



Fitoterápicos: um mercado promissor

Klein, T.^{1*}; Longhini, R.¹; Bruschi, M.L.¹; Mello, J.C.P.¹

¹Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá - PR

Recebido 06/07/2009 / Aceito 25/03/2010

RESUMO

Observa-se na Fitoterapia uma tendência de contribuição efetiva à saúde da população. Por consequência, a padronização de fitomedicamentos é um pré-requisito para a garantia da qualidade, bem como para a constância dos efeitos terapêuticos e segurança do usuário. A validação de processo analítico deve garantir, através de evidências experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Assim, os equipamentos e materiais de laboratório devem ser devidamente calibrados e o analista qualificado. As substâncias químicas de referência devem ser certificadas por compêndios oficiais, como as Farmacopeias ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente. Tão importante quanto o desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica é o posterior estudo de estabilidade, a fim de garantir que o produto mantenha sua qualidade durante toda vida útil. Para a obtenção de registro de um medicamento fitoterápico dentro dos padrões requeridos pela legislação faz-se necessário, portanto, a realização de diferentes testes para validação deste medicamento de forma a garantir sua segurança no uso, eficácia na utilização e qualidade do produto.

Palavras-chave: Fitomedicamentos. Validação. Padronização. Saúde pública.

INTRODUÇÃO

As grandes fontes de biodiversidade são as florestas tropicais, localizadas em países em desenvolvimento como o Brasil, detendo aproximadamente um terço da flora mundial. Porém, os países desenvolvidos, como EUA, Japão e os europeus são os que mais manufaturam e comercializam produtos naturais. No desenvolvimento e produção de um fitomedicamento (FTM) os custos são elevados, como em qualquer medicamento alopático, e estes países investem montantes superiores aos países em desenvolvimento como

o Brasil. Neste processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) pode-se afirmar que, nos primeiros dez anos os custos estão todos vinculados à pesquisa e desenvolvimento e não ao retorno dos investimentos. Esta situação só começa a mudar a partir do 11º ano, quando os custos com pesquisa e desenvolvimento caem e são desviados para custos de produção e vendas, chegando a ser zero após 19 e 20 anos, quando começam a surgir os lucros. Neste contexto, espera-se que novos produtos possam ser desenvolvidos a partir de espécies nativas, por meio de compromissos institucionais (universidade e empresa), com a aplicação de recursos que garantam a atuação de especialistas das áreas da Botânica, Biologia, Agronomia, Farmácia, Química e Medicina (Yunes et al., 2001; David et al., 2004; Netto et al., 2006).

A biodiversidade e o potencial econômico da flora brasileira, desde 1886, já eram descritos em inventários, testemunhando a sua riqueza em plantas produtoras de frutos alimentares, resinas, óleos, gomas, aromas, e, principalmente, o potencial medicinal, podendo citar muitas espécies (Jacobson et al., 2005).

No mercado de FTM, os investimentos em P&D são ainda incipientes no Brasil, estando restritos a um reduzido número de empresas. As informações referentes ao total de capital requerido como investimento no setor é ainda inconsistente. Como barreira institucional tem-se as normas e critérios para produção e comercialização de FTM no país.

Baseado no modelo europeu, os requisitos para obtenção do registro como FTM referem-se à comprovação da eficácia terapêutica, da qualidade, tanto da matéria-prima utilizada quanto do produto final, e estudos de toxicidade que definam o grau de risco do produto (Brasil, 2007a).

O Brasil tem conhecimento científico sobre um percentual, ainda que baixo, das plantas destinadas ao uso medicinal e as empresas brasileiras têm capacitação necessária para gerar processos tecnológicos, no entanto não possuem um corpo de P&D capaz de gerar inovações na área de FTM de forma contínua. Com o uso sustentável da biodiversidade nacional, e um desenvolvimento de parcerias da Universidade com as empresas, alguns desafios poderão ser suplantados para gerar novos FTM éticos para o Brasil.

A tendência observada para a Fitoterapia é de participação cada vez mais intensa na assistência à saúde da população. Desta forma, não se pode prescindir da avaliação

Autor correspondente: Traudí Klein - Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá - Av. Colombo, 5790 CEP. 87020-900, Maringá - PR - Fone: +55 (44)3011-4816/Fax:3011-5050 e-mail:traudiklein@yahoo.com.br

dos efeitos terapêuticos de cada FTM, com base em estudos clínicos, conduzidos dentro de padrões éticos e científicos. Outro aspecto relevante é a padronização da manufatura de fitoterápicos para doses uniformes, atendendo aos critérios de qualidade inerentes aos medicamentos. Por consequência, a padronização é um pré-requisito para a constância dos efeitos terapêuticos e segurança do usuário de FTM (Sonaglio et al., 1986; David et al., 2004).

O aumento no consumo de FTM pode ser associado ao fato de que as populações questionam os perigos do uso irracional dos medicamentos alopáticos associados a seus custos muitas vezes dispendiosos e procuram substituí-los pelo uso de plantas medicinais. A comprovação da ação terapêutica, associada à insatisfação da população perante o sistema de saúde, tem favorecido essa dinâmica (Tomazzoni et al., 2006).

O conhecimento atualizado das condições de saúde e dos usuários de terapias disponibilizadas, no Brasil, torna-se ferramenta útil para que diretrizes sejam traçadas para melhorar a qualidade de vida da população cujas ações devem ser estabelecidas na conquista desta meta (Nicoletti et al., 2007).

A fitoterapia, por ser prática tradicional de saúde e já revelada em diversos estudos como de utilidade terapêutica para uma parcela significativa da população, poderia atender às várias demandas cabendo aos governos assegurarem-lhe uma sustentabilidade (Tomazzoni et al., 2006).

Assim, torna-se interessante discutir a situação atual dos FTM e a seriedade que se deve ter no seu desenvolvimento.

FITOMEDICAMENTOS COM QUALIDADE, SEGURANÇA E EFICÁCIA

Buscando dar aos FTM tratamento semelhante aos medicamentos alopáticos, encontram-se problemas inerentes à sua própria origem devido, principalmente, a complexidade de sua composição e a variabilidade na qualidade das drogas obtidas a partir de uma mesma espécie vegetal. Tal característica está relacionada com os fatores referentes às condições do local de plantio, processo de coleta, manuseio e processamento da matéria-prima. Desta forma, as drogas vegetais apresentam, frequentemente, variações justificando a necessidade da padronização desses produtos (Fischer, 2005).

Os FTM podem ser tão eficazes quanto os medicamentos produzidos com ativos oriundos de síntese química, por isso a transformação de uma planta num medicamento deve priorizar a preservação da integridade química dos princípios ativos e por consequência, a ação farmacológica do vegetal, garantindo a constância da ação biológica desejada. Para atingir esses objetivos, a produção de FTM requer, necessariamente, estudos prévios relativos aos aspectos botânicos, agrônômicos, fitoquímicos, farmacológicos, toxicológicos, e de desenvolvimento de metodologias analíticas (Toledo et al., 2003).

Há de se deixar claro que a qualidade dos FTM não é obtida, simplesmente, por um laudo de análise da matéria prima vegetal favorável, mas deve ser embasada na estrutura da produção, minuciosamente planejada, desde o cultivo até a fase de dispensação. Os requisitos de qualidade auxiliam neste processo aliados à aplicação das

Boas Práticas de Fabricação e de Garantia de Qualidade, propiciando a obtenção de matérias-primas vegetais e FTM de qualidade (Fischer, 2005).

Entende-se por qualidade o conjunto de critérios que caracterizam tanto a matéria-prima quanto o produto final. A eficácia é dada pela comprovação, através de ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, dos efeitos biológicos preconizados. A segurança é determinada pelos ensaios que comprovam a ausência de efeitos tóxicos, bem como pela inexistência de contaminantes nocivos à saúde (metais pesados, agrotóxicos, microrganismos e seus produtos de degradação) (Brasil, 2007a).

O avanço terapêutico dos FTM é grande, pelo fato de associarem o conhecimento popular ao desenvolvimento tecnológico nas diversas fases de industrialização, alicerçados em pesquisas inerentes. Os extratos obtidos de plantas medicinais devem preservar os diversos componentes ativos, se caracterizando em um fitocomplexo. Esta manutenção busca garantir a ação farmacológica específica da espécie vegetal, lembrando que o isolamento de princípios ativos não reproduz obrigatoriamente o efeito do fitocomplexo.

Plantas medicinais produzem diferentes substâncias químicas (alcalóides, taninos, flavonóides, saponinas, entre outros) e o fazem em diferentes proporções, dependendo do habitat, da pluviosidade, do oferecimento de luz às plantas, das características dos solos, enfim, das características edafo-climáticas, além do seu potencial genético. Algumas substâncias químicas são características de uma determinada espécie vegetal, servindo como parâmetros para a sua caracterização e identificação (Migliato et al., 2007; Gobbo-Neto & Lopes, 2007).

Atualmente, a padronização de fitoterápicos é realizada com base no teor de uma substância marcadora presente no extrato, indicando que se a mesma estiver presente em quantidade apropriada também os demais componentes estarão igualmente representados (David et al., 2004). Tal substância não necessariamente apresenta a atividade farmacológica esperada ou para a qual o extrato é empregado.

Os diferentes métodos existentes para a padronização físico-química de fitoterápicos incluem, entre outros, técnicas cromatográficas como a cromatografia em camada delgada, que permitem a quantificação de componentes de interesse diretamente ou indiretamente, após separação e extração do cromatograma, seguida de determinação química ou físico-química (Sonaglio et al., 1986). No entanto, esta metodologia é considerada fora do estado da arte atual, principalmente pelo advento das técnicas mais sensíveis como cromatografias líquida e gasosa acopladas a espectrômetro de massas ou ressonância magnética nuclear, entre outras. A técnica acoplada CCD (cromatografia em camada delgada)-densitometria empregando placas de alta eficiência (HPTLC) tem sido utilizada em análise de ativos de drogas vegetais e seus extrativos, tanto quali quanto quantitativamente.

De acordo com o Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003), a validação de processo analítico deve garantir, através de evidências experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados.

Para tanto, o método deve ter definidos seus limites de detecção e de quantificação e apresentar precisão, exatidão, linearidade, especificidade, reprodutibilidade, estabilidade e recuperação adequada à análise. Além da legislação brasileira, RE nº 899, de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003), outros documentos oficiais, tais como os descritos pelo ICH (*International Conference on Harmonisation*) Q2 (R1) (2005) descrevem os parâmetros que devem ser avaliados para validação de um método bioanalítico.

Assim, os equipamentos e materiais devem ser devidamente calibrados e o analista qualificado. As substâncias químicas de referência devem ser certificadas por organismos oficiais, como Farmacopeia Brasileira, Farmacopeia Americana ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente (Brasil, 2003).

Um método analítico abrange a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. Já um método bioanalítico é a determinação quantitativa de fármacos e/ou metabólitos em matrizes biológicas, tais como sangue, soro, plasma e urina (Brasil, 2003).

Produtos intermediários (extratos vegetais) são considerados matrizes complexas, e podem ser tratados como nos bioanalíticos, ou seja, sua composição é tão complexa quanto a composição das matrizes biológicas. No entanto, quando do produto final, ou FTM, este deve apresentar níveis mais severos de aceitação para as análises quantitativas, com determinação exata da sua composição.

A determinação quantitativa de fármacos e/ou metabólitos em matrizes biológicas permite limites de aceitação maiores em relação aos métodos analíticos para controle de qualidade de fármacos, por exemplo, o desvio padrão relativo deve ser menor ou igual a 15% para aceitar-se uma curva de calibração, enquanto que para os métodos analíticos se aceita no máximo 5%. O coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,99 para métodos analíticos, enquanto que para os métodos bioanalíticos permite-se igual ou superior a 0,98 (Brasil, 2003).

Tão importante quanto o desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica que será utilizada para quantificar os marcadores químicos envolvidos na padronização do FTM é o posterior estudo de estabilidade da formulação para continuar mantendo os níveis da qualidade garantidos na sua manufatura.

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (Brasil, 2005).

A ANVISA disponibiliza um guia para realização de estudos de estabilidade, contido na Resolução nº.1 de 2005 (Brasil, 2005), a qual contempla diretrizes para estudos de estabilidade acelerada, estabilidade de acompanhamento e estabilidade de longa duração, seja para medicamentos alopáticos ou mesmo FTM. Estes estudos abrangem um conjunto de testes projetados para se obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas.

A estabilidade acelerada representa o estudo no qual a degradação química ou mudanças físicas de um produto são aceleradas em condições forçadas de armazenamento. A estabilidade de longa duração contempla um estudo projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto durante o prazo de validade esperado e, opcionalmente, após seu vencimento. Já na estabilidade de acompanhamento o estudo é realizado após o início da comercialização do produto, para verificar a manutenção das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas, previstas nos estudos de estabilidade de longa duração (Brasil, 2005).

O tempo de duração dos estudos varia de acordo com qual estudo está sendo realizado. Para o estudo acelerado, recomenda-se de 3 a 6 meses. Para o estudo de longa duração o tempo é maior de 3 a 24 meses. Ambos contemplam os testes de doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). No estudo de acompanhamento todas as análises requeridas são realizadas a cada 12 meses (Brasil, 2005).

Para os FTM a determinação de produtos de degradação é um pouco mais complexa, considerando que a matéria-prima destes medicamentos, extratos vegetais, contém centenas de substâncias químicas, sendo muitas destas não identificadas, tornando-se uma tarefa de difícil execução.

Os guias estabelecidos pelo ICH vão um pouco além, abrangendo testes de fotoestabilidade tanto para a substância ativa como para os produtos acabados, assim como para a avaliação destes estudos (ICH, 2003).

Entre os vários estudos para que um extrativo vegetal possa atingir a etapa clínica e mesmo o registro, a padronização deste é fundamental para que os lotes sejam uniformes e com qualidade e eficácia garantida.

Um produto não atingirá a qualidade necessária e a indústria não poderá garantir a eficácia do FTM sem a padronização já que desconhece a concentração dos princípios ativos do produto. Com a resolução da ANVISA, RDC 48/04 de 16/03/04, estabeleceu-se uma legislação específica baseada em critérios para a garantia da qualidade em fitoterápicos exigindo a reprodutibilidade dos parâmetros aceitáveis para o controle físico-químico, químico e microbiológico dos fitoterápicos produzidos no Brasil, o que só pode ser alcançado se as empresas produtoras utilizarem-se de extratos padronizados de plantas.

Para uma garantia da qualidade relativa a material botânico, não apenas os aspectos físico-químicos são importantes, mas também o microbiológico, considerando o fato de que os materiais vegetais normalmente podem conter um grande número de propágulos de fungos e bactérias, pertencentes à microbiota natural ou introduzidos durante a manipulação. Ainda, esta contaminação pode ser intensificada com o tempo e não somente comprometer o material em si, mas também o usuário (Migliato et al., 2007). Diversos são os estudos relativos à qualidade microbiológica de plantas medicinais e há especificação de níveis aceitáveis de microrganismos nesses materiais vegetais. A especificação da OMS para contaminação por microrganismos aeróbios totais é de, no máximo, $5,0 \times 10^7$ UFC/g para materiais vegetais destinados ao uso na forma

de chás e infusões e de, no máximo, $5,0 \times 10^5$ UFC/g para uso interno. Já a contaminação por bolores e leveduras pode ser, no máximo, $5,0 \times 10^4$ UFC/g para materiais vegetais destinados ao uso na forma de chás e infusões e de, no máximo, $5,0 \times 10^3$ UFC/g para uso interno (Rocha et al., 2004; Zaroni et al., 2004).

Para a obtenção de registro de um FTM dentro dos padrões requeridos pela legislação brasileira faz-se necessário, portanto, a realização de diferentes testes para validação deste medicamento de forma a garantir sua segurança no uso, eficácia na utilização e qualidade do produto, realizados por meio de diversos ensaios, de controle de qualidade, farmacológicos, toxicológicos, tecnológicos, pré-clínicos, clínicos toxicológicos e ensaios clínicos (Brasil, 2007a).

ETAPAS NA PRODUÇÃO DE FTM

O desenvolvimento de um fitoterápico padronizado agrega um valor tecnológico no desenvolvimento da forma farmacêutica contendo plantas medicinais, fugindo daquelas formas farmacêuticas que contém apenas o material vegetal moído, além de garantir a qualidade e eficácia do medicamento.

O ponto de partida pode ser um levantamento bibliográfico na literatura científica e popular enfocando a droga vegetal e suas propriedades químicas e farmacológicas. Através do levantamento bibliográfico pode-se selecionar uma espécie por meio de pesquisa quimiotaxonômica (onde aspectos morfológicos associados a identificação de grupos botânicos podem indicar a presença de determinados grupos químicos que tenham atividade farmacológica). Sequencialmente, coleta-se um espécime da planta prepara-se uma exsiccata e faz-se a identificação botânica e o registro em um herbário oficial (Toledo et al., 2003). Em paralelo, pode-se desenvolver uma pesquisa etnobotânica, a qual tratará da observação do uso popular de plantas para fins terapêuticos nas diferentes sociedades.

A seguir, remete-se o vegetal aos estudos botânicos, que têm por objetivo a identificação da espécie, que considera as suas características morfológicas externas bem como as anatômicas, procurando destacar aquelas consideradas características da espécie. Para o estabelecimento de características botânicas comparativas que permitam detectar, durante o controle de qualidade, a presença de drogas e/ou espécies adulterantes.

Uma grande dificuldade é o oferecimento de matéria-prima de qualidade pelos fornecedores. Antes da compra é possível conhecer-se o local de plantio/coleta do material vegetal a ser adquirido, bem como amostras de lotes podem ser solicitadas para avaliação. Caso não estejam de acordo com as especificações, os respectivos fornecedores serão informados da impossibilidade da aceitação daquele lote, na tentativa de manter um bom padrão de qualidade (Ogava et al., 2003; Toledo et al., 2003).

Os estudos agrônômicos visam à otimização da produção de biomassa e de constituintes ativos por meio de estudos edafo-climáticos, de micropropagação, inter-relações ecológicas, densidade de plantio, de melhoramento genético da espécie, além dos aspectos sanitários de manejo e beneficiamento da espécie (Sonaglio et al., 2007).

Os estudos fitoquímicos compreendem as etapas

de isolamento, elucidação estrutural e identificação de constituintes do vegetal, sobretudo aqueles originários do metabolismo secundário, responsáveis, ou não, pela ação biológica. É importante o estabelecimento de marcadores químicos, que são substâncias químicas características de determinada espécie vegetal, indispensáveis ao planejamento e monitoramento das ações de transformação tecnológica, bem como aos estudos de estabilidade dos produtos intermediários e finais (Toledo et al., 2003; Sonaglio et al., 2007).

Diversos são os grupos de metabólitos secundários produzidos pelas plantas medicinais e que podem ser os responsáveis por suas atividades biológicas. Dentre eles tem-se, por exemplo, os taninos, um grupo de substâncias polifenólicas extensamente estudado.

A avaliação da atividade biológica inclui a investigação da atividade farmacológica e toxicológica de substâncias isoladas, frações obtidas ou extratos brutos da droga vegetal. Esses aspectos são fundamentais para a transformação de uma planta medicinal em medicamento fitoterápico, havendo a necessidade de estudos de desenvolvimento tecnológico, no qual a validação do processo tecnológico exige a conservação da composição química e, sobretudo, da atividade farmacológica a ser explorada. Os métodos analíticos permitem a avaliação da qualidade do produto fitoterápico, garantindo, assim, a constância de ação terapêutica e a segurança de utilização (Toledo et al., 2003; Sonaglio et al., 2007).

Aqui se destaca a avaliação do teor de substância ou grupo de substâncias ativas e do perfil qualitativo dos constituintes químicos de interesse, presentes na matéria-prima vegetal, produtos intermediários e produto final, empregando-se testes espectrofotométricos, cromatográficos, físicos, físico-químicos ou químicos, os quais devem possuir especificidade, exatidão, precisão e tempo de rotina analítica, para que possam ser utilizados em estudos de estabilidade, permitindo, inclusive, a detecção de produtos oriundos da degradação de substâncias ativas e/ou de marcadores químicos (Toledo et al., 2003; Antonelli-Ushirobira et al., 2004; Audi et al., 2004; Pelozo et al., 2008; Lopes et al., 2009a, b, c).

Outros aspectos de qualidade a serem avaliados, sobretudo nas drogas de origem vegetal são a carga microbiana, a contaminação química por metais, pesticidas e outros defensivos agrícolas e a ocorrência de material estranho, como terra, areia, partes vegetais, insetos e pequenos vertebrados (Brasil, 2004).

FITOTERÁPICOS NA SAÚDE PÚBLICA

Terapias alternativas são práticas que visam a assistência à saúde do indivíduo, seja na prevenção, tratamento ou cura, considerando-o como mente/corpo/espírito e não um conjunto de partes isoladas. Seu objetivo é diferente daqueles da assistência alopática, também conhecida como medicina ocidental, na qual a cura deve ocorrer através da intervenção direta no órgão ou parte doente. Há crescente interesse mundial pela utilização dessas práticas alternativas dentre as quais se inclui a fitoterapia, e tal interesse é devido a vários fatores, tais como: elevado custo da assistência médica privada, elevado custo dos medicamentos alopáticos e precariedade

da assistência prestada pelos serviços públicos de saúde (Trovo et al., 2003).

As plantas medicinais representam fator de grande importância para a manutenção das condições de saúde das pessoas. Somado a comprovação da ação terapêutica de várias plantas utilizadas popularmente, há o fato de que a fitoterapia representa parte importante da cultura dos povos, sendo parte de saberes utilizados e difundidos pelas populações ao longo de várias gerações. Estes fatores geralmente não são considerados pelos gestores de saúde, na implantação da fitoterapia na atenção primária. O interesse por parte dos gestores municipais na implantação de programas para o uso de fitoterápicos na atenção primária à saúde muitas vezes aparece associado apenas à concepção de que estes sejam uma opção para suprir a falta de medicamentos alopáticos, já que na maioria das vezes são contabilizados os ganhos (em custos gerados) pela utilização dos fitomedicamentos (Tomazzoni et al., 2006), no entanto, esta assertiva não é verdadeira quando se trata da discussão da legislação (Brasil, 2007b).

O Decreto nº.5813 de 22 de junho de 2006, dispõe sobre a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Brasil, 2006a), e proporciona à população brasileira o acesso seguro, bem como o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional, ampliando as opções terapêuticas aos usuários, com garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde, considerando o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais (Brasil, 2007b).

Para estimular o desenvolvimento e consumo dos fitoterápicos o Decreto nº.5813 (Brasil, 2006a) ainda incentiva o cultivo, a formação técnico-científica, a formação e capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovações em plantas medicinais e fitoterápicos, estabelecer estratégias de comunicação para a divulgação do setor de plantas medicinais e fitoterápicos. Para cumprir o proposto, promoverá a interação entre o setor público e a iniciativa privada, universidades, centros de pesquisa e organizações não-governamentais na área de plantas medicinais e desenvolvimento de fitoterápicos.

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, criada pelo ministério da saúde em 2006, cria grupos de trabalho multiinstitucionais, para tratar da Homeopatia, da Medicina Tradicional Chinesa-Acupuntura, da Medicina Antroposófica e da Fitoterapia como práticas terapêuticas, garantindo a integralidade na atenção à saúde pública cuja implementação envolve justificativas de natureza política, técnica, econômica, social e cultural. Esta política atende, sobretudo, à necessidade de se conhecer, apoiar, incorporar e implementar experiências que já vêm sendo desenvolvidas na rede pública de muitos municípios e estados (Brasil, 2006b).

As plantas medicinais representam fator de grande importância para a manutenção das condições de saúde das pessoas. Além da comprovação da ação terapêutica de várias plantas utilizadas popularmente, a fitoterapia representa parte importante da cultura de um povo, sendo também parte de um saber utilizado e difundido pelas populações ao longo de várias gerações. No entanto estes fatores geralmente

não têm sido considerados pelos gestores locais de saúde, na implantação do uso de fitoterápicos nos programas de Atenção Primária à Saúde. Um programa adequado de fitoterapia deve incorporar um conjunto de atitudes, valores e crenças que constituem uma filosofia de vida e não meramente uma porção de medicamentos fitoterápicos. Portanto, a implantação de determinadas políticas de saúde depende de um conjunto de informações essenciais, que possam subsidiar a construção da situação da saúde local e a orientação do modelo de atenção (Tomazzoni et al., 2006). É, portanto, indispensável continuar o processo de formação de recursos humanos e lutar pelo estabelecimento de programas direcionados para a investigação científica e tecnológica na área, buscando soluções na privilegiada biodiversidade brasileira, através da descoberta e desenvolvimento de fitoterápicos genuinamente nacionais e que possam atender aos interesses da política de saúde para a fitoterapia (Simões & Schenkel, 2002; Brasil, 2004).

Os avanços nas pesquisas de FTM em nível farmacológico, toxicológico e molecular (receptores, enzimas, todo mecanismo de ação envolvido, seriam os alvos moleculares “o estudo das bases moleculares, ou seja, de qual estrutura está envolvida na ação, leva a supor diferentes alvos bioquímicos a serem atingidos”. Por exemplo, *Hypericum perforatum*, prescrito para distúrbios psíquicos, possui determinação química bem estabelecida e estudada. Estudos demonstraram que a hipericina e a pseudohipericina seriam as substâncias responsáveis pela ação, assim propõe-se vários mecanismos de ação, nisto constitui os efeitos moleculares) têm permitido constatar que estes apresentam um mecanismo de ação total ou parcialmente esclarecido. Sabe-se que, de uma maneira geral, as plantas possuem várias substâncias com efeitos similares, que agem no organismo de uma forma sinérgica atuando em uma associação de mecanismos em alvos moleculares diferentes (Yunes et al., 2001).

A segurança de um medicamento, independente de sua origem, é fundamental para a promoção da saúde, e isto se aplica à política pública e são necessários estudos toxicológicos, estudos farmacocinéticos pré-clínicos e clínicos para evitar reações adversas aos medicamentos. É necessário que os medicamentos tenham qualidade, eficácia garantida e segurança, contribuindo para o sucesso terapêutico.

Os estudos de toxicologia pré-clínica devem indicar qual o grau de confiança a ser depositado em um medicamento a ser administrado à espécie humana. Nos estudos de toxicidade aguda os animais são tratados uma única vez com doses parceladas em período não superior a 24 horas. É possível evidenciar risco de intoxicações agudas, inadvertidas ou não, e a forma de preveni-las, assim os resultados obtidos dão suporte à escolha das doses para os demais testes de toxicidade. Já na toxicidade com doses repetidas ou a longo prazo ou crônica, o produto é administrado a intervalos regulares durante períodos variáveis. A finalidade é descobrir ações qualitativa ou quantitativamente diferentes produzidas pelo maior tempo de exposição do produto, permitindo medir a latência para instalação dos efeitos tóxicos e o acúmulo da droga no organismo (Lapa et al., 2007). Outros estudos de toxicidade de longo prazo envolvem dados sobre embriotoxicidade, fertilidade e capacidade produtiva, carcinogenicidade

e mutagenicidade (Lapa et al., 2007). Todos visam garantir administração segura ao ser humano, seja para medicamentos alopatícos e/ou FTM.

Já os estudos farmacocinéticos pré-clínicos servem para avaliar o destino do fármaco depois da administração ao animal de experimentação. A velocidade e a intensidade de absorção, a distribuição no organismo, a afinidade pelos sítios de ligação, as formas de metabolização, a velocidade e os órgãos responsáveis por sua excreção do organismo são todos parâmetros importantes para os estudos de eficácia e toxicidade. O seu conhecimento permite antecipar os efeitos tóxicos com administração de doses repetidas e as interações prováveis com outros medicamentos, além de permitir o cálculo da frequência de administração necessária para manter estável o seu nível plasmático. Essas informações, além de facilitarem a extrapolação à espécie humana, permitem estabelecer, com mais fundamento, as bases iniciais da terapêutica humana (Lapa et al., 2007).

O papel regulador da ANVISA é essencial para evitar que medicamentos ineficazes, nocivos e de má qualidade atinjam o mercado e acarretem problemas como intoxicações, interações com outros medicamentos, fracassos terapêuticos, agravamento de enfermidades ou até mesmo a morte do paciente (Netto et al., 2006).

O registro de medicamentos é o instrumento que o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia do medicamento na ANVISA, 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 (Netto et al., 2006). O registro de medicamentos tem validade de cinco anos e pode ser renovado por períodos iguais e sucessivos. A realização de qualquer alteração, referente ao produto ou à empresa, deverá ser comunicada à ANVISA e submetida à nova análise técnica para aprovação.

A legislação brasileira trata o registro de fitoterápicos com a mesma seriedade aplicada à legislação dos medicamentos sintéticos. Porém, ainda há várias dificuldades para o controle de qualidade e a comprovação de segurança e eficácia dos fitoterápicos devido à complexidade química dos derivados de drogas vegetais (Netto et al., 2006).

Espera-se que, com a implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, haja mais investimentos por parte do governo, como também por parte das indústrias, privilegiando a rica flora brasileira e os conhecimentos acumulados.

A RDC nº 48 de 16 de março de 2004 prevê, em seu anexo, a possibilidade de registro para determinadas plantas como medicamento fitoterápico tradicional, cujo uso estaria alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, sendo a eficácia validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização e outras documentações tecnocientíficas. Tal possibilidade, contudo, não exclui a obrigatoriedade do certificado de Boas Práticas de Fabricação, que valida processos de produção, bem como não soluciona a maior parte dos problemas de impossibilidade de registros, já que vários medicamentos não se encaixariam na possibilidade apresentada. Há de se ressaltar, entretanto, que, este mercado de FTM que é composto por produtos sem validação,

em termos de qualidade, eficácia e segurança no uso, são comercializados conjuntamente a produtos certificados, com elevado valor agregado. Considerando, ainda, a grande assimetria de informações à classe dispensadora resta a possibilidade do descrédito, da desconfiança a esses produtos, relegando-os a segunda posição em tratamentos de doenças, classificando-os ainda como produtos de terapia alternativa (Brasil, 2007a).

O farmacêutico comunitário possui especial relevância na busca do uso racional das plantas medicinais, devendo se comprometer com a utilização correta do medicamento, pela orientação sanitária e pelo fornecimento de informações sobre o produto aos usuários. Igualmente cabe a este profissional enfatizar aos usuários que todo FTM é um medicamento, estimulando a notificação de eventuais reações adversas e valorizar a necessidade da farmacovigilância desses produtos (Soares et al., 2003). Como forma de instruir a prescrição e a orientação dos produtos farmacêuticos pelos profissionais da saúde é importante a organização de cursos introdutórios gerais sobre a fitoterapia e treinamentos específicos sobre os produtos padronizados (Ogava et al., 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A idéia primordial na indicação do uso de FTM na medicina humana não é substituir medicamentos registrados e já comercializados, mas sim aumentar a opção terapêutica para os profissionais da saúde. A oferta de FTM registrados, com espectro de ação adequado e com indicações terapêuticas definidas, conta com a segurança de um medicamento padronizado e com eficácia garantida.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro, INCT_if, CNPq, Fundação Araucária e Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá.

ABSTRACT

Phytomedicines: a promising market

There is an observable trend towards phytotherapy making a recognized effective contribution to public health. Consequently, the standardization of phytomedicines is a prerequisite for quality assurance and to ensure the consistency of therapeutic effects and safety of the user. Analytical method validation should ensure, through experimental testing, that the method meets the requirements of the analytical applications, ensuring the reliability of results. Thus, the equipment and laboratory materials must be properly calibrated and the analyst qualified. The chemical references must be certified by official compendia, such as pharmacopoeias or other officially accepted codes. As important as the development and validation of an analytical methodology is the stability study, performed to ensure that the product retains its quality throughout its shelf-life. Therefore, to register a herbal medicine

in accordance with the legal standards, it is necessary to carry out various validation tests on the product, to ensure its safety, effectiveness and quality.

Keywords: Herbal medicines. Validation. Chemical standardization. Public health.

REFERÊNCIAS

- Antonelli-Ushirobira TM, Yamaguti E, Uemura LM, Mello JCP. Controle de qualidade de amostras de *Paullinia cupana* H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke. *Acta Farm Bonaerense* 2004; 23(3):383-6.
- Audi EA, Toledo CEM, Santos FS, Bellanda PR, Alvedo-Prado W, Ueda-Nakamura T, Nakamura CV, Sakuragui CM, Bersani-Amado CA, Mello JCP. Biological activity and quality control of extract and stem bark from *Stryphnodendron adstringens*. *Acta Farm Bonaerense* 2004, 23(3):328-33.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 899 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o guia para validação de processos analíticos e bioanalíticos. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n. 1 de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto n. 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápico. Brasília: Ministério da Saúde; 2006a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília : Ministério da Saúde, 2006b. 92 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- Brasil. Ministério da Saúde. Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira. Brasília: Ministério da Saúde; 2007a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2007b.
- David JPL, Nascimento JAP, David JM. Produtos fitoterápicos: uma perspectiva de negócio para a indústria, um campo pouco explorado pelos farmacêuticos. *Infarma* 2004; 16(9-10):71-6.
- Elisabetsky E, Souza GC. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmam G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; 2007.
- Fischer DCH. Controle de qualidade de matérias-primas vegetais e produtos fitoterápicos. In: Gil ES, Orlando RM, Matias R, Serrano SHP. *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. Campo Grande: Editora Uniderp, 2005.
- Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quim Nova* 2007; 30(2):374-81.
- ICH. International Conference on Harmonisation Quality guidelines. Stability. 2003. [cited 2008 nov 20]. Available from: <http://www.ich.org>.
- ICH. International Conference on Harmonisation Q2 (R1). 2005. Validation of analytical procedures: text and methodology. [cited 2008 nov 20]. Available from: <http://www.ich.org>.
- Jacobson TKB, Garcia J, Santos SC, Duarte JB, Farias JG, Kliemann HJ. Influência de fatores edáficos na produção de fenóis totais e taninos de duas espécies de barbatimão. *Pesqui Agropecu Trop*. 2005; 35(3):163-9.
- Lapa AJ, Souccar C, Lima-Landman MTR, Godinho RO, Nogueira TCML. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmam G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; 2007.
- Lopes GC, Bruschi ML, Mello JCP. RP-LC-UV Determination of proanthocyanidins in *Guazuma ulmifolia*. *Chromatographia* 2009a; 69:S175-81.
- Lopes GC, Rocha JCB, Almeida GC, Mello JCP. Condensed tannins from the bark of *Guazuma ulmifolia* Lam. (Sterculiaceae). *J Braz Chem Soc*. 2009b; 20(6):1103-9.
- Lopes GC, Sanches ACC, Toledo CEM, Isler AC, Mello JCP. Determinação quantitativa de taninos em três espécies de *Stryphnodendron* por cromatografia líquida de alta eficiência. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2009c; 45(1):135-43.
- Migliato KF, Moreira RRD, Mello JCP, Sacramento LVS, Correa MA, Salgado HRN. Controle de qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. *Rev Bras Farmacogn*. 2007; 17(1):94-101.
- Netto EM, Shuqair NSMSAQ, Balbino EE, Carvalho ACB. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. *Rev Fitos*. 2006; 1(3):9-17.
- Nicoletti MA, Oliveira-junior MA, Bertasso CC, Coporossi PY, Tavares APL. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma* 2007; 19(1/2):32-40.
- Ogava SEM, Pinto MTC, Kikuchi T, Meneguetti VAF, Martins DBC, Coelho SAD, Marques MJNJ, Virmond JCS, Monteschio P, D'aquino M, Marques LC. Implantação do

- programa de fitoterapia “Verde Vida” na secretaria de saúde de Maringá (2000-2003). *Rev Bras Farmacogn.* 2003; 13:58-62.
- Pelozo MIG, Cardoso MLC, Mello, JCP. Spectrophotometric determination of tannins and caffeine in preparations from *Paullinia cupana* var. *sorbilis*. *Braz Arch Biol Technol.* 2008; 51(3):447-51.
- Rocha LO, Soares MMSR, Corrêa CL. Análise da contaminação fúngica em amostras de *Cassia acutifolia* Delile (sene) e *Peumus boldus* (Molina) Lyons (boldo-do-Chile) comercializadas na cidade de Campinas, Brasil. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2004; 40(4): 521-7.
- Simões CMO, Schenkel EP. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. *Rev Bras Farmacogn.* 2002; 12(1):35-40.
- Soares FC, Futuro D, Castilho SR. Uso racional das plantas medicinais. *Informativo Ceatrim* 2003; outubro.
- Sonaglio D, Petrovick PR, Bassani VL. Padronização de extratos vegetais: extrato hidroalcoólico de *Achyrocline satureoides* (LAM.) DC., compositae (Marcela): comparação entre cromatografia líquida de alta eficiência e cromatografia em papel/ultravioleta. *Cad Farm.* 1986; 2(1):55-74.
- Sonaglio D, Ortega GG, Petrovick PR, Bassani VL. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmam G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; 2007.
- Toledo ACO, Hirata LL, Buffon MCM, Miguel MD, Miguel OG. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Rev Lecta, Bragança Paulista* 2003; 21(1/2):7-13.
- Tomazzoni MI, Negrelle RRB, Centa ML. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. *Texto & Contexto Enferm.* Florianópolis 2006; 15(1):115-21.
- Trovo MM, Silva MJP, Leão ER. Terapias alternativas/complementares no ensino público e privado: análise do conhecimento dos acadêmicos de enfermagem. *Rev Latino - Am Enfermagem* 2003; 11(4):483-9.
- Zaroni M, Pantarolo R, Abrahão WSM, Fávero MLD, Correa Júnior C, Stremel DP. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. *Rev Bras Farmacogn.* 2004; 14(1):29-39.
- Yunes RA, Pedrosa RC, Fechine Filho V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria e fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Quím Nova* 2001; 24(1):147-52.