [citado em jan. 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d1ebd3804745871090afd43fbc4c6735/Cartilha+o+que+devemos+saber+sobre+medicamentos.pdf?MOD=AJPERES>

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consolidado de Normas da COFID, 2010. [Internet]. Brasília: ANVISA: 2010 b. [citado em maio de 2013]. Disponível em: www.anvisa.gov.br.

ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília: ANVISA: 2010 c.

ANVISA. Portal da ANVISA. [Internet]. Brasília: ANVISA; 2013 a [citado em jan de 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia>

⁵⁵ De acordo com o Estilo Vancouver.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Reunião Pública discute medicamentos fitoterápicos. [internet]. Brasília: ANVISA; 7 de março de 2013 b. [citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2013+noticias/reuniao+publica+discute+medicamentos+fitoterapicos>

ANVISA. Portal da ANVISA. Pesquisa Clínica. [internet]. Brasília: ANVISA; 2013 c. [citado em fev 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+d+e+Interesse/Pesquisa+clinica/Consideracoes+e+definicoes+para+Pesquisa+Clinica>.

ANVISA. Portal da ANVISA.Regulação Sanitária. [internet]. Brasília: ANVISA; 2013 d. [citado em fev 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/regulacaosanitaria>

ANVISA. Portal da ANVISA.Regulação Sanitária. [internet]. Brasília: ANVISA; 2013 e. [citado em fev 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/assunto+de+i+nteresse/noticias/anvisa+abre+consulta+sobre+produto+tradicional+fitoterapico>

Atalah, A; Abdala, V. Acesso à informação de boa evidência em saúde. Portal Cochrane BVS. [internet]. [citado em maio 2013]. Disponível em: http://www.bvs.eportuguese.org/seminario/public/documents/BVS_cochrane-161318.pdf

Bian, Zhao-Xiang, et al. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, part I : clinical trial design and methodology. J Chin Integr Med. 2006; 4 (2) : 120-129.

Bonita, R.; Beaglehole, T. Kjellström. Epidemiologia básica [tradução e revisão científica Juraci A. Cesar]. 2.ed. São Paulo: Santos; 2010. 213p.

Brasil. Departamento de Saúde Pública. Farmacopéia Brasileira (FB) 1ª edição [Internet]. Brasília: ANVISA. 1929. [citado em fev 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/1_edicao.pdf

Brasil. Decreto nº 19.606, de 19 de Janeiro de 1931 a. Dispõe sobre a profissão farmacêutica e seu exercício no Brasil. Câmara dos Deputados; 1931a.

Brasil. Decreto-Lei nº 20.377, de 8 de setembro de 1931. Aprova a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. Brasília: Senado Federal; 1931b.

Brasil. Decreto nº 20.397, de 14 de janeiro de 1946. Aprova o regulamento da indústria farmacêutica no Brasil. Brasília: Senado Federal; 1946.

Brasil. Lei nº 2312, 3 de setembro de 1954. Dispõe sobre as normas de defesa e proteção da saúde. Brasília: Senado Federal; 1954.

Brasil. Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia. Farmacopéia Brasileira (FB) 2ª edição [Internet]. Brasília: ANVISA. 1959. [citado em fev 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/2_edicao.pdf

Brasil. Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia da Saúde. Portaria nº22 de 30 de outubro 1967. Dispõe sobre produtos fitoterápicos. 1967. Diário Oficial da União, Seção 1, Parte I, de 30 de novembro de 1967.

Brasil. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados; 1973.

Brasil. Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974. Regulamenta a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Brasília: Câmara dos Deputados; 1974.

Brasil. Lei nº 6.360, de 23 de Setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados; 1976.

Brasil. Ministério da Saúde. Farmacopéia Brasileira (FB) 3ª edição [Internet]. Brasília: ANVISA. 1976. [citado em fev 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/3_edicao.pdf

Brasil. Decreto nº 79.094, de 5 de Janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. Brasília: Câmara dos Deputados; 1977.

Brasil. Ministério da Saúde. Farmacopéia Brasileira (FB) 4ª edição Parte I [Internet]. Brasília: ANVISA. 1988a. [citado em fev 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/4_edicao/parte1/4_edicao_part1.pdf

Brasil. Resolução nº 001, de 1988. Aprova as normas de pesquisa em saúde. Brasília: CNS; 1988b

Brasil. Portaria nº 6/MS/SNVS, de 31 de janeiro de 1995. Instituir e normatizar o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde; 1995.

Brasil. Ministério da Saúde. Farmacopéia Brasileira (FB) 4ª edição Parte II (Fascículos 1-6) [Internet]. Brasília: ANVISA. 1996 a 2005. [citado em fev 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/4_edicao/parte2/4_edicao_parte2.pdf

Brasil. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde; 1996a.

Brasil. Portaria nº 116/MS/SNVS, de 8 de agosto de 1996. Publicar proposta de Norma para Estudo da Toxicidade e da Eficácia de Produtos Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 1996 b.

Brasil. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: CNS; 1997.

Brasil. Portaria n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprovar a Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.

Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados; 1999 a.

Brasil. Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999. Estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. Brasília: ANVISA; 1999 b.

Brasil. Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999. Estabelece o regulamento de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem. Brasília: ANVISA; 1999 c.

Brasil. RDC nº 16, de 30 de abril de 1999. Estabelece o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos e novos ingredientes. Brasília: ANVISA; 1999 d.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. [Internet]. [citado em jan de 2013]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1380>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 40 p.

Brasil. RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Brasília: Ministério da Saúde; 2003 a.

Brasil. Lei nº 10.742, de 6 de Outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde; 2003 b.

Brasil. RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003c.

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada nº. 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. [Internet]. Brasília: ANVISA. 2004 a [citado em jan de 2013]. Disponível em: visalegis.

Brasil. RE nº 88, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. Brasília: ANVISA. 2004 b.

Brasil. RE nº 89, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da Lista de registro simplificado de fitoterápicos. Brasília: ANVISA. 2004 c.

Brasil. RE nº 90, de 16 de março de 2004. Determina a publicação do guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. Brasília: ANVISA. 2004 d.

Brasil. RE nº 91, de 16 de março de 2004. Determina a publicação do guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. Brasília: ANVISA. 2004 e.

Brasil. RDC nº 211, de 14 de julho de 2005. Estabelece a definição e a classificação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Brasília: ANVISA; 2005 a.

Brasil. RDC Nº 343, de 13 de dezembro de 2005. Estabelece o procedimento eletrônico para a Notificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfume. Brasília: ANVISA; 2005b.

Brasil. RDC nº. 278, de 22 de setembro de 2005. Aprovar as categorias de Alimentos e Embalagens Dispensados e com Obrigatoriedade de Registro. Brasília: ANVISA; 2005c.

Brasil. RDC nº. 277, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico para café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis. Brasília: ANVISA; 2005d.

Brasil. RDC nº. 267, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás. Brasília: ANVISA; 2005e.

Brasil. RDC nº 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 em complementação as espécies aprovadas pela Resolução ANVISA RDC nº. 267, de 22 de setembro de 2005. Brasília: ANVISA; 2006 a.

Brasil. Decreto nº 5813, e 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional e Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Brasília: Presidência da República; 2006 b.

Brasil. RDC N.º 199, de 26 de outubro de 2006. Institui a notificação simplificada de medicamentos por meio eletrônico disponível no site da ANVISA. Brasília: ANVISA; 2006c.

Brasil. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde 2006 d.

Brasil. RDC nº 16, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, anexo I. Acompanha esse Regulamento o Anexo II, intitulado "Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos". Brasília: ANVISA; 2007a.

Brasil. RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar. Brasília: ANVISA; 2007 b.

Brasil. Portaria nº 3.237/GM de 24 de dezembro de 2007. Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2007c.

Brasil. Instrução normativa nº 5 de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado. Brasília: ANVISA; 2008 a.

Brasil. RDC Nº 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Brasília: ANVISA; 2008b.

Brasil. Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União 2008, 10 dez. 2008c.

Brasil. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009 a. 136 p.

Brasil. Portaria nº 2.982 de 26 de novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 b

Brasil. Ministério da Saúde. Portal do Ministério da Saúde. Relação Nacional de Plantas de Interesse ao SUS (RENISUS) [internet]. Brasília: MS; 2009 c. [citado em maio de 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS_2010.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS. Brasília : Editora MS, 2009 d.110 p

Brasil/FB. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira (FB) 5ª edição [Internet]. Brasília: ANVISA. 2010. [citado em fev 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf.

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada nº 14, de 31 de março de 2010: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 2010; 5 abril. 2010 a.

Brasil. RDC nº. 10 de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília: ANVISA; 2010 b.

Brasil. Instrução Normativa Nº 5, de 31 de março de 2010. Estabelece a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos, conforme anexo da presente Instrução Normativa. Brasília: ANVISA; 2010 c.

Brasil. RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: ANVISA; 2010 d.

Brasil. Portaria nº 4.217, de 28 de dezembro de 2010. Aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Brasília: Diário oficial da União; secção 1, p. 249, 2010 e.

Brasil. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (FFFB) [internet]. Brasília: ANVISA, 2011. [citado em fev 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. RENAME. Portal do Ministério da Saúde. [internet]. Brasília: MS; 2012 a. [citado em maio de 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_11_06_2012.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: MS; 2012 b.

Brasil. O que muda da antiga CITEC para a atual CONITEC no processo de incorporação de tecnologias no SUS. Brasília: Arquivos MS 2012 c. [citado em jan 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/O_que_muda_da_CITEC_para_CONITEC.pdf

Brasil. RDC nº 64, de 28 de dezembro de 2012. Publica a lista das Denominações Comuns Brasileiras - DCB da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Diário Oficial da União, nº 2 , secção 1, 3 de janeiro de 2013. 2012d.

Brasil. RDC nº 20, de 10 de abril de 2013. Dispõe sobre o procedimento de processo eletrônico de solicitação de registro de medicamentos novos. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 a.

Brasil. RDC nº 14, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos de Origem Vegetal. Brasília: Ministério da Saúde; 2013b.

Brasil. Ministério da Saúde. Portal do Ministério da Saúde. Fitoterápicos são alternativa de tratamento no SUS. [internet]. Brasília: MS; 2013 c. [citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/8061/162/sus-oferece-fitoterpicos-como-alternativa-de-tratamento.html>.

Brasil. Portal do Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. Plantas de interesse ao SUS. [internet]. Brasília: MS; 2013 d. [citado em maio de 2013]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30277.

Brasil. RDC nº 13 de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Brasília: ANVISA; 2013e.

Brasil. RDC nº 13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2013 f.

Brasil. Consulta Pública nº 14, de 14 de maio de 2013. Proposta de consulta pública de instrução normativa nº xx de xx de xxxx de 2013. Determina a publicação da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado". Brasília: ANVISA; 2013 g.

Calixto, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines. *Braz J of Med and Biol Res.* 2000; 33 (2): 179-89.

Capucho, H.C, et al. Incorporação de tecnologias em saúde no Brasil: novo modelo para o sistema único de saúde. *BIS.* 2012; 13 (3): 1215-22.

Carvalho, A.C.B. Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil. [Tese de Doutorado]. Brasília: UNB; 2011.

Carvalho, A.C.B.; Balbino, E.E.; Maciel, A.; Perfeito, J.P.S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev. Bras. Farmacogn.* 18(2), 2008.

Carvalho, P.L. A proteção da biodiversidade brasileira: o caso das plantas medicinais 2009. [internet]. [citado em maio de 2013]. Disponível em http://www.infobibos.com/Artigos/2009_2/Biodiversidade/index.htm

Castellanos, J.R.G. Health regulation on phytomedicines in Mexico. Background, current situation and perspectives for the year 2025. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat.* 2009; 8(1):33–40.

Costa, E.A; Rozenfeld, S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In Rozenfeld, S. (organizadora). *Fundamentos da Vigilância Sanitária.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2000. p. 15-60.

Costa , E.A. Vigilância sanitária,saúde e cidadania. In Campos, F.E.; Werneck, A.F.; Tanon, L.M.(organizadores). *Vigilância Sanitária (Cadernos de Saúde ;4).* Belo Horizonte: Coopemed, 2001. 129p.

Devereaux, P. J .; Yusuf, S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med* 2003; 254: 105–113.

Efferth, T.; Koch, E. Complex Interactions between Phytochemicals. The Multi-Target Therapeutic Concept of Phytotherapy. *Current Drug Targets.* 2011; 12 (1): 122-132.

Egger, M; Smith, G.D.; Altman, D.G. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. London: BMJ publishing group; 2001. 487p.

Evans, D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *J Clin Nurs* 2003; 12: 77–84

Farias, M.R. Avaliação da qualidade das matérias-primas vegetais. In: Schmitt, F.P.; Da Silva, P.R. editores. *Farmacognosia da planta medicamento*. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. p. 267-88.

FDA. Food and Drug Administration. Advancing Regulatory Science for Public Health. [Internet]. EUA: FDA; 2010. [citado em jan 2013]. Disponível em: www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/ucm228131.htm

FDA. Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. [internet]. EUA: FDA; 2004. [citado em março 2013]. Disponível em : <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>

Fernandes, T.M. *Plantas medicinais: memória da ciência no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2004, 260p.

Firenzuoli, F. Gori, L. *Herbal Medicine Today: Clinical and Research Issues*. eCAM 2007;4(S1)37–40.

Frantz, S. The trouble with making combination drugs. Drug compound interactions in a tablet are still difficult to predict. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5: 881-2.

Friedman, L.M.; Furberg, C.D.; Demets, D.L. *Fundamentals of Clinical Trials*. 4 ed. New York: Springer; 2010, 445 p.

Gagnier, J.J. et al. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 1134-1149.

Gil, A.C. *Métodos e técnicas de pesquisa social* . 6. edição. São Paulo : Atlas; 2008. 220p.

Gilbert, B.; Ferreira, JLP.; Alvez, LP. *Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas*. Curitiba: Abifito; 2005.

Gobbo-Neto, L.; Lopes, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quim Nova* 2007; 30(2): 374-81.

Gomes, M.J.V.M; Reis, A.M.M. (organizadores). *Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia*. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. 578 p.

Higgins JPT, Green S (Editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. [citado em maio de 2013]. Disponível em www.cochrane-handbook.org.

Higgins, J.P.T; Altman, D.G. Gøtzsche, P.C.; Jüni, P.; Moher, D.; Oxman, A.D.; Savović, J.; Schulz, K.F.; Weeks, L.; Sterne, J.A.C; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*: 2011, 343, p. 1-9.

Hill, R.G; Rang, H.P. *Drug Discovery & Development: Tecnology in Transition*. 2 ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2013. 345 p.

ICH. ICH harmonised tripartite guideline. General considerations for clinical trials. E8 . ICH: 1997.

ICH. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2). ICH: 2009

ICH. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). History. [Internet]. [citado em jan de 2013]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/history.html>

IFPMA. Improving Global Health through Pharmaceutical Innovation. [internet]. IFPMA, 2013. [citado em maio de 2013]. Disponível em: http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/IFPMA_Innovation_A5-PRweb.pdf

Jadad, A.R., et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17:1-12.

Jüni, P; Altman, D. G.; Egger, M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*: 2001, 323: 44-6.

Klaassen, C.D. (editor) Casarett and Doull's toxicology the basic science of poisons. 7ª edição. USA: The McGraw-Hill Companies; 2008.

Knoss, W.; Chinou, I. Regulation of Medicinal Plants for Public Health – European Community Monographs on Herbal Substances. *Planta Med.* 2012; 78: 1311–1316.

Kong, Jin-Ming; Goh, Ngho-Khang; Chia, Lian-Sai; Chia, Tet-Fatt. Recent advances in traditional plant drugs and orchids. *Acta Pharmacol Sin.* 2003 Jan; 24 (1): 7-21.

Lapa, A.J.; Souccar, C.; Lima-Landman, M.T.R.; Godinho, R.O.; Nogueira, T.C. M.L. Farmacologia e Toxicologia de produtos naturais. In: Schmitt, F.P.; Da Silva, P.R. editores. *Farmacognosia da planta medicamento*. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. p. 247-262.

Li, S.; Han, Q.; Qiao, C.; Song, J.; Cheng, C.L.; Xu, H. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview. *Chin Med.* 2008; 3(7): 1-16.

Lorenzi, H.; Matos, F.J.A. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 2ª edição. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2008. 544p.

Marin, N.; Luiza, V. L.; Osorio-de-Castro, C.G. S.; Machado-dos-Santos, S. (organizadores). *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. 373p.

Marques, L.C.; Petrovick, P.R. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: Schmitt, F.P.; Da Silva, P.R. editores. *Farmacognosia da planta medicamento*. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. p. 327-70.

McNeill, J.C.; Barrie, F.R.; Buck, W.R., et al. *International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants (Melbourne Code)*. [Internet]. Melbourne: Koeltz Scientific Books; 2012. [citato em maio de 2013]. Disponível em: <http://www.iapt-taxon.org/nomen/main.php>

Moher, D. et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352: 609–13.

Moher, D.; et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2001; 1 (2) .sn.

Moher, D.; Sampson, M.; Campbell, K.; Beckner, W.; Lepage, L.; Gaboury, I.; Berman, B. Assessing the quality of reports of randomized trials in pediatric complementary and alternative medicine. *BMC Pediatr.* 2002; 2(2): 1-6.

Moraes, M.E. A.; Moraes, M.O. Biodisponibilidade e Bioequivalência: Ensaios clínicos de Medicamentos no Brasil. Brasília: ANVISA; 2003. [citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/artigos/ensaios.htm>

Mulrow, C.D.; Lohr, K.N. Proof and Policy from Medical Research Evidence. *J Health Polit Policy Law.* 2001; 26 (2): 249-66.

NIHCM - Changing patterns of Pharmaceutical innovation. [internet]. NIHCM Foundation, 2002. [citado em maio 2013]. Disponível em: <http://www.nihcm.org/publications/prescription-drugs>

Nublat, Johanna. Anvisa propõe nova regra para fitoterápicos: Vigilância Sanitária quer flexibilizar exigências de testes em medicamentos 'tradicionais', facilitando o registro. São Paulo: FOLHA de São Paulo *on line* 04/03/13. [citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/fsp/saudeciencia/96723-anvisa-propoe-nova-regra-para-fitoterapicos.shtml>

Octavio, D.F.; Santos, E.B.; Araujo, N.C. Código Internacional de Nomenclatura Botânica. [Internet]. [Citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://www.fernandosantiago.com.br/cinb.pdf>

OMS. The second ten years of the WHO: 1958–1968. Genebra: WHO Library; 1968, 413p.

OMS/UNICEF. Cuidados Primários de Saúde. Relatório da Conferência Internacional de Cuidados Primários de Saúde, em Alma-Ata, 1978. Brasília: UNICEF; 1979, 64 p.

OMS. Guidelines for developing national drug policies. Genova: OMS; 1988.

OMS. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Geneva: World Health Organization; 1993. 84p.

OMS. Quality control methods for medicinal plant materials. Genebra: WHO Library; 1998, 122p.

OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, volume 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.

OMS. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO Library; 2000. 74p.

OMS. How to develop and implement a national drug policy. Second edition. Updates and replaces Guidelines for Developing National Drug Policies, 1988. Geneva: OMS; 2001.

OMS. Traditional Medicine Strategy 2002- 2005. Geneva: World Health Organization: 2002a, 61p.

OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, volume 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002b.

OMS. WHO Policy Perspectives on Medicines. How to develop and implement a national drug policy. Geneva: OMS; 2003.

OMS. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva. World Health Organization: 2004, 82 p.

OMS. Operational guidance: Information needed to support clinical trials of herbal products. Geneva: World Health Organization: 2005, 15 p.

OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, volume 3. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007a.

OMS. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Geneva: World Health Organization: 2007b. 72 p.

OMS. The third ten years of the WHO: 1968–1978. Geneva: WHO Library; 2008 a, 332p.

OMS/Brasil. Ministério da Saúde. Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2008 b. 20 p.

OMS. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, volume 4. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.

OMS. Research and the World Health Organization: a history of the Advisory Committee on Health Research, 1959–1999. [Internet]. Genova: OMS; 2010. [citado em jan de 2013]. Disponível em: http://www.who.int/rpc/publications/Research_WHO_ACHR_History.pdf

OMS. The World Medicines Situation 2011 - Traditional Medicines: Global Situation, Issues and Challenges. Geneva: World Health Organization: 2011, 12p.

Paloucci, El Dib, R. Mapeamento das evidências da colaboração Cochrane para condutas em saúde. Dissertação de mestrado. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2006. 153f.

Pannucci, C.; Wilkins, E.G. Identifying and Avoiding Bias in Research. *Plast Reconstr Surg.* 2010 ; 126(2): 619–625.

Patel, M.; Miller, M. A. Impact of regulatory science on global public health. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012; 28: S5-S9.

Pelkonen, O.; et al. Omics and its potential impact on R&D and regulation of complex herbal products. *J Ethnopharmacol.* 2012; 140: 587-93.

Perfeito, J.P.S. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e dos motivos de indeferimento. [Dissertação de mestrado]. [Brasília]: UNB; 2012, 162p.

Petramale, C.A. Evidências aplicadas a processos de registro, autorização de preço e incorporação de novos medicamentos no SUS. [internet]. Brasília: ANVISA: 2011. [citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/CONITECEstudiosCMEDXCONITEC.pdf>

Pildal, J., et al. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol.* 2007; 36:847–857.

Poser, G.L.; Mentz, L. A. Diversidade biológica de sistemas de classificação. In: Schmitt, F.P.; Da Silva, P.R. editores. *Farmacognosia da planta medicamento*. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. p. 75-90.

Reis, M.S.; Mariot, A.; Steenbock, W. Diversidade e domesticação de plantas medicinais. In: Schmitt, F.P.; Da silva, P.R. editores. Farmacognosia da planta medicamento. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. p. 45-73.

Ritter, J.M. Minimising harm: human variation and adverse drug reactions (ADRs). *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65 (4): 451-2.

Sackett, D.L. Evidence-Based Medicine. *Semin. Perinatol.* 1997; 21 (1): 3-5.

Santos, R.I. Metabolismo básico e origem de metabólitos secundários. In: Schmitt, F.P.; Da silva, P.R. editores. Farmacognosia da planta medicamento. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. p. 403-34.

Schenkel, E.P. Cuidados com os medicamentos 2ª edição. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1996. 173p.

Schenkel, R. P.; Gosmann, G.; Petrovick, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: Schmitt, F.P.; Da silva, P.R. editores. Farmacognosia da planta medicamento. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. p. 371- 400.

Schulz, K.F. et al. Empirical Evidence of Bias. Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials. *JAMA.* 1995; 273 (5): 408-12.

Schulz, K.F.; Grimes, D.A. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet.* 2002; 359: 614–18.

Scipione, M.C. Curso de Identificação Botânica de Espécies Arbóreas da Região Amazônica. Brasília: UNIFLOR; 2009; 15p.

Silva, E. L.; Menezes, E.M. Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação.4. edição. rev. atual. Florianópolis: UFSC, 2005. 138p.

Silveira P.F.; Bandeira, M.A.M.; Dourado Arrais, P.S. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2008; 18(4): 618-26.

Sneader, W. Drug Discovery: a history. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2005, 468 p.

Sonaglio, D.; Ortega, G.G.; Petrovick, P.R.; Bassani, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: Schmitt, F.P.; Da Silva, P.R. editores. Farmacognosia da planta medicamento. Porto Alegre: Editora UFRGS; 2010. p. 289-326.

SPMB. Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Mini-curso: Planejamento experimental aplicado ao desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos (ministrante: George Gonzáles Ortega (UFRGS)). Bento Gonçalves: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012 set.

The Plant List . Version 1. [Internet]. Royal Botanic Gardens, Kew and Missouri Botanical Garden: 2010. [citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/>

Tropicos. Missouri Botanical Garden. [internet]. Saint Louis: MBG; 2013. [citado em maio de 2013]. Disponível em: <http://www.tropicos.org>.

Turolla, M.S.R.; Nascimento, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. Braz J of Pharm Sci. 2006; 42(2): 289-306.

Veiga, V.F.; Mello, J.C.P. As monografias sobre plantas medicinais. Rev. Bras. Farmacog. 2008;18 (3); 464-71.

Veiga, V.F.V.; Pinto, A.C., Maciel, M.A.M. Plantas Medicinais: cura segura? Quim Nova. 2005; 28(3): 519-28.

Wannmacher L. Quanto é evidente a evidência na saúde? URM. Temas selecionados 2006; 3 (5): 1-6.

7.2. ARTIGOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Alguns artigos excluídos

Grimaldi, R., De Ponti, F., D'Angelo, L., et al. Pharmacokinetics of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* after single and multiple administrations to health volunteers. A new assay for Asiatic acid. J Ethnopharmacol. 1990; 28: 235-41.

Gurley, B.J., Barone, G.W.; Willians, D.K., et al. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. Drug Metab Dispos 2006; 34(1): 69-74.

Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., et al. *In vivo* effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4 phenotypes. Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 77(5): 415–426.

Markowitz, J.S.; Devane, C.L.; Chavin, K.D., et al. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. Clin Pharm Ther. 2003; (74(2): 170-77.

Sterk, V., Buchele, B., Simmet, Y. Effect of food intake on the bioavailability of boswellic acids from a herbal preparation in healthy volunteers. Planta Med 2004; 70: 1155-60.

Tankanow, R.; Tamer, H.R.; Stretman, D.S., et al. Interaction Study between Digoxin and a Preparation of Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). J Clin Pharmacol 2003; 43: 637-642.

Vinson, J.A.; Al Kharrat, H.; Andreoli, L. Effect of *Aloe vera* preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. Phytomedicine. 2005; 12: 760–765.

Artigos incluídos

Adkison, J.D., Bauer, D.W., Chang, T. The effect of topical arnica on muscle pain. Ann Pharmacother 2010; 44:1579-84.

Akhondzadeh, S., Mohammadi M.R., Momeni, F. *Passiflora incarnata* in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Therapy 2005; 2(4): 609-614.

Akhondzadeh, S.; Naghavi, H.R.; Vazirian, M., et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 363-367.

Akhondzadeh, S., Kashani, L.; Mobaseri, M., et al. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. . *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 369-373.

Akhondzadeh, S.M.; Noroozian, M.; Mohammadi, M., et al. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:863–866.

Akhtar, N.; Zaman, S.U.; Khan, B.A., et al. Calendula extract: effects on mechanical parameters of human skin. *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research*, 2011; 68(5): 693-701.

Albert. A.; Altabre, C.; Baró, F., et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* (L.) Merr in climacteric symptomatology: A multicentric, open, prospective and non-randomized trial. *Phytomedicine* 2002; 9: 85–92.

Amsterdam, J.D.; Li, Y.; Soeller, I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29: 378-382.

Amsterdam, J.D., Yao, Y.; Mao, J., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *cimicifuga racemosa* (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(5):478-83.

Ashlaghi, M.; Shabanian, G.; Rafieian-Kopaei, M., et al. *Citrus aurantium* Blossom and Preoperative Anxiety. *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61(6): 702-712.

Ashraf, R.; Aamir, K.; Shaikh, A.R. et al. Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17(3) : sn.

Aslanargun, P., Cuvas, O., Dikmen, B. et al. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth* 2012; 26: 39–44.

Aydin, A.; Erzoş, G.; Teresein, O., et al. Does garlic oil have a role in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Turk J Gastroenterol* 1997; 8: 181-4.

Bai, W.; Henneiche-von, Z.H.H.; Wang, S., et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: A randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007; 58: 31–41.

Barton, D.L.; Atherton, P.J.; Bauer, B.A., et al. The use of *Valeriana officinalis* (valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study: NCCTG Trial, N01C5. *Support Oncol.* 2011 ; 9(1): 24–31.

Bone, M.E.; Wilkinson, D.J.; Young, J.R., et al. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Anaesthesia* 1990; 45: 669-71.

Bordia, A., Verma, S. K.; Srivastava, K.C. Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 58(4): 257-263.

Bordia, A.K.; Joshi, H.K., Sanadhya, Y.K., Effect of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1977; 28: 155-159.

Bordia, A.; Verma, S.K., Srivastava, K.C. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 56(5): 379-384.

Boscá, A.R.; Soler, A.; Carrión-Gutiérrez, M.A., et al. An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the abnormally high values of human-plasma fibrinogen. *Mech Ageing Dev* 2000; 114: 207–210.

Bradwejn J.; Zhou, Y.; Koszycki, D., et al. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of Gotu Kola (*Centella asiatica*) on acoustic startle response in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(6):680-4.

Brandão, D.G., Brandão, G.C.; Batista, J.C., et al. Estudo fase III, duplo-cego, aleatório, comparativo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da *Cordia verbenacea** e do diclofenaco dietilamônio**, em pacientes portadores de contusões, entorses, traumas e lesões musculares, com início inferior a 24h. RBM 2006; Sn:408-415.

Brinkeborn, R.M.; Shah, D.V.; Degenring, F.H. Echinaforce® and other *Echinacea* fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. Phytomedicine. 1999; 6(1): 1-5.

Brinkhaus, B.; Hentschel, C.; Von Keudell, C., et al. Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical Trial. Scand J Gastroenterol. 2005; 40: 936-943.

Bundy, R.; Walker, A.F.; Middleton, R.W., et al. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial . Phytomedicine . 2008; 15: 668–675.

Bundy, R.; Walker, A.F.; Middleton, R.W., et al. Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: a pilot study. J Altern Complement Med 2004; 10(6): 1015–1018.

Campos, M.P.; Riechelmann, R.; Martins, L.C., et al. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. J Altern Complement Med 2011; 17(6); 505-12.

Cesarone, M.R.; Belcaro, G.; De Sanctis, M.T., et al. Effects of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. Angiology_ 2001a; 52 (Suppl 2) :S15-18.

Cesarone, M.R.; Incandela, L.; De Sanctis, M.T., et al. Evaluation of treatment of diabetic microangiopathy with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a clinical prospective randomized trial with a microcirculatory model. Angiology_ 2001b; 52 (Suppl 2):S49-54.

Cesarone, M.R.; Incandela, L.; De Sanctis, M.T., et al. Flight microangiopathy in medium- to long-distance flights: prevention of edema and microcirculation alterations with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*. Angiology. 2001d; 52 (Suppl 2): S33-7.

Cesarone, M.R.; Belcaro, G.; Nicolaidis, A.N., et al. Increase in echogenicity of echolucent carotid plaques after treatment with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Angiology*. 2001e; 52 (Suppl 2): S19-25.

Cesarone, M.R.; Belcaro, G.; Rulo, A., et al. Microcirculatory effects of total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous hypertension: measurement by laser Doppler, TcPO₂-CO₂, and leg volumetry. *Angiology*. 2001c; 52 (Suppl 2): S45-8.

Chainani-Wu, N., Silverman, S.Jr.; Reingold, A., et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytomedicine*. 2007; 14: 437–446.

Chantre, P., Cappelaere, A.; Leblan, D., et al. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*. 2000; 7(3): 177-183.

Choonhakarn, C. ; Busaracome, P.; Sripanidkulchai, B., et al. The efficacy of *Aloe vera* gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled Trial. *Br J Dermatol* 2008;158: 573–577.

Choonhakarn, C., Busaracome, P.; Sripanidkulchai, B., et al. A prospective, randomized clinical trial comparing topical *Aloe vera* with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *JEADV* 2010; 24: 168–172.

Chrubasik, S., Model, A.; Black, A., et al. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology* 2003;42:141–148.

Chrubasik, S., Zimpfer, C.; Schütt, U., et al. Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain. *Phytomedicine* 1996; 3 (1): 1-10.

Dal'Belo, S.E.; Gaspar, L.R.G.; Campos, P.M.B.G.M. Moisturizing effect of cosmetic formulations containing *Aloe vera* extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Res Technol* 2006; 12: 241–246.

Davis, K., Philpott, S.; Kumar, Det., al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of *Aloe vera* for irritable bowel syndrome. *Int J Clin Pract*, September 2006; 60(9):1080–1086.

Dat, A.D.; Poon, F.; Pham, K.B.T., et al. *Aloe vera* for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2.

Degenring, F.H.; Suter, A.; Weber, M., et al. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine* 2003; 10: 363–369.

Dickson, S.; Gallagher, J.; McIntyre, L., et al. An open study to assess the safety and efficacy of *Aesculus hippocastanum* tablets (*Aesculaforce* 50mg) in the treatment of chronic venous insufficiency. *J Herb Pharmacother*. 2004; 4(2): 19-31.

Duran, V.; Matic, M.; Jovanović, M., et al. Results of the clinical examination of na ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue React* 2005; XXVII (3): 101-6.

Eberhart, L.H.J.; Mayer, R.; Betz, O., et al. Ginger does not prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 995–8.

Eshgi, F.; Hosseinimehr, S.J.; Rahmani, N., et al. Effects of *Aloe vera* cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. *J Altern Complement Med* 2010; 16(6): 647–650.

Fernandez-Banares, F.; Hinojosa, J.; Sánchez-Lombraña, J.L., et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2): 427-33.

Fischer-Rasmussen, W.; Kjaer, S.K.; Dahl, C., et al. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1990; 38: 19-24.

Frei-Kleiner, S.W.; Schaffner, W.; Rahlfs, V.W., et al. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397–404.

Fujimura, T.; Tsukahara, K.; Moriwaki, S., et al. Treatment of human skin with an extract of *Fucus vesiculosus* changes its thickness and mechanical properties. *J. Cosmet. Sci*. 2002; 53: 1-9.

Fulton, J.A. The stimulation of posdermabrasion wound healing with stabilized *Aloe vera* gel polyethylene oxide dressing. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16(5): 460-7.

Galduróz, J.C.F.; Antunes, H.K.; Santos, R.F. Gender- and age-related variations in blood viscosity in normal volunteers: A study of the effects of extract of *Allium sativum* and *Ginkgo biloba*. *Phytomedicine* 2007; 14: 447–451.

Garcia- Perez. M.A.; Pineda, B.; Hermenegildo, C., et al. Isopropanolic *Cimicifuga racemosa* is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line. *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1347-50.

Goel, V.; Chang, C.; Slama, J.V., et al. A proprietary extract from the Echinacea plant (*Echinacea purpurea*) enhances systemic immune response during a common cold. *Phytother. Res.* 2005; 19: 689–694.

Goel, V.; Lovlin, R.; Barton, R., et al. Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin™) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 75–83.

Grimm, W.; Muller, H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *AmJ Med.* 1999; 106: 138 –143.

Grontved, A.; Brask, T., Kambskard, J., et al. Ginger root against seasickness. a controlled trial on the open sea. *Acta Otolaryngol* 1988; 105: 45-49.

Grontved, A.; Hentzer, E. Vertigo-reducing effect of ginger root. A controlled clinical study. *ORL.* 1986; 48: 282-6.

Grosso, F.C.; Ramacciato, J.C.; Simões, R.P., et al. Antimicrobial activity of garlic, tea, tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. *Int Dent J* 2002; 52: 433-37.

Gupta, I.; Gupta, V.; Parihar, A., et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res* 1998; 3: 511-14.

Gupta, I.; Parihar, A.; Malhotra, P., et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997; 2: 37-43.

Gupta. I.; Parihar, A.; Malhotra, P., et al. Effects of Gum Resin of *Boswellia serrata* in Patients with Chronic Colitis. *Planta Med* 2001; 67: 391-395.

Gutierrez, S.; Ang-Lee, M.K.; Walker, D.J., et al. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78: 57–64.

Haghighi, M.; Khalvat, A.; Tayebbeh, T., et al. Comparing the effects of ginger (*Zingiber officinale*) extract and ibuprofen on patients with osteoarthritis. *Arch Iranian Med* 2005; 8 (4): 267-71.

Heggie, S.; Bryant, G.P.; Tripcony, L., et al. A phase III study on the efficacy of topical *Aloe vera* gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs.* 2002; 25 (6): 442-51.

Hellenbrecht, D.; Saller, R.; Rückbeil, C., et al. Randomized placebo-controlled study with crataegus on exercise tests and challenge by catecholamines in healthy subjects. *Eur J Pharmacol.* 1990; 182: 525.

Holtmann, G.; Adam, B.; Haag, S., et al. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1099–1105.

Holtmann, S., Clarke, A.H.; Scherer, H., et al. The anti-motion sickness mechanism of ginger. A comparative study with placebo and dimenhydrinate. *Acta Otolaryngol* 1989; 108: 168-174.

Holtmeier, W.; Zeuzem, S.; Preiss, J., et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:573–582.

Incandela, L.; Belcaro, G.; Nicolaidis, A.N., et al. Modification of the echogenicity of femoral plaques after treatment with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Angiology.* 2001 a;52 (Suppl 2) :S69-73.

Incandela, L., et al. Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in the treatment of venous hypertension: a clinical, prospective, randomized trial using a combined microcirculatory model. *Angiology.* 2001b;52 (Suppl 2) :S61-7.

Incandela, L.; Belcaro, G.; De Sanctis, M.T., et al. Treatment of diabetic microangiopathy and edema with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a prospective, placebo-controlled randomized study. *Angiology.* 2001 c;52 (Suppl 2) :S27-31.

Jana. U.; Sur, T.K., Maity, L.N., et al. A clinical study on the management of generalized anxiety disorder with *Centella asiatica*. Nepal Med Coll J 2010; 12(1): 8-11.

Keating, A; Chez, R.A. Ginger syrup as a antiemetic in early pregnancy. Alt Therap 2002; 8(5): 89-91.

Kennedy, D.; Little, W.; Scholey, A.B. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). Psychosom Med 2004; 66:607–613.

Kennedy, D.O.; Haskell, C.F.; Wesnes, K.A., et al. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. Pharmacol Biochem Behav 2004; 79: 401–411.

Kennedy, D.O.; Scholey, A.B.; Tildesley, N.T., et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). Pharmacol Biochem Behav. 2002; 72: 953–964.

Kennedy, D.O.; Wake, G.; Savelev, S., et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (lemon balm) with human cns nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. Neuropsychopharmacology 2003; 28:1871–1881.

Khorasani, G.; Hosseinimehr, S.J.; Azadbakht, M., et al. Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study. Surg Today 2009; 39:587–591.

Khorasani, G., et al. The Effects of *Aloe vera* cream blinded, placebo-controlled study. Wounds 2011; 23(2):44–48.

Kianoush, S., et al. Comparison of therapeutic effects of garlic and d-penicillamine in patients with chronic occupational lead poisoning. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012; 110: 476–481.

Kimmatkar, N.; Balali-Mood, M.; Mousavi, S.R., et al. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee. A randomized double blind placebo controlled trial. Phytomedicine 2003; 10: 3–7.

Kirdpon, S.; Kirdpon, W.; Airarat, W., et al. Changes in Urinary Compositions among Children after Consuming Prepared Oral Doses of Aloe (*Aloe vera* Linn). J Med Assoc Thai 2006; 89 (8): 1199-205.

Kirste, S.; Treier, M.; Wehrle, S.J., et al. *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors. a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Cancer 2011;117:3788–95.

Knuesel, O.; Weber, M. *Arnica montana* gel in osteoarthritis of the knee: an open, multicenter clinical trial. Adv Ther 2002; 19(5); 2002.

Koosirirat, C.; Linpisarn, S.; Changsom, D., et al. Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients. Int Immunopharmacol 2010; 10: 815–818.

Koscielny, J.; Klüssendorf, D.; Latza, R., et al. The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum*. Atherosclerosis. 1999; 144: 237–249.

Kositichaiwat, C.; Kositichaiwat, S.; Havanondha, J. *Curcuma longa* Linn. In the treatment of gastric ulcer comparison to liquid antacid: a controlled clinical trial. J Med Assoc Thai. 1993; 76(1):601-5.

Koytchev, R.; Alken, R.G.; Dundarov, S. Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring *Herpes labialis*. Phytomedicine. 1999; 6(4): 225-230.

Langmead, L.; Feakins, R.M.; Goldthorpe, S., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Aloe vera* gel for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 739–747.

Laranja, S.M.R. Bergamaschi, C. M. de T; Schor, N. Avaliacao de três plantas com potencial efeito diurético. Ver Ass Med Brasil 1992; 38(1): 13-6.

Leathwood, P.; Chauffard, F.; Heck, E., et al. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinallis* L.) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav 1982; 17: 65-71.

Leach, M.J.; Moore, V. Black cohosh (*Cimicifuga spp.*) for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12 (9).

Leite, J.R.; Seabra, M. de L.; Maluf, E., et al. Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* stapf). Assessment of eventual toxic, hypnotic and anxiolytic effects on humans. *J Ethnopharm*, 1986; 17: 75-83.

Leite, S.R.R.F.; Amorim, M.M.; Sereno, P.F., et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy of the vaginal use of metronidazole with a Brazilian pepper tree (*Schinus*) extract for the treatment of bacterial vaginosis. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44(3): 245-252.

Linde, K. Barret, B.; Wolkart, K.; Bauer, R.; Meclhart, D. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 25 (1).

Llaneza, L.; González, C.; Fernandez-Iñarrea, J., et al. Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. *Phytomedicine* 2011; 18: 245–250.

Madisch, A.; Miehke, S.; Eichele, O., et al. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter Trial. *Int J Colorectal Dis* 2007 22: 1445–1451.

Mansourin, A.; Momen-Heravi, F.; Saheb-Jamee, M., et al. Comparison of *Aloe vera* mouthwash with triamcinolone acetonide 0.1% on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Med Sci* 2011; 342 (6): 447–451.

Melchart, D.; Walther, E.; Linde, K., et al. Echinacea root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections . A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Arch Fam Med*. 1998;7: 541-545.

Melli, M.S., Rashidi, M.R.; Nokhoodchi, A., et al. A randomized trial of peppermint gel, lanolin ointment, and placebo gel to prevent nipple crack in primiparous breastfeeding women. *Med Sci Monit*, 2007; 13(9): CR406-411.

Merchant, T.E.; Bosley, C.; Smith, J., et al. A phase III trial comparing an anionic phospholipid-based cream and *Aloe vera*-based gel in the prevention of radiation dermatitis in pediatric patients. *Radiat Oncol* 2007, 2 (45): 1-8.

Meyer, K.; Schwartz, J., Crater, D., et al. *Zingiber officinale* (ginger) used to prevent 8-Mop associated nausea. *Dermatology Nursing*. 1995; 7(4): 242-4.

Miot, H.A.; Batistella, R.F.; Batista, K. de A., et al. Comparative study of the topical effectiveness of the andiroba oil (*Carapa guianensis*) and deet 50% as repellent for *Aedes* sp. Rev. Inst. Med.Trop.2004; 46(5):253-256.

Miranda, V.C.; Trufelli, D.C.; Santos, J., et al. Effectiveness of Guaraná (*Paullinia cupana*) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study. J Altern Complement Med 2009; 15(4): 431-3.

Mkrtchyan, A.; Panosyan, V.; Panossian, A., et al. A phase I clinical study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang versus ginseng and valerian on the semen quality of healthy male subjects. Phytomedicine 2005; 12: 403–409.

Mollá, M.D.J.; García-Sánchez, Y.; Romeu, S. A., et al. *Cimicifuga racemosa* treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. Gynecol Endocrinol 2009; 25(1): 21–26.

Montecchio, G.P., Samaden, A.; Carbone, S., et al. *Centella Asiatica* Triterpenic Fraction (CATTF) reduces the number of circulating endothelial cells in subjects with post phlebitic syndrome. Haematologica. 1991;76(3):256-9.

Monteverde, A., et al. Compararison between extract of *Centella asiatica* and obeta hydroxiethyl rutoside in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. A controlled clinical trial. Acta Therapeutic 1987; 13 (6): 629-636.

Moore, S.J., Davies, C.R.; Hill, N., et al. Are mosquitoes diverted from repellent-using individuals to non-users? Results of a field study in Bolivia. Trop Med Int Health 2007; 12(4): 532-39.

Morales Paris, C. A.; Soares, R.M.B. Eficácia e segurança do extrato seco da semente de castanha-da-índia no tratamento da insuficiência venosa crônica de membros inferiores. Ver Bras Med. 1993; 50 (11): 1563-5.

Moussard, C., Alber, D.; Toubin, M.M., et al. A drug used in traditional medicine, *Harpagophytum procumbens*: No evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1992; 46: 283-6.

Movafegh, A., Alizadeh, R.; Hajimohamadi, F., et al. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg 2008; 106: 1728 –32.

Myiasaka, L.S.; Atallah, A.N.; Soares, B.G. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 18 (4).

Myiasaka, L.S.; Atallah, A.N.; Soares, B.G. Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 24(1).

Nahas, E.A.P., Nahas-Neto, J.; Orsatti, F.L., et al. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study . *Maturitas* 2007; 58: 249–258.

Nappi, R. E. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: A randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 20(1): 30 – 35.

Nasr, A.N.; Nafeh, H.N. Influence of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions. *Fertil Steril.* 2009; 92:1780–2.

Neto, J.J., Fracasso, J. F.; Camargo, Neves, M. do C. L., et al. Tratamento de ulcera varicosa e lesões de pele com *Calendula officinalis* e/ou com *Stryphnodendron barbadetiman* Martius. *Ver Cienc Farm.* 1996; 17: 181-6.

Ngan, A.; Conduit, R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of passiflora incarnata (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res.* 2011; 25: 1153–1159.

O'Neil, J., Hughes, S.; Lourie, A., et al. Effects of echinacea on the frequency of upper respiratory tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100:384–388.

Oliveira, S.M.A.; Torres, T.C.; Pereira, S.L., et al. Effect of a dentifrice containing *Aloe vera* on plaque and gingivitis control. a double-blind clinical study in humans. *J Appl Oral Sci.* 2008;16(4):293-6.

Olsen, D.L.; Raub, W. Jr., Bradley, C., et al. The effect of *Aloe vera* gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *ONF* 2001; 28(3): 543-7.

Oyelami, O.A., Onayemi, A.; Oyedeji, O.A., et al. Preliminary study of effectiveness of *Aloe vera* in scabies treatment. *Phytother. Res.* 2009; 23: 1482–1484.

Paocharoen, V. The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. J Med Assoc Thai 2010; 93 (Suppl. 7) : S166-S170.

Paulsen, E.; Korsholm, L.; Brandrup, F. A double-blind, placebo-controlled study of a commercial *Aloe vera* gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. JEADV 2005; 19: 326–331.

Pereira, S.L., Barros, C.S.; Salgado, T.D., et al. Limited benefit of copaifera oil on gingivitis progression in humans. J Contemp Dent Pract. 2010; 11(1):E057-64.

Phillips, S., Ruggier, R.; Hutchinson, S.E. Zingiber officinale – an antiemetic for day case surgery. Anaesthesia 1993 b; 48: 715-7.

Phillips, S., Ruggier, R.; Hutchinson, S.E. Zingiber officinale does not affect gastric emptying rate. A randomized, placebo controlled, crossover trial. Anaesthesia 1993 a; 48: 393-5.

Phillips, T., et al. A randomized study of an *Aloe vera* derivative gel dressing versus conventional treatment after shave biopsy excisions. Wounds 1995; 7(5): 200-2002.

Pineda. B.; García-Pérez, M.A.; Vázquez, F., et al. No effect of *Cimicifuga racemosa* extract on serum interleukin-6 levels and prostacyclin production by human endothelial cells. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 144: 92–96.

Pittler, M.H., White, A.R.; Stevinson, C., et al. Effectiveness of artichoke extract in preventing alcohol-induced hangovers: a randomized controlled trial. CMAJ . 2003; 169 (12): 1269-73.

Pitler, M.H.; Ernst, E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 14 (11).

Pockaj, B.A.; Gallagher, J.G.; Loprinzi, C.L., et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: nctg trial N01CC1. J Clin Oncol 2006; 24:2836-2841.

Pointel, J.P.; Boccalon, H.; Cloarec, M., et al. Titrated extract of *Centella asiatica* (TECA) in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. Angiology 1987; 38(1): 46-50.

Pomier, P., Gomez, F.; Sunyach, M.P., et al. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1447-1453.

Prucksunand, C.; Indrasukhsri, B.; Leethochawalit, M., et al. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*curcuma longa* linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001; 32(1): 208-15.

Puataweepong, P.; Dhanachai, M.; Dangprasert, S., et al. The efficacy of oral *Aloe vera* juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomed*. 2009; 3(4): 375-382.

Puvabanditsin, P.; Vongtongsri, R. Efficacy of *Aloe vera* cream in prevention and treatment of sunburn and suntan. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (Suppl 4): S173-6.

Rajar, U.D.M., Majeed, R.; Parveen, N., et al. Efficacy of *Aloe vera* gel in the treatment of vulval *Lichen planus*. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18 (10): 612-614.

Raus, K., Brucker, C.; Gorkow, C., et al. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause*. 2006; 13 (4): 678-91.

Reuter, J.; Jocher, A. Investigation of the Anti-Inflammatory Potential of *Aloe vera* Gel (97.5%) in the Ultraviolet Erythema Test. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21:106–110.

Rieger, L.; Carson, R.E.C. The clinical effects of saline and *Aloe vera* rinses on periodontal surgical sites. *Oklahoma Dental Assn* 2003; 92(3): 40-3.

Salazar-Sánchez, P., López-Jornet, P.; Camacho-Alonso, F., et al. Efficacy of topical *Aloe vera* in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 735–740.

Sanctis. M.T., Belcaro, G.; Incandela, L., et al. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Angiology*. 2001;52 (Suppl 2): S55-9.

Schmidt, J.M.; Greenspoon, J.S. *Aloe vera* dermal wound gel is associates with a delay in wound healing. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 115-7.

Schoop, R., Büechi, S.; Suter, A. Open, multicenter study to evaluate the tolerability and efficacy of Echinaforce forte tablets in athletes. *Ad Therapy* 2006; 23(5): 823-33.

Schwarz, E., Metzler, J.; Diedrich, J.P., et al. Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunother* 2002; 25(5):413–420.

Schwarz, E., Parlesak, A.; Henneicke-von, Z.H.H., et al. Effect of oral administration of freshly pressed juice of *Echinacea purpurea* on the number of various subpopulations of B- and T-lymphocytes in healthy volunteers: Results of a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Phytomedicine*. 2005; 12: 625–631.

Sengupta, K., Alluri, K.V., Satish, A.R., et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin® for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 1-10.

Sengupta, K., Krishnaraju, A.V.; Vishal, A.A., et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-loxin® and aflapin® against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int. J. Med. Sci.* 2010; 7(6):366-377.

Shah, S.A., Schlesselman, L.; Cios, D., et al. Effects of echinacea on electrocardiographic and blood pressure measurements. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007; 64:1615-8.

Shah, S.A., DiTullio, P.; Azadi, M., et al. Effects of oral *Aloe vera* on electrocardiographic and blood pressure measurements. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010; 67:1942-6.

Silva, A.G., Puziol, P. de F.; Leitao, R.N., et al. Application of the essential oil from *Copaiba (Copaifera langsdorffii* Desf.) for *Acne vulgaris*: a double blind, placebo controlled clinical trial. *Alt Med Rev* 2012; 17(1); 69-75.

Silva, L.B.L., Albuquerque, E. M.; Araújo, E.L., et al. Avaliação clínica preliminar de diferentes formulações de uso vaginal à base da aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi). *RBM* 2004; 61(6): 381-4.

Sontakke, S., Thawani, V.; Pimpalkhute, S., et al. Open, randomized, controlled clinical trial of *Boswellia serrata* extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee. *Indian J Pharmacol* 2007; 39(1): 27-29.

Sperber, S.J., Shah, L.P.; Gilbert, R.D., et al. *Echinacea purpurea* for prevention of experimental rhinovirus colds. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:1367–71.

Splangler, L., Newton, K.M., Grothaus, L.C., et al. The effects of black cohosh therapies on lipids, fibrinogen, glucose and insulin. *Maturitas*. 2007; 57:195–204.

Stewart, J.J., Wood, M.J.; Wood, C.D., et al. Effects of ginger on motion sickness susceptibility and gastric function. *Pharmacology* 1991; 42: 111-120.

Stabler, S.N.; Tejani, A.M.; Huynh, F.; Fowkes, C. Garlic for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 15 (8).

Su, C.K., Mehta, V.; Ravikumar, L., et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral *Aloe vera* versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004; 60(1): 171–177.

Syed, T. A., Ahmadpour, O.A.; Ahmad, S.A., et al. *Aloe vera* extract 0.5% in hydrophilic cream versus *Aloe vera* gel for the management of genital herpes in males. A placebo-controlled, Double-blind, comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1996; 7: 294–295.

Syed, T.A., Ahmad, S.A.; Holt, A.H., et al. Management of psoriasis with *Aloe vera* extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop. Med. Int. Health* 1996; 1(4): 505–509 .

Taibi, D.M., Vitiello, M.V.; Barsness, S., et al. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-report, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med*. 2009 ; 10(3): 319–328.

Takasu, J., Uykimfang, R.; Sunga, M.A., et al. Aged garlic extract is a potential therapy for sickle-cell anemia. *J. Nutr.* 2006; 136: 803S–805S.

Tara, F., et al. The effects of turmeric (*Curcuma longa* L) ointment on healing of episiotomy site in primiparous women. *Iran Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2009; 11 (4): 29-39.

Taylor, J.A., Weber, W.; Standish, L., et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children. A randomized controlled trial. JAMA, 2003; 290(21): 2824-30.

Thomas, D.R., Goode, P.S.; LaMaster, K., et al. Acemannan hydrogel dressing versus saline dressing for pressure ulcers. A randomized, controlled trial. Adv Wound care 1998; 11: 272-6.

Vardy, D.A., et al. A double-blind, placebo-controlled trials of an *Aloe vera* (*A. barbadensis*) emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis. J Derm Treat 1999; 10: 7-11.

Vermes, G., Bánhidly, F.; Acs, N. The effects of Remifemin on subject symptoms of menopause. Adv Therap 2005; 22(2): 148-154.

Vishal, A.A., Mishra, A.; Raychaudhuri, S.P. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin® in subjects with osteoarthritis of knee. Int. J. Med. Sci. 2011; 8(7):615-622.

Visuthikosol, V., Chowchuen, B.; Sukwanarat, Y., et al. Effect of *Aloe vera* gel to healing of burn wound a clinical and histologic study. J Med Assoc Thai 1995; 78(8): 403-9.

Vonau, B., Chowchuen, B.; Sukwanarat, Y., et al. Does the extract of the plant *Echinacea purpurea* influence the clinical course of recurrent genital herpes? Int J STD AIDS 2001; 12: 154-158.

Wattanathorn, J., Mator, L.; Muchimapura, S., et al. Positive modulation of cognition and mood in the healthy elderly volunteer following the administration of *Centella asiatica*. J Ethnopharmacol 2008;116: 325–332.

Wegener, T.; Lüpke, N.P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). Phytother. Res. 2003; 17: 1165–1172.

West, D.P.; Zhu, Y.F. Evaluation of *Aloe vera* gel gloves in the treatment of dry skin associated with occupational exposure. Am J Infect Control 2003;31:40-2

Wichenberg, J., Ingemansson, S.L.; Hlebowicz, J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. Nutr J 2010, 43(9): 1-5.

Wider, B.; Pittler, M.H.; Thompson-Coon, J.; Ernst, E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 28 (3).

Williams, M.S.R., Burk, M.; Loprinzi, C.L., et al. Phase III double-blind evaluation of an *Aloe vera* gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1996; 36(2): 345-9.

Wolbling, R.H.; Leonhardt, K. Local therapy of simples with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine* 1994; 1: 25-31.

Wright, S.C., Maree, J.E.; Sibanyoni, M. Treatment of oral thrush in HIV/AIDS patients with lemon juice and lemongrass (*Cymbopogon citratus*) and gentian violet. *Phytomedicine* 2009; 16:118–124 .

Wu, Y., Lin, L.F.; Yeh, C.S., et al. Burdock essence promotes gastrointestinal mucosal repair in ulcer patients. *Fooyin J Health Sci* 2010; 2(1):26–31.

Wuttke, W., Raus, K.; Gorkow, C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas*. 2006; 55: S83–S91.

Yale, S.H.; Liu, K. *Echinacea purpurea* therapy for the treatment of the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1237-1241.

Zeraatpishe, A., Oryan, S.; Bagheri, M.H., et al. Effects of *Melissa officinalis* L. on oxidative status and DNA damage in subjects exposed to long-term low-dose ionizing radiation. *Toxicol Ind Health* 2011; 27(3): 205–212.

Ziai, S.A., Larijani, B.; Akhoondzadeh, S., et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. *J Ethnopharmacol* 2005; 102: 202–207.

Zwichey, H., Brush, J.; Iacullo, C.M., et al. The effect of *Echinacea purpurea*, *Astragalus membranaceus* and *Glycyrrhiza glabra* on CD25 expression in humans: a pilot study. *Phytother Res*. 2007; 21(11):1109-12.

7.Anexos

ANEXO A: Lista RENISUS 2009⁵⁶

RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS			
Espécies vegetais			
1	<i>Achillea millefolium</i>	37	<i>Lippia sidoides</i>
2	<i>Allium sativum</i>	38	<i>Malva sylvestris</i>
3	<i>Aloe</i> spp* (<i>A. vera</i> ou <i>A. barbadensis</i>)	39	<i>Maytenus</i> spp* (<i>M. aquifolium</i> ou <i>M. ilicifolia</i>)
4	<i>Alpinia</i> spp* (<i>A. zerumbet</i> ou <i>A. speciosa</i>)	40	<i>Mentha pulegium</i>
5	<i>Anacardium occidentale</i>	41	<i>Mentha</i> spp* (<i>M. crispa</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>)
6	<i>Ananas comosus</i>	42	<i>Mikania</i> spp* (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)
7	<i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i> *	43	<i>Momordica charantia</i>
8	<i>Arrabidaea chica</i>	44	<i>Morus</i> sp*
9	<i>Artemisia absinthium</i>	45	<i>Ocimum gratissimum</i>
10	<i>Baccharis trimera</i>	46	<i>Orbignya speciosa</i>
11	<i>Bauhinia</i> spp* (<i>B. affinis</i> , <i>B. forficata</i> ou <i>B. variegata</i>)	47	<i>Passiflora</i> spp* (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)
12	<i>Bidens pilosa</i>	48	<i>Persea</i> spp* (<i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i>)
13	<i>Calendula officinalis</i>	49	<i>Petroselinum sativum</i>
14	<i>Carapa guianensis</i>	50	<i>Phyllanthus</i> spp* (<i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> e <i>P. urinaria</i>)
15	<i>Casearia sylvestris</i>	51	<i>Plantago major</i>
16	<i>Chamomilla recutita</i> = <i>Matricaria chamomilla</i> = <i>Matricaria recutita</i>	52	<i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i>
17	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	53	<i>Polygonum</i> spp* (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>)
18	<i>Copaifera</i> spp*	54	<i>Portulaca pilosa</i>
19	<i>Cordia</i> spp* (<i>C. curassavica</i> ou <i>C. verbenacea</i>)*	55	<i>Psidium guajava</i>
20	<i>Costus</i> spp* (<i>C. scaber</i> ou <i>C. spicatus</i>)	56	<i>Punica granatum</i>
21	<i>Croton</i> spp (<i>C. cajucara</i> ou <i>C. zehntneri</i>)	57	<i>Rhamnus purshiana</i>
22	<i>Curcuma longa</i>	58	<i>Ruta graveolens</i>
23	<i>Cynara scolymus</i>	59	<i>Salix alba</i>
24	<i>Dalbergia subcymosa</i>	60	<i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>

⁵⁶ Referência bibliográfica: Brasil, 2009c.

Anexo A: Lista RENISUS 2009 (conclusão).

25	<i>Eleutherine plicata</i>	61	<i>Solanum paniculatum</i>
26	<i>Equisetum arvense</i>	62	<i>Solidago microglossa</i>
27	<i>Erythrina mulungu</i>	63	<i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>
28	<i>Eucalyptus globulus</i>	64	<i>Syzygium</i> spp* (<i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i>)
29	<i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliiana</i> *	65	<i>Tabebuia avellanedeae</i>
30	<i>Foeniculum vulgare</i>	66	<i>Tagetes minuta</i>
31	<i>Glycine max</i>	67	<i>Trifolium pratense</i>
32	<i>Harpagophytum procumbens</i>	68	<i>Uncaria tomentosa</i>
33	<i>Jatropha gossypifolia</i>	69	<i>Vernonia condensata</i>
34	<i>Justicia pectoralis</i>	70	<i>Vernonia</i> spp* (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)
35	<i>Kalanchoe pinnata</i> = <i>Bryophyllum calycinum</i> *	71	<i>Zingiber officinale</i>
36	<i>Lamium album</i>		

Anexo B: Lista SUS (RENAME 2012)⁵⁷

Nome popular/Nome científico	Indicação/ação	Apresentação
alcachofra (<i>Cynara scolymus</i> L.)	Tratamento dos sintomas de dispepsia funcional (síndrome do desconforto pós-prandial) e de hipercolesterolemia leve a moderada. Apresenta ação colagoga e colerética	cápsula, comprimido, drágea, solução oral e tintura
aroeira (<i>Schinus terebenthifolius</i> Raddi)	Apresenta ação cicatrizante, anti-inflamatória e anti-séptica tópica, para uso ginecológico	gel e óvulo
babosa (<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.)	Tratamento tópico de queimaduras de 1º e 2º graus e como coadjuvante nos casos de Psoríase vulgaris	creme
cáscara-sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.)	Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal eventual	cápsula e tintura
espinheira-santa (<i>Maytenus officinalis</i> Mabb.)	Coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal e sintomas dispepsia	cápsula, emulsão, solução oral e tintura
guaco (<i>Mikania glomerata</i> Spreng.)	Apresenta ação expectorante e broncodilatadora	cápsula, solução, oral, tintura e xarope
garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i>)	Tratamento da dor lombar baixa aguda e como coadjuvante nos casos de osteoartrite. Apresenta ação antiinflamatória	cápsula, comprimido
hortelã (<i>Mentha x piperita</i> L.)	Tratamento da síndrome do cólon irritável. Apresenta ação antiflatulenta e antiespasmódica	cápsula
isoflavona-de-soja (<i>Glycine max</i> (L.) Merr.)	Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério	cápsula e comprimido
plantago (<i>Plantago ovata</i> Forssk.)	Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal habitual. Tratamento da síndrome do cólon irritável	pó para dispersão oral
salgueiro (<i>Salix alba</i> L.)	Tratamento de dor lombar baixa aguda. Apresenta ação antiinflamatória	comprimido
unha-de-gato (<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.))	Coadjuvante nos casos de artrites e osteoartrite. Apresenta ação antiinflamatória e imunomoduladora	cápsula, comprimido e gel

⁵⁷ Referência bibliográfica: Brasil, 2012 a.

Anexo C: Lista ANVISA⁵⁸

Categoria 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, Piper methysticum, Passiflora incarnata, Melissa officinalis, Matricaria recutita</i>
Antiagregante plaquetário	<i>Ginkgo biloba</i>
Antialérgicos	<i>Glycyrrhiza glabra, Petasites hybridus</i>
Antiarrítmico	<i>Crataegus oxyacantha</i>
Antidepressivos	<i>Hypericum perforatum</i>
Antieméticos e antinauseantes	<i>Zingiber officinale</i>
Antiespasmódico	<i>Atropa belladonna, Fumaria officinalis, Matricaria recutita, Melissa officinalis, Mentha piperita, Papaver somniferum, Peumus boldus</i>
Anti-hemorroidários (tópico)	<i>Hamamelis virginiana</i>
Antilipêmicos	<i>Allium sativum, Oryza sativa</i>
Antiinflamatórios (oral)	<i>Borago officinalis, Boswellia serrata, Cassia occidentalis, Harpagophytum procumbens, Oenothera biennis, Uncaria tomentosa</i>
Antiinflamatórios (tópico)	<i>Calendula officinalis, Capsicum annum, Cordia verbenacea, Matricaria recutita, Uncaria tomentosa</i>
Antiparasitários	<i>Mentha crispera</i>
Anti-sépticos urinários simples	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>
Antiulcerosos	<i>Maytenus ilicifolia</i>
Antivaricosos de ação sistêmica, inclusive anti-hemorroidário	<i>Aesculus hippocastanum, Hamamelis virginiana, Melilotus officinalis, Ruscus aculeatus</i>
Antivertiginoso	<i>Ginkgo biloba</i>
Cicatrizante (tópico)	<i>Aloe vera, Calendula officinalis, Stryphnodendron barbatiman</i>
Climatério (coadjuvante no alívio dos sintomas)	<i>Cimicifuga racemosa, Glycine max, Trifolium pratense</i>
Colagogos e coleréticos	<i>Peumus boldus, Cynara scolymus, Rosmarinus officinalis</i>
Demulcentes e outros medicamentos de uso oral p/ tratamento da orofaringe	<i>Malva sylvestris</i>
Diuréticos	<i>Equisetum arvense, Orthosiphon stamineus</i>
Expectorantes	<i>Ananas comosus, Eucalyptus globulus, Hedera helix, Mentha piperita, Mikania glomerata, Sambucus nigra</i>
Imunomodulador	<i>Echinacea purpurea</i>
Colagogo, colerético e hepatoprotetor	<i>Silybum marianum</i>
Iodoterapia	<i>Fucus vesiculosus</i>
Laxante irritantes ou estimulantes	<i>Senna alexandrina, Rhamnus purshiana, Operculina alata</i>
Laxantes incrementadores do bolo intestinal	<i>Plantago ovata, 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, Serenoa repens</i>
Outros produtos com ação sobre o aparelho cardiovascular	<i>Centella asiatica, Vaccinium myrtillus, Vitis vinifera</i>
Outros produtos para o aparelho respiratório	<i>Pelargonium sidoides, Sambucus nigra</i>
Outros produtos para uso em ginecologia e obstetrícia	<i>Vitex agnus-castus</i>
Produtos ginecológicos antiinfeciosos tópicos simples	<i>Schinus terebenthifolius, Triticum vulgare</i>
Psicoanalético	<i>Paullinia cupana, Rhodiola rosea, Panax ginseng</i>
Vasodilatadores	<i>Ginkgo biloba</i>

⁵⁸ Referência bibliográfica: Carvalho et al., 2008.

Anexo D: Lista LMFRS⁵⁹

ANEXO - LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO

Nomenclatura botânica	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	1
Nome popular	Castanha da Índia	
Parte usada	Sementes	
Padronização/Marcador	Escina	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Fragilidade capilar, insuficiência venosa	
Dose Diária	32 a 120 mg de escina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Allium sativum</i> L.	2
Nome popular	Alho	
Parte usada	Bulbo	
Padronização/Marcador	Alicina	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura/óleo	
Indicações/Ações terapêuticas	Coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve, auxiliar na prevenção da aterosclerose	
Dose Diária	2,7 a 4,1 mg de alicina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm f.	3
Nome popular	Babosa ou áloe	
Parte usada	Gel mucilaginoso das folhas	
Padronização/Marcador	Polissacarídeos totais	
Derivado de droga vegetal	Extrato obtido do gel	
Indicações/Ações terapêuticas	Cicatrizante nas lesões provocadas por queimaduras térmicas (1° e 2° graus) e radiação	
Concentração da forma farmacêutica	0,03 a 0,2 mg de polissacarídeos totais por 100 mg	
Via de Administração	Tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> Spreng.	4
Nome popular	Uva-ursi	
Parte usada	Folha	
Padronização/Marcador	Derivados de hidroquinonas expressos em arbutina	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Infecções do trato urinário	
Dose Diária	400 a 840 mg de derivados de hidroquinonas expressos em arbutina	
Via de Administração	Oral	

⁵⁹ Referência bibliográfica: Brasil, 2008 a.

Anexo D: Lista LMFRS

Restrição de uso	Venda sob prescrição médica. Não utilizar continuamente por mais de uma semana nem por mais de cinco semanas/ano. Não usar em crianças com menos de 12 anos	
Nomenclatura botânica	<i>Arnica montana</i> L.	5
Nome popular	Arnica	
Parte usada	Capítulo floral	
Padronização/Marcador	Lactonas sesquiterpênicas totais expressas em helenalina	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Equimoses, hematomas e contusões	
Concentração da forma farmacêutica	0,16 a 0,20 mg de lactonas sesquiterpênicas totais expressas em helenalina por grama ou 0,08 mg de lactonas sesquiterpênicas totais expressas em helenalina por ml	
Via de Administração	Tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não usar em ferimentos abertos	
Nomenclatura botânica	<i>Calendula officinalis</i> L.	6
Nome popular	Calêndula	
Parte usada	Flores	
Padronização/Marcador	Flavonóides totais expressos em hiperosídeos;	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Cicatrizante, antiinflamatório	
Concentração da forma farmacêutica	1,6 a 5,0 mg de flavonóides totais expressos em hiperosídeos por 100 g ou 0,8 a 1,0 mg de flavonóides totais expressos em hiperosídeos por ml	
Via de Administração	Tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban,	7
Nome popular	Centela, Centela-asiática	
Parte usada	Partes aéreas	
Padronização/Marcador	Derivados triterpênicos totais expressos em asiaticosídeo	
Derivado de droga vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Insuficiência venosa dos membros inferiores	
Dose Diária	6,6 a 13,6 mg de derivados triterpênicos totais expressos em asiaticosídeo	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	8
Nome popular	Cimicífuga	
Parte usada	Raiz ou rizoma	

Anexo D: Lista LMFRS

Padronização/Marcador	Glicosídeos triterpênicos expressos em 26-deoxiacteína	
Derivado de droga vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Sintomas do climatério	
Dose Diária	2 a 7 mg de glicosídeos triterpênicos expressos em 26-deoxiacteína	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Cynara scolymus</i> L.	9
Nome popular	Alcachofra	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Derivados do ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Colerético, colagogo	
Dose Diária	7,5 a 12,5 mg de derivados do ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Echinacea purpurea</i> Moench	10
Nome popular	Equinácea	
Parte usada	Partes aéreas floridas	
Padronização/Marcador	Fenóis totais expressos em ácido caftárico, ácido chicórico, ácido clorogênico e equinacosídeo	
Derivado de droga vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório e urinário	
Dose Diária	13 a 36 mg de fenóis totais expressos em ácido caftárico, ácido chicórico, ácido clorogênico e equinacosídeo	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	11
Nome popular	Eucalipto	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Cineol	
Derivado de droga vegetal	Óleo essencial/extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Anti-séptico e antibacteriano das vias aéreas superiores, expectorante	
Dose Diária	14 a 42,5 mg de cineol	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Ginkgo biloba</i> L.	12

Anexo D: Lista LMFRS

Nome popular	Ginkgo	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Ginkgoflavonóides (22 a 27%), determinados como quercetina, kaempferol e isorhamnetina; e terpenolactonas (5 a 7%), determinadas como ginkgolídeos A, B, C, J e bilobalídeos	
Derivado de droga vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios; distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente), insuficiência vascular cerebral	
Dose Diária	26,4 a 64,8 mg de ginkgoflavonóides e 6 a 16,8 mg de terpenolactonas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	13
Nome popular	Alcaçuz	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Ácido glicirrizínico	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Expectorante, coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas e duodenais	
Dose Diária	60 a 200 mg de ácido glicirrizínico (expectorante); 200 a 600 mg de ácido glicirrizínico (úlceras gástricas e duodenais)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não utilizar continuamente por mais de seis semanas sem acompanhamento médico.	
Nomenclatura botânica	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	14
Nome popular	Hamamélis	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Taninos	
Derivado de droga vegetal	Extrato/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Uso interno: hemorróidas Uso tópico: hemorróidas externas, equimoses	
Concentração da forma farmacêutica	0,35 a 1,0 mg de taninos por 100 mg ou 3,5 a 10 mg de taninos por ml	
Via de Administração	Tópica e interna	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Hypericum perforatum</i> L.	15
Nome popular	Hipérico	
Parte usada	Partes aéreas	
Padronização/Marcador	Hiperícinas totais expressas em hipericina	

Anexo D: Lista LMFRS

Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Estados depressivos leves a moderados	
Dose Diária	0,9 a 2,7 mg hipericinas totais expressas em hipericina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Matricaria recutita</i> L.	16
Nome popular	Camomila	
Parte usada	Capítulos florais	
Padronização/Marcador	Apigenina -7- glicosídeo	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Uso oral: antiespasmódico intestinal, dispepsias funcionais Uso tópico: antiinflamatório	
Dose Diária	Uso oral: 4 a 24 mg de apigenina -7- glicosídeo	
Concentração da forma farmacêutica	Uso tópico: 0,009 a 0,03 mg de apigenina 7-glicosídeo por 100 mg ou 0,015 mg de apigenina 7-glicosídeo por ml	
Via de Administração	Oral e tópica, tintura apenas tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss.	17
Nome popular	Espinheira-Santa	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Taninos totais	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal	
Dose Diária	60 a 90 mg taninos totais	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Melissa officinalis</i> L.	18
Nome popular	Melissa, Erva-cidreira	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Ácidos hidroxicinâmicos expressos em ácido rosmarínico	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Carminativo, antiespasmódico, ansiolítico leve	
Dose Diária	60 a 180 mg de ácidos hidroxicinâmicos expressos em ácido rosmarínico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Mentha piperita</i> L.	19
Nome popular	Hortelã-pimenta	

Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	30% a 55% de mentol e 14% a 32% de mentona	
Derivado de droga vegetal	Óleo essencial	
Indicações/Ações terapêuticas	Carminativo, antiespasmódico intestinal, expectorante	
Dose Diária	60 a 440 mg de mentol e 28 a 256 mg de mentona.	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Mikania glomerata</i> Sprengl.	20
Nome popular	Guaco	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Cumarina	
Derivado de droga vegetal	Extrato/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Expectorante, broncodilatador	
Dose Diária	0,5 a 5 mg de cumarina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	21
Nome popular	Ginseng	
Parte usada	Raiz	
Padronização/Marcador	Ginsenosídeos totais (Rb1, Rg1)	
Derivado de droga vegetal	Extratos, tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Estado de fadiga física e mental, adaptógeno	
Dose Diária	5 a 30 mg de ginsenosídeos totais (Rb1, Rg1)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Utilizar por no máximo três meses.	
Nomenclatura botânica	<i>Passiflora incarnata</i> L.	22
Nome popular	Maracujá, Passiflora	
Parte usada	Partes aéreas	
Padronização/Marcador	Flavonóides totais expressos em vitexina	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Ansiolítico leve	
Dose Diária	20 a 64 mg de flavonóides totais expressos em vitexina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Paullinia cupana</i> H.B.&K.	23
Nome popular	Guaraná	
Parte usada	Sementes	
Padronização/Marcador	Trimetilxantinas (cafeína)	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	

Indicações/Ações terapêuticas	Psicoestimulante/astenia	
Dose Diária	15 a 70 mg de trimetilxantinas (caféina)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Peumus boldus</i> Molina	24
Nome popular	Boldo, Boldo-do-Chile	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Alcalóides totais expressos em boldina	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Colagogo, colerético, dispepsias funcionais, distúrbios gastrointestinais espásticos	
Dose Diária	2 a 5 mg alcalóides totais expressos em boldina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Pimpinella anisum</i> L.	25
Nome popular	Erva-doce, Anis	
Parte usada	Frutos	
Padronização/Marcador	Trans-anetol	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Expectorante, antiespasmódico, carminativo, dispepsias funcionais	
Dose Diária	0-1 ano: 16 a 45 mg de trans-anetol; 1-4 anos: 32 a 90 mg de trans-anetol; adultos: 80 a 225 mg de trans-anetol	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica oficial	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	26
Nome popular	Kava-kava	
Parte usada	Rizoma	
Padronização/Marcador	Kavapironas	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Ansiolítico/ansiedade e insônia	
Dose Diária	60 a 210 mg de kavapironas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica. Utilizar no máximo por dois meses.	
Nomenclatura botânica	<i>Polygala senega</i> L.	27
Nome popular	Polígala	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Saponinas triterpênicas	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Bronquite crônica, faringite	

Dose Diária	18 a 33 mg de saponinas triterpênicas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	28
Nome popular	Cáscara Sagrada	
Parte usada	Casca	
Padronização/Marcador	Cascarosídeo A	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Constipação ocasional	
Dose Diária	20 a 30 mg de cascarosídeo A	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não utilizar continuamente por mais de uma semana.	
Nomenclatura botânica	<i>Salix alba</i> L.	29
Nome popular	Salgueiro branco	
Parte usada	Casca	
Padronização/Marcador	Salicina	
Derivado de droga vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Antitérmico, antiinflamatório, analgésico	
Dose Diária	60 a 120 mg de salicina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Sambucus nigra</i> L.	30
Nome popular	Sabugueiro	
Parte usada	Flores	
Padronização/Marcador	Flavonóides totais expressos em isoquercitrina	
Formas de uso	Extratos/tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Mucolítico/expectorante, tratamento sintomático de gripe e resfriado	
Dose Diária	80 a 120 mg de flavonóides totais expressos em isoquercitrina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Senna alexandrina</i> Mill., <i>Cassia angustifolia</i> Vahl ou <i>Cassia senna</i> L.	31
Nome popular	Sene	
Parte usada	Folhas e frutos	
Padronização/Marcador	Derivados hidroxiantracênicos expressos em senosídeo B	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Laxativo	
Dose Diária	10 a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos	

Anexo D: Lista LMFRS

	expressos em senosídeo B	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Serenoa repens</i> (Bartram) J.K. Small	32
Nome popular	Saw palmetto	
Parte usada	Frutos	
Padronização/Marcador	Ácidos graxos	
Derivado de droga vegetal	Extrato	
Indicações/Ações terapêuticas	Hiperplasia benigna de próstata e sintomas associados	
Dose Diária	272 a 304 mg de ácidos graxos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Symphytum officinale</i> L.	33
Nome popular	Confrei	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Alantoína	
Derivado de droga vegetal	Extrato	
Indicações/Ações terapêuticas	Cicatrizante, equimoses, hematomas e contusões	
Concentração da forma farmacêutica	0,03 a 0,16 mg de alantoína por 100 mg.	
Via de Administração	Tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Utilizar por no máximo 4-6 semanas/ano. Utilizar somente em lesões localizadas, quando abertas.	
Nomenclatura botânica	<i>Tanacetum parthenium</i> Sch. Bip.	34
Nome popular	Tanaceto	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Partenolídeos	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Profilaxia da enxaqueca	
Dose Diária	0,2 a 0,6 mg de partenolídeos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica. Não usar de forma contínua.	
Nomenclatura botânica	<i>Valeriana officinalis</i> L.	35
Nome popular	Valeriana	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade	

Anexo D: Lista LMFRS

Dose Diária	1,0 a 7,5 mg de ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	36
Nome popular	Gengibre	
Parte usada	Rizomas	
Padronização/Marcador	Gingeróis (6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol)	
Derivado de droga vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Profilaxia de náuseas causada por movimento (cinetose) e pós-cirúrgicas	
Dose Diária	Crianças acima de 6 anos: 4 a 16mg de gingeróis; adulto: 16 a 32mg de gingeróis	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Anexo E: Lista DV⁶⁰

Anexo I

As alegações terapêuticas consideram apenas as formas de preparo e usos específicos aqui tratados, ficando excluídas desta resolução ações farmacológicas e indicações terapêuticas que, embora relevantes pelo uso tradicional, ou subsidiadas por estudos científicos, requeiram formas de preparação ou uso não previstas nesta Resolução.

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via	Uso	Alegações	Contra indicações	Efeitos adversos	Informações adicionais em embalagem	Referências
<i>Achillea millefolium</i>	Mil folhas	Partes aéreas	Infusão: 1-2 g (1-2 col chá) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 3 a 4 x ao dia	Oral	A/I	Falta de apetite, dispepsia (perturbações digestivas), febre, inflamação e cólicas	Não deve ser utilizado por pessoas portadoras de úlcera gástrica ou duodenal ou com oclusão das vias biliares	O uso pode causar cefaléia e inflamação. O uso prolongado pode provocar reações alérgicas. Caso ocorra, um desses sintomas, suspender o uso e consulta	-----	WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 ALONSO, 2004

									rum especialista		
<i>Achyrocline satureioides</i>	Macela; Marcela; Marcela do campo	Sumidades floridas	Infusão: 1,5 g (1/2 col de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 4 x ao dia	Oral	A/I	Má digestão e cólicas intestinais; como sedativo leve; e como antiinflamatório	-----	-----	-----	ALONSO, 1998 GUPTA et al, 1995 IPATINGA, 2000 SIMÕES et al. 1998
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Castanha-da-índia	Sementes com casca	Decocção: 1,5 g (1/2 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá, 2 x dia, logo após as refeições	Oral	A	Fragilidade capilar, insuficiência a venosa (hemorroidas e varizes)	Não utilizar na gravidez, lactação, insuficiência hepática e renal, como também em casos de lesões da mucosa digestiva em atividade	Altas doses podem causar irritação do trato digestivo, náusea e vômito	Não utilizar junto com anticoagulantes	BLUMENTHAL, 2000 ALONSO, 2004 CARDOSO, 2009
<i>Ageratum conyzoides</i>	Mentraso, Catinga de bode	Partes aéreas sem as flores	Infusão: 2-3 g (2-3 col chá) em 150 mL (xíc de chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A	Dores articulares (Artrite, artrose) e reumatismo	Não deve ser utilizado por pessoas com problemas hepáticos	-----	Nunca usar por mais de três semanas consecutivas	DINIZ et al., 2006 MATOS et al, 2001 MATOS, 1997b MATOS, 1998 MELO-DINIZ et al., 1998

⁶⁰ Referência bibliográfica: Brasil, 2010 b.

Anexo E: Lista DV

												RODRIGUES, 2006
<i>Allium sativum</i>	Alho	Bulbo	Maceração: 0,5 g (1 col café) em 30 mL (cálice)	Utilizar 1 cálice 2 x ao dia antes das refeições	Oral	A/I	Hipercolesterolemia (colesterol elevado). Atua como expectorante e anti-séptico	Não deve ser utilizado por menores de três anos e pessoas com gastrite e úlcera gástrica, hipotensão (pressão baixa) e hipoglicemia (concentração de açúcar baixo no sangue). Não utilizar em caso de hemorragia e em tratamento com anticoagulantes	Doses acima da recomendada podem causar desconforto gastrointestinal	Descontinuar o uso 10 dias antes de qualquer cirurgia. Deixar a droga seca rasurada por cerca de uma hora em maceração		WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 GRUENWALD, et al, 2000
<i>Anacardium occidentale</i>	Cajueiro	Entrecasca	Decocção: 4,5 g (1 ½ co sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc, 3 a 4 x dia Aplicar compressa na região afetada 3 a 4 x dia	Oral Tópico	A	Diarréia não infecciosa Lesões como anti-séptico e cicatrizante	Não deve ser utilizado por período superior ao recomendado. Deverá ser utilizado com cautela na gravidez	-----	Não utilizar junto com anticoagulantes e antiinflamatórios		LORENZI & MATOS, 2008
<i>Arcium lappa</i>	Bardana	Raízes	Decocção: 2,5 g (2,5 col chá) em 150 ml (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 2 a 3 x ao dia Aplicar compressas na pele lesada 3 x ao dia	Oral Tópico	A A	Dispepsia (Distúrbios digestivos). Como diurético e como antiinflamatório nas dores articulares (artrite) Dermatites (irritação da pele), como anti-séptico e antiinflamatório	-----	-----	-----		GARCIA et al, 1999 GRUENWALD, et al, 2000 WICHTL, 2003
<i>Arnica montana</i>	Arnica	Flores	Infusão: 3 g (1 col de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar compressa na área a ser tratada de 2 a 3 x ao dia	Tópico	A/I	Traumas, contusões, torções, edemas devido a fraturas e	Não utilizar por via oral, pois pode causar gastroenterites e	Pode, em casos isolados, provocar reações	Evitar o uso em concentrações superiores às		PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998 WICHTL, 2003

Anexo E: Lista DV

			chá)				torções. Hematomas	distúrbios cardiovasculares, falta de ar e morte. Não aplicar em feridas abertas	alérgicas na pele como vesículação e necrose. Não utilizar por um período superior a 7 dias pois o uso prolonga do pode provocar reações do tipo dermatite e de contato (irritação da pele), formação de vesículas e eczemas	recomendadas.	MILLS & BONE, 2004 ESCOPE, 2003 CARDOSO, 2009
<i>Baccharis trimera</i>	Carqueja; Carqueja amarga	Partes aéreas	Infusão: 2,5 g (2,5 colher de chá) em 150 mL	Utilizar 1 xícara de chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A	Dispepsia (Distúrbios da digestão)	Não utilizar em grávidas, pois pode promover	O uso pode causar hipotensão	-----	ALONSO, 1998 GUPTA et al, 1995 PROPLAM,

			(xíc chá)					contrações uterinas. Evitar o uso concomitante e com medicamentos para hipertensão e diabetes	(queda da pressão)		2004 SIMÕES et al. 1998 ALONSO, 2004
<i>Bidens pilosa</i>	Picão	Folhas	Infusão: 2 g (1 colher de sobremesa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xícara de chá 4 x ao dia	Oral	I	Icterícia (coloração amarelada de pele e mucosas devido a uma acumulação de bilirrubina no organismo)	Não utilizar na gravidez	-----	-----	GUPTA et al, 1995 IPATINGA, 2000 SIMÕES et al. 1998 ALONSO, 2004
<i>Calendula officinalis</i>	Calêndula	Flores	Infusão: 1-2 g (1 a 2 colheres de chá) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar compressa na região afetada 3 x ao dia	Tópico	A/I	Inflamações e lesões, contusões e queimaduras	-----	-----	-----	WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 ESCOPE, 2003 CARDOSO, 2009
<i>Caesalpinia ferrea</i>	Jucá, Pau-ferro	Favas	Decocção 7,5 g (2,5 colheres de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar compressa na região afetada de 2 a 3 x ao dia	Tópico	A	Lesões, como adstringente, hemostático, cicatrizante e anti-	-----	-----	-----	DINIZ et al., 2006 IEPA, 2005 MATOS, 1997b MELO-DINIZ et al.,

Anexo E: Lista DV

<i>Casearia sylvestris</i>	Guaçatonga, Erva-de-bugre, Erva-de-lagarto	Folha	Infusão 2 a 4 g (1 a 2 col de sobremesa) em 150 ml (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 3-4 x ao dia	Tópico	A/I	Dor e lesões, como anti-séptico e cicatrizante tópico	Não utilizar na gravidez e lactação	-----	-----	1998
					Inter no	A/I					Dispepsia (distúrbios digestivos), gastrite e halitose (mal hálito)
<i>Cinnamomum verum</i>	Canela, Canelado-Ceirão	Casca	Decocção: 0,5-2 g (1 a 4 col café) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 6 x ao dia	Oral	A	Falta de apetite, perturbações digestivas com cólicas leves, flatulência (gases) e sensação de plenitude gástrica	Não utilizar na gravidez	Podem ocorrer reações alérgicas de pele e mucosas	-----	WICHTL, 2003 GRUENWALD, et al, 2000 GARCIA et al, 1999
<i>Citrus aurantium</i>	Laranja-amarga	Flores	Maceração: 1-2 g (1-2 col chá) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 a 2 xíc chá, antes de dormir	Oral	A/I	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	Não deve ser utilizado por pessoas portadoras de distúrbios cardíacos	-----	Respeitar rigorosamente as doses recomendadas. Deixar em maceração por 3 a 4	WICHTL, 2003 GARCIA et al, 1999 LORENZI & MATOS, 2008

										horas	
<i>Cordia verbenacea</i>	Erva-baleeira	Folha	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc, 3 x dia	Oral	A	Inflamação em contusões e dor	-----	-----	-----	LORENZI & MATOS, 2008
				Aplicar compressa na região afetada 3 x dia	Tópico						
<i>Curcuma longa</i>	Curcuma, Açafrão, Açafrão da Terra	Rizomas	Decocção: 1,5g (3 col café) em 150 mL (1 xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 1 a 2 x ao dia	Oral	A/I	Dispepsia (distúrbios digestivos). Como antiinflamatório	Não deve ser utilizado por pessoas portadoras de obstrução dos dutos biliares e em caso de úlcera gastroduodenal. Em caso de cálculos biliares (pedra na vesícula), utilizar somente sob avaliação médica.	-----	Não utilizar junto com anticoagulantes antes	WICHTL, 2003 GARCIA et al, 1999 ALONSO, 1998 OMS, 1999
<i>Cymbopogon</i>	Capim	Folhas	Infusão:	Utilizar 1	Oral	A/I	Cólicas	-----	-----	Podem	BIESKI &

Anexo E: Lista DV

<i>on citratus</i>	santo, Capim limão, Capim cidró, Capim cidreira, Cidreira		1-3g (1 a 3 col chá) em 150 mL (xíc chá)	xíc chá de 2 a 3 x ao dia			intestinais e uterinas. Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave			aumentar o efeito de medicamentos sedativos (calmantes)	MARI GEMMA, 2005 DINIZ et al., 2006 GILBERT et al, 2005 GUPTA et al, 1995 IEPA, 2005 MATOS et al, 2001 MATOS, 1997a MATOS, 1997b MATOS, 1998 MATOS, 2000 MELO-DINIZ et al., 1998 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998 VIANA et al, 1998 BARBOSA et al, 2009 LUZ NETTO, 1998
<i>Cynara scolymus</i>	Alcacho fra	Folhas	Infusão: 2 g (1	Utilizar 1 xíc chá 3 x	Oral	A	Dispepsia (distúrbios	Não deve ser utilizado	O uso pode	-----	GARCIA et al, 1999

			col sobremesa) em 150mL (xíc chá)	ao dia			da digestão)	por pessoas com doenças da vesícula biliar. Usar cuidadosamente em pessoas com hepatite grave, falência hepática e câncer hepático	provocar flatulência (gases), fraqueza e sensação de fome		MATOS, 2000 PROPLAM, 2004 WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 CARDOSO, 2009
<i>Echinodorus macrophyllus</i>	Chapéu de couro	Folhas	Infusão: 1 g (1 col chá) em 150 mL (xíc de chá)	Utilizar 1 xíc chá 3 x ao dia	Oral	A	Edemas (inchaço) por retenção de líquidos e processos inflamatórios	Não deve ser utilizado por pessoas portadoras de insuficiências renal e cardíaca	Não utilizar doses acima da recomendada pois pode causar diarreia	Pode interagir com medicamentos anti-hipertensivos, causando queda da pressão	AMARAL et al., 2005 PROPLAM, 2004 GILBERT et al, 2005
<i>Equisetum arvense</i>	Cavalinha	Partes aéreas	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 2 a 4 x ao dia	Oral	A	Edemas (inchaços) por retenção de líquidos	Não deve ser utilizado por pessoas com insuficiências renal e cardíaca	Uma alergia rara pode ocorrer em pacientes sensíveis à nicotina.	-----	ALONSO, 1998 MARINGÁ, 2001 IPATINGA, 2000 MILLS & BONE, 2004

Anexo E: Lista DV

									O uso por período superior ao recomendado pode provocar dor de cabeça e anorexia. Altas doses podem provocar irritação gástrica, reduzir os níveis de vitamina B1 e provocar irritação no sistema urinário.		
<i>Erythrina verna</i>	Mulungu	Casca	Decocção: 4 a 6 g (2 a 3 col de sobremesa) em	Utilizar 1 xícara chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante	-----	-----	Não usar por mais de 3 dias seguidos	LIMA et al, 2006 MATOS, 1997a MATOS, 1997b

			150 ml (xíc chá)				suave				IPATINGA, 2000
<i>Eucalyptus globulus</i>	Eucalipto	Folhas	Infusão: 2 g (col sobremesa) em 150 mL (xíc chá)	Fazer inalação de 2 a 3 x ao dia	Inalatório	A	Gripes e resfriados para desobstrução das vias respiratórias, como adjuvante no tratamento de bronquite e asma	Não deve ser utilizado por pessoas com inflamação gastrointestinal e biliar, doença hepática grave, gravidez, lactação e em menores de 12 anos.	Em casos raros, pode provocar náusea, vômito e diarreia	Evitar o uso associado com sedativos, anestésicos e analgésicos, pois pode potencializar suas ações. Pode interferir com tratamentos hipoglicemiantes. Colocar a infusão em recipiente aberto, cobrir a cabeça com um pano junto ao recipiente e inalar	ALONSO, 1998 MATOS, 1997b MATOS, 2000 PROPLAM, 2004 WICHTL, 2003 BLUMENTHAL, 2000 GARCIA et al, 1999

Anexo E: Lista DV

<i>Eugenia uniflora</i>	Pitangueira	Folhas	Infusão: 3 g (1 colher de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 cálice (30 ml) após a evacuação em no máximo 10 x ao dia	Oral	A	Diarréia não infecciosa	-----	-----	-----	ALONSO, 2004
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Alcaçuz	Raiz	Infusão: 4,5 g (1 ½ colher de sopa) em 150 ml (xíc chá)	Utilizar 1 xíc de chá 3-4 x ao dia	Oral	A	Tosses, gripes e resfriados	Não deve ser utilizado na gravidez e pessoas com hipertensão arterial, hiperestrogenismo e diabetes	Possível quadro de pseudoalosteronismo por ação mineralocorticóide e (caracterizado por retenção de sódio, cloro e água, edema, hipertensão arterial e ocasionalmente mioglobulúria)	Deve haver cautela ao associar com anticoagulantes, corticóides e antiinflamatórios	ALONSO, 1998 GARCIA, 1999
<i>Hamamelis virginiana</i>	Hamamelis	Casca	Decocção: 3-6 g (1-2 colheres de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar em compressas na região afetada 2 a 3 x ao dia	Tópico	A/I	Inflamações da pele e mucosas. Hemorroidas	-----	Não ingerir, pois pode, eventualmente, provocar irritação gástrica e vômitos	Nunca usar continuamente por mais de 4 semanas	WICHTL, 2003 GRUENWALD, et al, 2000 GARCIA et al, 1999
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Garra do diabo	Raiz	Infusão: 1 g (1 colher de chá) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc, 2 a 3 X dia	Oral	A	Dores articulares (Artrite, artrose, artralgia)	Não utilizar em portadores de úlceras estomacais e duodenais	-----	-----	ITF, 2008
<i>Illicium verum</i>	Anis estrelado	Fruto	Infusão: 1,5 g (1 ½ colher de chá) em 150 ml (xíc chá)	Utilizar 1 xíc de chá 3-4 x ao dia	Oral	A	Bronquite como expectorante	Não utilizar na gravidez e no hiperestrogenismo	O uso pode ocasionar reações de hipersensibilidade e cutânea, respiratória e gastrintestinal	-----	ALONSO, 1998; MATOS, 1998
<i>Justicia pectoralis</i>	Chambá, Chachambá,	Partes aéreas	Infusão: 5 g (5 colheres de chá)	Utilizar 1 xíc de chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A/I	Tosse, como expectorante	Pacientes com problemas	-----	-----	BIESKI & MARI GEMMA,

Anexo E: Lista DV

	Trevo-cumaru		em 150 mL (xíc chá)				broncodilatador	de coagulação e em uso de anticoagulantes e analgésicos			2005 DINIZ et al., 2006 GUPTA et al., 1995 MATOS et al., 2001 MATOS, 1997a MATOS, 1998 MATOS, 2000 VIANA et al., 1998
<i>Lippia alba</i>	Erva-cidreira, Falsa erva-cidreira, Falsamelissa	Partes aéreas	Infusão: 1 a 3 g (1 a 3 col chá) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 3 a 4 x ao dia	Oral	A/I	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave. Cólicas abdominais, distúrbios estomacais, flatulência (gases), como digestivo, e expectorante	Uso cuidadosamente em pessoas com hipotensão (pressão baixa)	Doses acima da recomendada podem causar irritação gástrica, bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) e hipotensão (queda da	-----	BIESKI & MARI GEMMA, 2005 DINIZ et al., 2006 GILBERT et al., 2005 GUPTA et al., 1995 IEPA, 2005 IPATINGA, 2000 MATOS et al., 2001 MATOS, 1997b MATOS, 1998 MATOS,
									pressão)		2000 MELO-DINIZ et al., 1998 PROPLAM, 2004 LUZ NETTO, 1998
<i>Lippia sidoides</i>	Alecrim-pimenta	Folhas	Infusão: 2-3 g (2-3 col chá) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar de 2 a 3 x ao dia	Tópico: Gargarejos, bochechos e lavagens	A	Inflamações da boca e garganta, como anti-séptico	-----	-----	Não deve ser usado em inalações devido à ação irritante dos vapores. Não engolir o produto após o bochecho e gargarejo	GILBERT et al., 2005 MATOS, 1997a MATOS, 1998 MATOS, 2000 VIANA et al., 1998
<i>Malva sylvestris</i>	Malva	Folhas e flores	Infusão: 2 g (1 col sobremesa) em 150 mL (xíc chá) Infusão: 6 g (2 col sopa)	Utilizar 1 xíc chá 4 x ao dia Aplicar de 3 a 4 x ao dia	Oral Tópico	A	Afecções respiratórias como expectorante Contusões e dos processos inflamatório	-----	-----	-----	ALONSO, 1998 GARCIA et al., 1999 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998 ALONSO, 2004 WICHTL,

Anexo E: Lista DV

			em 150 mL (xíc chá)				s da boca e garganta				2003
<i>Matricaria recutita</i>	Camomila	Flores	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 3 a 4 x ao dia	Oral	A/I	Cólicas intestinais. Quadros leves de ansiedade, como calmante suave	-----	Podem ocorrer reações alérgicas ocasionais. Em caso de superdoses, pode ocorrer o aparecimento de náuseas, excitação nervosa e insônia		MATOS, 1998 PROPLAM, 2004 WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 ALONSO, 2004 CARDOSO, 2009
			Infusão: 6-9g (2-3 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar de 3 a 4 x ao dia, em forma de compressas, bochechos e gargarejos	Tópico	Contusões e dos processos inflamatórios da boca e gengiva		Não aplicar a infusão na região próxima aos olhos			
<i>Maytenus ilicifolia</i>	Espinheira santa	Folhas	Infusão: 1-2 g (1-2 col chá) em 150 mL	Utilizar 1 xíc chá de 3 a 4 x ao dia	Oral	A	Dispepsia (distúrbios da digestão), azia e	Não deve ser utilizado por crianças menores de 6 anos. Não	O uso pode provocar secura, gosto	-----	AMARAL et al., 2005 GUPTA et al, 1995 IPATINGA,
			(xíc chá)				gastrite. Coadjuvante no tratamento episódico de prevenção de úlcera em uso de antiinflamatórios não esteroidais	utilizar em grávidas até o terceiro mês de gestação e lactantes, pois promove a redução do leite	estranho na boca e náuseas		2000 LIMA et al, 2006 MARINGÁ, 2001 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998
<i>Melissa officinalis</i>	Melissa, Erva-cidreira	Sumidades floridas	Infusão: 2 a 4g (1-2 col sobremesa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A	Cólicas abdominais. Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	Não deve ser utilizado por pessoas com hipotireoidismo (redução da função da tireóide)	Utilizar cuidadosamente em pessoas com pressão baixa	-----	GARCIA et al, 1999 MATOS, 2000 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998 WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 ALONSO, 1998
<i>Mentha x piperita</i>	Hortelã-pimenta	Folhas e sumidades floridas	Infusão: 1,5 g (3 col café) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 4 x ao dia	Oral	A/I	Cólicas, flatulência (gases), problemas hepáticos	Não deve ser utilizado em casos de obstruções biliares, danos hepáticos severos e durante a lactação. Na	-----	-----	WICHTL, 2003 MATOS, 2000 MILLS & BONE, 2004 GRUENWALD, et al, 2000 GARCIA et al, 1999

Anexo E: Lista DV

								presença de cálculos biliares, consultar profissional de saúde antes de usar			
<i>Mentha pulegium</i>	Poejo	Partes aéreas	Infusão: 1 g (1 col sobremesa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 3 x ao dia durante ou após refeições	Oral	A	Afecções respiratórias como expectorante. Estimulante do apetite, perturbações digestivas, espasmos gastrointestinais, cálculos biliares e colecistite	Não deve ser utilizada na gravidez, lactação e em crianças menores de 6 anos. Contraindicar-se o uso prolongado e a inalação	A administração em doses e tempo de uso acima dos recomendados pode promover danos no fígado e ocasionar problemas na gravidez	-----	GARCIA et al, 1999 GRUENWALD, et al, 2000 IPATINGA, 2000 MATOS, 1998
<i>Mikania glomerata</i>	Guaco	Folhas	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 3 x ao dia	Oral	A/I	Gripes e resfriados, bronquites alérgica e infecciosa, como	-----	A utilização pode interferir na coagulação	Pode interagir com antiinflamatórios não-	BIESKI & MARI GEMMA, 2005 GILBERT et al, 2005
			chá)				expectorante		ão sanguínea. Doses acima da recomendada podem provocar vômitos e diarreia;	esteroidais	GUPTA et al, 1995 IPATINGA, 2000 MARINGÁ, 2001 MATOS et al, 2001 MATOS, 1997a MATOS, 1998 PROPLAM, 2004 VIANA et al, 1998 LUZ NETTO, 1998
<i>Momordica charantia</i>	Melão-de-São-Caetano	Folhas, frutos e sementes	Decocção: 5 g em 1L	Aplicar nos locais afetados 2 x dia ou banhar-se uma vez ao dia	Tópico	A	Dermatites (irritação da pele) e escabiose (sarna)	-----	-----	Pode interagir com hipoglicêmiantes. Não utilizar por via oral, pois pode causar coma hipoglicêmico (por diminuição de açúcar no	ALONSO, 1998 GUPTA et al, 1995 IEPA, 2005 MATOS, 1997b MELO-DINIZ et al., 1998

Anexo E: Lista DV

										sangue) e convulsões em crianças; problemas hepáticos e dor de cabeça	
<i>Passiflora alata</i>	Maracujá	Folhas	Infusão: 3 g (1 colher de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xícara chá de 1 a 2 x ao dia	Oral	A/I	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	-----	O uso pode causar sonolência	Não deve ser usado junto com medicamentos sedativos e depressores do sistema nervoso. Nunca utilizar cronicamente	DINIZ et al., 2006 GUPTA et al., 1995 MATOS et al., 2001 MATOS, 1997a MATOS, 1997b MATOS, 1998 MATOS, 2000 MELO-DINIZ et al., 1998 SIMÕES et al. 1998 VIANA et al., 1998
<i>Passiflora edulis</i>	Maracujá-azedo	Folhas	Infusão: 3 g (1 colher de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xícara chá de 1 a 2 x ao dia	Oral	A/I	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante	-----	Seu uso pode causar sonolência	Não deve ser usado junto com medicamentos sedativos	DINIZ et al., 2006 GUPTA et al., 1995 MATOS et al., 2001
			chá)				suave			e depressores do sistema nervoso. Nunca utilizar cronicamente	MATOS, 1997a MATOS, 1997b MATOS, 1998 MATOS, 2000 MELO-DINIZ et al., 1998 SIMÕES et al. 1998 VIANA et al., 1998
<i>Passiflora incarnata</i>	Maracujá	Partes aéreas	Infusão: 3 g (1 colher de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xícara chá de 3 a 4 x ao dia	Oral	A	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	-----	Seu uso pode causar sonolência	Não deve ser usado junto com medicamentos sedativos e depressores do sistema nervoso. Nunca utilizar cronicamente	MATOS, 1997b OMS, 2007 PROPLAM, 2004 MILLS & BONE, 2004
<i>Paullinia cupana</i>	Guaraná	Sementes	0,5-2 g do pó (1 a 4 colheres de café)	Utilizar puro ou diluído em água	Oral	A	Fadiga como estimulante	Não deve ser utilizado por pessoas com	Em altas doses pode causar	Não associar com outras	GARCIA et al., 1999 GRUENWALD, et al., 2000

Anexo E: Lista DV

								ansiedade, hipertiroidismo, hipertensão, arritmias, problemas cardíacos, estomacais e intestinais, taquicardia paroxística, gastrite e cólon irritável	insônia, nervosismos e ansiedade	drogas com bases xânticas (café, noz de cola, mate), nem com anti-hipertensivos	MILLS & BONE, 2004 ALONSO, 2004
<i>Peumus boldus</i>	Boldo-chile	Folhas	Infusão 1 a 2 g (1 a 2 col chá) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá 2 x ao dia	Oral	A	Dispepsia (distúrbios da digestão), como colagogo e colerético	Não deve ser utilizado por pessoas com obstrução das vias biliares, doenças severas no fígado e nos casos de gravidez. Usar cuidadosamente em pessoas com doença hepática aguda ou severa, colecistite	-----	Não exceder a dosagem recomendada	GUPTA et al, 1995 MATOS, 1998 MATOS, 2000 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998 WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 CARDOSO, 2009 LUZ NETTO, 1998
								séptica, espasmos do intestino e íleo e câncer hepático			
<i>Phyllanthus niruri</i>	Quebra-pedra	Partes aéreas	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A	Litíase renal (cálculos renais) por auxiliar na eliminação de cálculos renais pequenos	Contra indicado na eliminação de cálculos grandes. Não utilizar na gravidez	Em concentrações acima da recomendada pode apresentar diarreia e hipotensão (pressão baixa)	Nunca utilizar por mais de 3 semanas	BIESKI & MARI GEMMA, 2005 DINIZ et al., 2006 GILBERT et al, 2005 GUPTA et al, 1995 IEPA, 2005 MATOS et al, 2001 MATOS, 1997b MATOS, 1998 MELO-DINIZ et al., 1998 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998 ALONSO, 2004
<i>Pimpinella anisum</i>	Anis, Erva doce	Frutos	Decocção: 1,5 g (3 col café) em	Utilizar 1 xíc chá 3x ao dia	Oral	A/I	Dispepsia (distúrbios digestivos), cólicas	-----	-----	A droga vegetal deve ser amassada	WICHTL, 2003 GARCIA et al, 1999

Anexo E: Lista DV

			150 mL água (xíc chá).				gastrointestinais e como expectorante			imediatamente antes de usar	ALONSO, 2004
<i>Plantago major</i>	Tanchagem; Tansagem, Tranchagem	Folhas	Infusão: 6-9 g (2-3 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar no local afetado, em bochechos e gargarejos 3x dia	Tópico	A	Inflamações da boca e faringe	Hipotensão arterial (pressão baixa), obstrução intestinal e gravidez	-----	Não engolir a preparação o após o bochecho e gargarejo. Nunca utilizar a casca da semente	BIESKI & MARI GEMMA, 2005 GARCIA et al, 1999 GILBERT et al, 2005 GUPTA et al, 1995 MATOS, 1997b ALONSO, 2004
<i>Plectranthus barbatus</i>	Boldo-nacional, Hortelã-homem, Falso-boldo, Boldo-africano	Folhas	Infusão: 1-3 g (1-3 col chá) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A	Dispepsia (distúrbios da digestão) e hipotensão (pressão baixa)	Não deve ser utilizado em gestantes, lactantes, crianças, pessoas com hipertensão (pressão alta), hepatites e obstrução das vias biliares. Pessoas que fazem uso de	Doses acima da recomendada e utilizadas por um período de tempo maior que o recomendado podem causar irritação gástrica	Não usar junto com metronidazol ou dissulfiram	BIESKI & MARI GEMMA, 2005 DINIZ et al., 2006 IEPA, 2005 MATOS, 1997a MATOS, 1997b MATOS, 2000 MELO-DINIZ et al., 1998 PROPLAM,
								medicamentos para o sistema nervoso central devem evitar o uso			2004 SIMÕES et al. 1998
<i>Polygala senega</i>	Poligala	Raiz	Infusão: 4,5 g (1 ½ colher de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá, 3 a 4 X dia	Oral	A	Congestão respiratória, como expectorante	-----	Altas doses produzem efeito emetizante (provoca vômito) e diarreias, além de problemas gastrintestinais	-----	ALONSO, 2004
<i>Polygonum punctatum</i>	Erva-de-bicho, Pimenteira-dágua	Partes aéreas	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar na região afetada 3 X dia	Tópico	A	Varizes e úlceras varicosas	Gravidez	-----	-----	ITF, 2008

Anexo E: Lista DV

<i>Psidium guajava</i>	Goiabeira	Folhas jovens	Infusão: 2 g (col sobremesa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 cálice (30 ml) após a evacuação em no máximo 10 X ao dia	Oral	A	Diarréias não infecciosas	-----	-----	Não utilizar continuamente	GILBERT et al., 2005 DINIZ et al., 2006 MATOS et al., 2001 MATOS, 1997a MATOS, 1997b MATOS, 1998 MATOS, 2000 MELO-DINIZ et al., 1998
					Tópica	A/I	Pele e mucosas lesadas, como anti-séptico				
<i>Punica granatum</i>	Romã	Pericarpio (casca do fruto)	Decocção: 6 g (2 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar no local afetado, em bochechos e gargarejos 3x dia	Tópico	A	Inflamações e infecções da mucosa da boca e faringe como anti-inflamatório e anti-séptico	-----	Se ingerido, pode provocar zumbido, distúrbios visuais, espasmos na panturrilha e tremores	Não engolir a preparação o após o bochecho e gargarejo	BIESKI & MARI GEMMA, 2005 DINIZ et al., 2006 MATOS et al., 2001 MATOS, 1997a MATOS, 1997b MATOS, 1998 MATOS, 2000 MELO-DINIZ et al.,
											1998 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998 VIANA et al, 1998 OMS, 2003
<i>Rhamnus purshiana</i>	Cáscara sagrada	Casca	Decocção: 0,5 g (col café) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar de ½ a 1 xíc chá, antes de dormir	Oral	A	Constipação intestinal eventual	Não deve ser utilizado por pessoas com obstrução intestinal, refluxo, inflamação intestinal aguda (doença de Crohn), colite, apendicite ou dor abdominal de origem desconhecida, pacientes com histórico de polipose intestinal. Não utilizar durante lactação, gravidez e	Pode ocorrer desconforto no trato gastrintestinal, principalmente em pacientes com cólon irritável, além de mudança de coloração na urina	Não fazer uso crônico (mais de 1 semana). O uso contínuo pode promover diarreia, perda de eletrólitos e dependência	WICHTL, 2003 OMS, 2004 ALONSO, 2004 CARDOSO, 2009

Anexo E: Lista DV

								em menores de 12 anos			
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Alecrim	Folhas	Infusão: 3-6 g (1-2 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar no local afetado 2 x ao dia	Tópico	A	Distúrbios circulatórios, como anti-séptico e cicatrizante	Não deve ser utilizado por pessoas com doença prostática, gastroenterites, dermatoses em geral e com histórico de convulsão	Usado cronicamente, ou em doses excessivas, pode causar irritação renal e gastrointestinal	-----	BIESKI & MARI GEMMA, 2005 IPATINGA, 2000 MATOS, 1997b MATOS, 1998 MATOS, 2000 MELO-DINIZ et al., 1998 MELO-DINIZ et al., 2006 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998
				Utilizar de 1 a 2 xíc chá ao dia	Oral		Dispepsia (distúrbios digestivos)				
<i>Salix alba</i>	Salgueiro	Casca do caule	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc, 2 a 3 X dia	Oral	A	Inflamação, dor e febre. Gripe e resfriados	Não utilizar junto com Maracujá e Noz moscada	-----	Usar cautelosa mente junto a anticoagulantes, corticóides e antiinflamatórios não	LORENZI & MATOS, 2008 ESCOP, 1997
										esteroidais	
<i>Salvia officinalis</i>	Sálvia	Folhas	Infusão: 3,5 g (7 col café) em 150 mL (xíc chá)	Aplicar no local afetado, em bochechos e gargarejos 1 ou 2 x dia	Tópico	A/I	Inflamações da boca e garganta, gengivites e aftas	Não utilizar na gravidez e lactação, insuficiência renal e tumores mamários estrógeno dependentes	-----	Não engolir a preparação após o bochecho e gargarejo pois pode causar náusea, vômitos, dor abdominal, tonturas e agitação. Pode elevar a pressão em pacientes hipertensos. Em altas doses pode ser neurotóxica (causar convulsões) e hepatotóxica (causar dano no	WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 GRUENWALD, et al, 2000
			Infusão: 1,5-2 g (3-4 col café) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A/I	Dispepsias (distúrbios digestivos) e transpiração excessiva				

Anexo E: Lista DV

										figado)	
<i>Sambucus nigra</i>	Sabugueiro	Flor	Infusão: 3 g (1 colher de sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xícara, 2 a 3 X dia	Oral	A	Gripe e resfriado	-----	O uso em quantidades maiores que o recomendado pode promover hipocalcemia (diminuição da taxa de potássio no organismo)	Não utilizar folhas por conterem glicosídeos cianogênicos que podem ser tóxicos	NEWALL, 1996 ALONSO, 2004
<i>Schinus terebinthifolia</i>	Aroeira-da-praia	Casca do caule	Decocção: 1 g em 1L água	Aplicar na região afetada 2 x ao dia, em compressas, banhos de assento	Tópico	A	Inflamação vaginal, leucorréia (corrimento vaginal), como hemostático, adstringente e cicatrizante	-----	-----	-----	MATOS, 1997b MELO-DINIZ et al., 1998 MELO-DINIZ et al., 2006 PROPLAM, 2004 SIMÕES et al. 1998
<i>Senna alexandrina</i>	Sene	Fruto e folíolos	Decocção: 1 g (col café) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar de 1 xícara chá, antes de dormir	Oral	A	Constipação intestinal eventual	Não deve ser utilizado por pessoas portadoras de obstrução intestinal, inflamação intestinal aguda (doença de Crohn), colite, apendicite ou dor abdominal de origem não diagnosticada, constipação crônica. Não usar em crianças menores de 10 anos	Desconfiar do trato gastrintestinal, principalmente em pacientes com cólon irritável, mudança na coloração da urina	Não fazer uso crônico (mais de 1 semana). O uso contínuo pode promover diarreia e perda de eletrólitos	al. 1998 WICHTL, 2003 OMS, 1999 CARDOSO, 2009
<i>Solanum paniculatum</i>	Jurubeba	Planta inteira	Infusão: 1 g (1 colher de chá) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xícara chá de 3 a 4 x ao dia	Oral	A	Dispepsia (distúrbios da digestão)	-----	Doses acima da recomendada e por período de tempo	-----	GUPTA et al, 1995 IPATINGA, 2000 MATOS, 1997b SIMÕES et al. 1998

Anexo E: Lista DV

									acima do recomendado podem causar intoxicação com náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, confusão mental, edema cerebral e morte		CEDAC ALONSO, 2004
<i>Stryphnodendrom adstrigens</i>	Barbatimão	Casca	Decocção: 3 g (col sopa) em 1 L de água	Aplicar compressas no local afetado 2-3x ao dia	Tópico	A/I	Lesões como cicatrizante e anti-séptico tópico na pele e mucosas bucal e genital	Não deve ser utilizado em lesões com processo inflamatório intenso	-----	-----	RODRIGUES, 2006 LIMA et al, 2006 GILBERT et al, 2005
<i>Taraxacum officinale</i>	Dente de leão	Toda a planta	Decocção: 3-4 g (3-4 col chá) em 150 mL	Utilizar 1 xícara chá 3x ao dia	Oral	A	Dispepsia (distúrbios digestivos), estimulante do apetite e	Não deve ser utilizado por pessoas portadoras de obstrução	O uso pode provocar hiperacidez	Não utilizar em menores de dois anos	WICHTL, 2003 OMS, 2007 ALONSO, 2004
			(xíc chá)				como diurético	dos dutos biliares e do trato intestinal. Na ocorrência de cálculos biliares, consultar profissional de saúde antes do uso	gástrica e hipotensão (queda da pressão)		
<i>Uncaria tomentosa</i>	Unha-de-gato	Entrecasca	Decocção: 0,5 g (1 col café) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xícara chá de 2 a 3 x ao dia	Oral	A	Dores articulares (artrite e artrose) e musculares agudas, como antiinflamatório	Não é recomendado o uso antes e depois de quimioterapia, nem em pacientes hemofílicos. Não utilizar em menores de 3 anos	O uso pode provocar cansaço, febre, diarreia, constipação. Altas doses podem causar sintomas pancreáticos e alterações do nervo óptico	Evitar o uso concomitante com imunossuppressores e em pacientes transplantados ou esperando transplantes	GILBERT et al, 2005 GUPTA et al, 1995 MILLS & BONE, 2004 ALONSO, 2004
<i>Vernonia condensata</i>	Boldobaiano	Folha	Infusão: 3 g (1 col sopa)	Utilizar 1 xícara, 3X dia, antes das principais	Oral	A	Dor e dispepsia	-----	-----	-----	LORENZI & MATOS, 2008

Anexo E: Lista DV

			em 150 mL (xíc chá)	refeições							
<i>Vernonia polyanthes</i>	Assa-peixe	Folha	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Gargarejar e, em seguida, ingerir 1 xícara (150 mL) 3x/dia.	Oral	A	Bronquite e tosse persistente	Não deve ser utilizada durante a gravidez e lactação	-----	-----	LORENZI & MATOS, 2008
				Aplicar sobre a área afetada 2 x dia durante 2 horas de cada vez	Tópico	A	Dores musculares				
<i>Zingiber officinale</i>	Gengibre	Rizoma	Decocção: 0,5 – 1 g (1 a 2 col café) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 2 a 4 x ao dia	Oral	A/I	Enjôo, náusea e vômito da gravidez, de movimento e pós-operatório. Dispepsias em geral	Em casos de cálculos biliares, utilizar apenas com acompanhamento de profissional de saúde. Evitar o uso em pacientes que estejam usando anticoagulantes, com desordens de coagulação, ou com	-----	-----	OMS, 1999 WICHTL, 2003 MILLS & BONE, 2004 BARBOSA et al, 2009
								cálculos biliares; irritação gástrica e hipertensão, especialmente em doses altas. Evitar o uso em menores de seis anos			

Legenda utilizada na tabela do Anexo I:

A sigla disposta na tabela deve ser substituída pela palavra correspondente na embalagem e folheto informativo do produto.

A – Adulto
I – Infantil
L – Litro
mg – miligrama
g – grama
mL - mililitro
col – colher
xíc – xícara
x – vezes

----- Informação não encontrada na literatura citada. Nesses casos, deve-se omitir o item da tabela na embalagem ou folheto informativo.

Referências utilizadas:

1. ALONSO, JR. Tratado de fitomedicina. Bases clínicas e farmacológicas. ISIS Ed. Argentina. 1998.
2. ALONSO, JR. Tratado de fitofármacos y nutraceuticos. Ed. Corpus. 2004.
3. BARBOSA, WLR et al. Etnofarmácia. Fitoterapia popular e ciência farmacêutica. Belém: NUMA/UFPA. 2009.
4. BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. Herbal medicine - Expanded commission E monographs. 1.ed. Newton, MA, EUA: American Botanical Council. 2000. 519p.
5. AMARAL, ACF; SIMÕES, EV; FERREIRA, JLP. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. Rio de Janeiro. 2005.
6. BIESKI, IGC, MARI GEMMA, C. Quintais medicinais. Mais saúde, menos hospitais – Governo do Estado de Mato Grosso. Cuiabá. 2005.

Anexo E: Lista DV

7. CARDOSO, CMZ. Manual de controle de qualidade de matérias –primas vegetais para farmácia magistral. Pharmabooks. 2009.
8. EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY (ESCOP). Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medic Products. 2 ed. Exeter, UK: European Scientific Cooperative on Phytotherapy and Thieme, 2003.
9. GARCIA, AA. et al. Fitoterapia. Vademécum de prescripción. Plantas medicinales. 3ª ed. 1999.
10. GILBERT, B; FERREIRA, JL; ALVES, LF. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba. ABIFITO. 2005.
11. GUPTA, MP et al. 270 plantas medicinais iberoamericanas. CYTED. Colômbia. 1995.
12. GRUENWALD, J et al. PDR for herbal medicines. 2000.
13. IEPA. Farmácia da terra – Plantas medicinais e alimentícias. 2ª ed. Macapá. 2005.
14. ÍNDICE TERAPÊUTICO FITOTERÁPICO. EPUB. 2008.
15. LIMA, JLS et al. Plantas medicinais de uso comum no Nordeste do Brasil. Campina Grande, 2006.
16. LUZ NETTO, Nilton. Memento terapêutico fitoterápico do hospital das forças armadas. Brasília: EGGCF, 1998.
17. MARINGÁ. Guia fitoterápico. 2001.
18. MATOS, FJA. As plantas das Farmácias Vivas. Fortaleza. 1997a.
19. MATOS, FJA. O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha. 2 ed. UFC Edições. 1997b.
20. MATOS, FJA. Farmácias vivas. UFC Edições. 3ª ed. Fortaleza. 1998.
21. MATOS, FJA. Plantas medicinais. Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste Brasileiro. 2ª ed. Editora UFC. Fortaleza, 2000.
22. MATOS, FJA; VIANA, GSB; BANDEIRA, MAM. Guia fitoterápico. Fortaleza. 2001.
23. MATOS, FJA. & LORENZI, H. Plantas medicinais no Brasil. Nativas e exóticas. 2 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.
24. MELO-DINIZ et al. Memento de plantas medicinais. As plantas como alternativa terapêutica. Aspectos populares e científicos. Ed. UFPB. 2006.
25. MELO-DINIZ et al. Memento Fitoterápico. As plantas como alternativa terapêutica. Aspectos populares e científicos. Ed. UFPB. 1998.
26. MEMENTO TERAPÊUTICO FITOTERÁPICO – Farmácia verde – Ipatinga. 2000.
27. NEWALL, C.A.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. Herbal medicines-a guide for health-care professionals. London, Reino Unido: T Pharmaceutical Press. 1996. 296p.
28. MILLS, S; BONE, K. The essential guide to herbal safety. Elsevier. 2004.
29. OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. 1999.
30. OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. 2004.
31. OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. 2007.
32. PROPLAM – Guia de Orientações para implantação do Serviço de Fitoterapia. Rio de Janeiro. 2004.
33. RODRIGUES, AG et al. A fitoterapia no SUS e o programa de plantas medicinais da Central de medicamentos. Brasília. 2006.
34. SIMÕES, CMO. et. al. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. 5ª ed. Editora da Universidade UFRGS. 1998.
35. VIANA, GSB; BANDEIRA, MAM; MATOS, FJA. Guia fitoterápico. Fortaleza. 1998.
36. WITCHEL, M et al. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis. 3 ed. Medpharm. CRC Press. Washington. 2004.

8.GLOSSÁRIO

Derivado vegetal: é o produto da extração da planta medicinal *in natura* ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudado e outros (Brasil, 2010 a).

Droga: a toda substância ou matéria-prima que tenha a finalidade medicamentosa ou sanitária (Brasil, 1973).

Drogaria: é o estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais, e necessita de farmacêutico responsável e autorização para funcionamento (Brasil, 1973).

Drogas vegetais industrializadas: são drogas vegetais apresentadas na forma final ao consumidor para serem utilizadas na preparação caseira de infusões, decocções e macerações, com indicações terapêuticas padronizadas (Brasil, 2010 b).

Drogas vegetais: é a planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (Brasil, 2010a).

Ervanaria: é o estabelecimento que realiza dispensação de plantas medicinais, e não precisa de profissional farmacêutico e nem autorização para o funcionamento. As plantas comercializadas não podem conter indicações terapêuticas (Brasil, 1973).

Farmácia: é o estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais (prescritas por profissionais habilitados) e oficinais (formulação que consta nas Farmacopéias e outros documentos oficiais), de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica. Precisam de farmacêutico responsável e de autorização de funcionamento (Brasil, 1973).

Fitofármacos: são substâncias isoladas com atividade farmacológica relacionada, obtidas exclusivamente a partir de matérias-primas vegetais.

Fitoterápicos: são todos os produtos terapêuticos obtidos a partir de plantas medicinais, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa (Brasil, 2008c). Incluem os Medicamentos fitoterápicos industrializados e manipulados, as drogas vegetais industrializadas e os remédios caseiros de origem vegetal, a também os produtos tradicionais fitoterápicos criado em ANVISA no início de 2013.

Marcador: é o composto ou classe de compostos químicos (ex.: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, e outros) presentes na matéria prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, o qual é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal, dos produtos intermediários e do medicamento fitoterápico (Brasil, 2010 a).

Matéria-prima vegetal: é a planta medicinal *in natura*, a droga vegetal e o derivado vegetal (Brasil, 2010 a).

Medicamentos fitoterápicos: são os medicamentos alopáticos cujos princípios ativos são a droga vegetal ou o derivado vegetal aos quais podem ser adicionados excipientes farmacêuticos, e são apresentados em formas farmacêuticas como cápsulas e comprimidos. Não podem conter substâncias ativas isoladas. Os medicamentos fitoterápicos podem ser manipulados ou industrializados. O medicamento fitoterápico industrializado deve ser registrado previamente a sua produção e comercialização.

Notificação simplificada: prévia comunicação à autoridade sanitária federal referente à fabricação, importação e comercialização das drogas vegetais (Brasil, 2010 b).

Plantas medicinais: são todas as espécies vegetais, cultivadas ou não, utilizadas com propósitos terapêuticos (Brasil, 2010 a).

Registro: é o instrumento através do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia do produto no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo (ANVISA, 2010 b).

Remédios caseiros de origem vegetal: são as preparações caseiras de plantas medicinais, de uso extemporâneo (uso imediato), e que não exigem técnicas especializadas para manipulação e administração.