

Sara Brandão Fernandes de Sousa

**O Controlo de qualidade das plantas medicinais e a segurança dos doentes
na fitoterapia**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 29 de Outubro de 2014

Sara Brandão Fernandes de Sousa

O Controlo de qualidade das plantas medicinais e a segurança dos doentes na
fitoterapia

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 29 de Outubro de 2014

Sara Brandão Fernandes de Sousa

O Controlo de qualidade das plantas medicinais e a segurança dos doentes na
fitoterapia

Trabalho apresentado à Universidade

Fernando Pessoa como parte dos requisitos

para obtenção do grau de

mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento significativo do interesse pelas plantas medicinais, habitualmente associadas ao seu efeito terapêutico, muitas das vezes visto como um recurso natural e seguro. Contudo, têm sido reportados efeitos adversos e interacções associados a esta toma. Estudos demonstram uma variedade de razões para tais problemas, sendo que uma das principais causas dos efeitos adversos relatados está directamente relacionada com a má qualidade dos produtos, nomeadamente das matérias-primas usadas. No que concerne às interacções associadas à administração concomitante de preparações à base de plantas com medicamentos, são cada vez mais frequentes, podendo desencadear complicações graves. Estas poderiam, por vezes, ser prevenidas pela sua descrição nas rotulagens ou pela partilha desta informação com os profissionais de saúde e consumidores.

Palavras-chave: plantas medicinais; controlo de qualidade; terapêutica; fitoterapia; segurança.

Abstract

In recent years there has been a significant increase on the interest for herbal products, which are generally associated with a safe and harmless therapeutic. However, some adverse effects and drug interactions have been reported. Some studies demonstrate a variety of reasons for such problems, but the major cause of the reported adverse effects is directly related to the poor quality of products, including raw materials used. Regarding to the interactions when herbal medicines and drugs are administrated concomitantly, the studies show that these interactions are common and can trigger serious complications, which could sometimes be prevented by its description on labels or by sharing this information with health professionals and consumers.

Keywords: medicinal plants; quality control; therapeutic; phytotherapy; safety.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Cristina Abreu, pela preocupação, incentivo, dedicação e apoio demonstrados e disponibilizados durante o ano lectivo.

Aos meus colegas de curso pela força e entreaajuda vivenciadas ao longo do difícil trajecto percorrido.

À minha família, especialmente aos meus pais e ao meu namorado, pela paciência que tiveram e apoio incondicional que me deram nos momentos mais difíceis.

A todas as outras pessoas, restantes professores e amigos, colegas de trabalho e entidade patronal que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso da minha vida académica.

Índice

I. Introdução.....	11
II. Terapêuticas não convencionais.....	12
III. Legislação.....	12
1. Em Portugal.....	12
2. Na Europa.....	14
i. EMEA.....	14
ii. ESCOP.....	15
iii. OMS.....	15
iv. HMPWG.....	16
IV. Plantas Mediciniais e Fitoterapia.....	16
1. Cultivo das plantas medicinais.....	18
i. Clima.....	20
ii. Solo.....	20
iii. Rega.....	21
iv. Manutenção e Protecção.....	21
v. O processo de cultivo.....	22
2. Colheita.....	22
i. Mão-de-obra.....	23
ii. O processo de colheita.....	24
3. Preparação da planta medicinal.....	25
i. Processamento da matéria-prima.....	25
ii. Secagem.....	26
iii. Embalamento.....	28
iv. Rotulagem.....	28
v. Armazenamento.....	29
V. Controlo de qualidade.....	30
1. A importância do controlo de qualidade.....	34
2. Ensaio pré-clínicos referentes aos medicamentos à base de plantas.....	35

3.	Ensaio clínico referente aos medicamentos à base de plantas	37
4.	Farmacovigilância	39
VI.	A segurança do doente na Fitoterapia	40
1.	Regulamentação.....	42
2.	Conhecimento	43
3.	Os Doentes.....	43
4.	A segurança do doente na toma de suplementos alimentares.....	44
VII.	Conclusão.....	46
VIII.	Referências Bibliográficas	48

Índice de Tabelas

Tabela 1. Relação entre os ensaios de qualidade usados e os seus objectivos (adaptado de WHO, 2011).....	31
---	----

Lista de Acrónimos e abreviaturas

AHP	American Herbal Pharmacopoeia
AHPA	American Herbal Products Association
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
EMEA	European Medicines Agency
ESCOF	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
GPP	Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas
HMPWG	Herbal Medical Products Working Group
HPMC	Committee on Herbal Medical Products
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IUCN	The World Conservation Union
OMS	Organização Mundial de Saúde
WHO	World Health Organization
WWF	World Wide Fund for Nature

I. Introdução

O homem sempre recorreu ao uso de produtos naturais, em particular de plantas medicinais como forma de tratamento das suas doenças e, ainda hoje, a utilização de medicamentos à base de plantas é de grande importância em muitas regiões do mundo. É de salientar o importante uso das plantas na terapêutica nos países em desenvolvimento, onde a população devido, não só ao elevado preço dos medicamentos, mas à sua ligação a costumes ancestrais, continua a usá-las como principal medicamento (Calixto, 2000; Mahady, 2001; Wargovich *et al.*, 2001).

Este facto tem impulsionado a Organização Mundial de Saúde (OMS) a conduzir reuniões internacionais e a propor directivas no sentido de que esse tipo de medicamento tenha maior qualidade, segurança e eficácia.

O estudo exaustivo dos seus metabolismos secundários da actividade farmacológica desses constituintes das plantas de uso em medicina tradicional, tem vindo a colaborar para o aumento do arsenal terapêutico (Butterweck e Nahrstedt, 2012; Calixto, 2000; Kraft e Hobbs, 2004).

A Fitoterapia baseia-se no recurso a substâncias activas oriundas de plantas medicinais, sendo que os preparados obtidos podem ser elaborados com plantas inteiras ou apenas partes das mesmas (Kraft e Hobbs, 2004).

O objetivo desta dissertação é compilar informação de uma forma simples e organizada relativamente ao controlo de qualidade em plantas medicinais e estudar a segurança dos consumidores quando estes recorrem à fitoterapia.

II. Terapêuticas não convencionais

Nas últimas décadas, as terapias não convencionais parecem estar a readquirir um papel de grande importância no panorama dos tratamentos de saúde na sociedade ocidental (Astin, 1998; WHO, 2013).

Segundo a OMS, medicina alternativa define-se como um conjunto de práticas de saúde que não se incluem na medicina convencional em vigor no país, não estando, por isso, totalmente integrado no sistema de saúde dominante. Pode contudo ser usado como complemento à dita medicina convencional, sendo um importante auxílio na prevenção ou terapêutica de muitas doenças (WHO, 2013).

Também em Portugal se tem observado um aumento significativo na procura destas terapias, o que conduziu ao Estado português à elaboração de uma lei que regulamenta esta actividade. De acordo com o decreto-lei nº 45/2003, de 22 de Agosto, onde foi feito um enquadramento base sobre as terapêuticas não convencionais as quais foram reconhecidas como as praticadas pela acupunctura, homeopatia, osteopatia, naturopatia, fitoterapia e quiropráxia (Ministério da Saúde, 2003).

III. Legislação

O recurso às plantas para o tratamento de doenças começou de forma empírica, contudo, hoje em dia para além de plantas, muitos outros produtos naturais são estudados, originando assim o aumento da investigação e seu contributo para o incremento do número de publicações científicas que sustentam o uso tradicional de medicamentos obtidos à base de produtos naturais. Da mesma forma também se dá a identificação de numerosos compostos com actividade farmacológica, passíveis de serem usados na medicina tradicional. Contudo, nenhum destes elementos estão isentos do cumprimento de normas e de garantias sanitárias (Packer e Cadenas, 2011; WHO, 2000).

1. Em Portugal

Em Portugal o surgimento do Decreto-lei nº 176/ 2006 de 30 de Agosto conduziu à alteração do regime jurídico dos medicamentos de uso humano,

nomeadamente nas áreas do fabrico, controlo da qualidade, segurança e eficácia, introdução no mercado e comercialização dos medicamentos para uso humano (Ministério da Saúde, 2006).

O decreto-lei referido permitiu levar a cabo uma revisão da legislação em vigor, reunindo num único documento toda a legislação que se encontrava dispersa. De igual forma, adaptou a legislação nacional às directivas oriundas da União Europeia (Ministério da Saúde, 2006).

O documento mencionado salienta, ainda, no artigo 1º, a regulamentação dos medicamentos para uso humano, onde se incluem, os medicamentos homeopáticos, radiofarmacêuticos, bem como os medicamentos tradicionais à base de plantas. É ainda importante salientar que, a nível europeu, já havia sido aprovada a Directiva nº 2004/24/CE, de 31 de Março de 2004 que alterou a Directiva nº 2001/83/CE, que tem como propósito unificar o estatuto jurídico das preparações elaborados com plantas medicinais nos estados-membros da União Europeia (Ministério da Saúde, 2006; Parlamento Europeu e do Conselho, 2004a).

De realçar a secção VI do mesmo documento que é dedicada, apenas, aos medicamentos tradicionais à base de plantas, no qual se estabelecem os procedimentos necessários para o registo de utilização tradicional, onde estão incluídos dados como sendo, de uma forma generalizada, a identificação do fabricante; indicações terapêuticas; contra-indicações, bem como reacções adversas; posologia, modo e via de administração, tal como apresentação e prazo de validade; descrição do sistema de farmacovigilância, do método de fabrico e dos métodos de controlo empregues pelo fabricante; resultados dos ensaios farmacêuticos; revisão bibliográfica dos dados de segurança, juntamente com um relatório pericial. A rotulagem e o folheto informativo são, de igual forma, elementos incluídos no decreto supracitado, tal como a publicidade a este tipo de medicamentos (Ministério da Saúde, 2006).

Em Portugal, actualmente, a autoridade nacional do medicamento de uso humano, INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) inclui os medicamentos à base de plantas e medicamentos homeopáticos bem como produtos cosméticos, de higiene corporal, dispositivos médicos e outro tipo de produtos. Das funções que exerce, é de destacar, a regulamentação, supervisão e fiscalização

levada a cabo no sector, garantindo-se, desta forma, a sua qualidade, segurança e eficácia. É, igualmente, assegurada a autorização de comercialização de especialidades farmacêuticas garantindo o acesso a medicamentos que se caracterizem como efectivos e seguros (Infarmed, 2013a,b).

2. Na Europa

A legislação que rege a distribuição de medicamentos a nível europeu encontra-se em pleno processo de harmonização, já que vão sendo promulgadas novas directivas a serem implantadas em todos os estados-membros (Parlamento Europeu e do Conselho, 2004b).

A primeira directiva, Directiva 65/65/CEE do Conselho, datada de 26 de Janeiro de 1965 é respeitante à aproximação de parâmetros legislativos, regulamentares e administrativos no que concerne às especialidades farmacêuticas. Anos mais tarde foi promulgada a directiva europeia 75/318/CEE, segundo a qual se deviam harmonizar normas e protocolos analíticos, toxico-farmacológicos e clínicos no que concerne aos ensaios de especialidades farmacêuticas. Hoje em dia estas e outras normas directivas estão agora integradas numa nova directiva geral, ou seja, a directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, datada de 31 de Março de 2004 que estabelece, actualmente, um código a nível comunitário relativo aos medicamentos de uso humano (Council of the European Economic Community, 1965, 1975; Parlamento Europeu e do Conselho, 2001, 2004b).

Já a directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Directiva 2001/83/CE (Ministério da Saúde, 2006; Parlamento europeu e do conselho, 2004a).

i. EMEA

A autoridade competente para a autorização de medicamentos na Europa é a Agência Europeia de Medicamentos ou EMEA (European Medicines Agency), sediada em Londres. A sua criação em 1995 contribuiu de forma decisiva para a harmonização do Direito europeu sobre o medicamento. De igual forma, assessoria os estados-membro em questões de qualidade, segurança e eficácia relativas, também aos medicamentos.

Apoia, igualmente, a indústria farmacêutica em questão de investigação e participa activamente nos esforços para harmonizar os requisitos de autorização no âmbito internacional (Mossialos, Mrazek e Walley, 2004).

ii. ESCOP

A ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), foi criada com o intuito de estabelecer critérios de avaliação para os medicamentos de origem vegetal a nível europeu (Barrett, 2004; Kraft e Hobbs, 2004).

Reunindo várias associações de Fitoterapia Europeias, a ESCOP publicou um vasto número de monografias de fármacos de origem vegetal, organizando, também, reuniões com a finalidade de melhorar o conhecimento científico dos produtos naturais usados em Fitoterapia (Barrett, 2004; Kraft e Hobbs, 2004).

iii. OMS

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem uma longa tradição no apoio do uso adequado das plantas medicinais nos sistemas de saúde, quer dos países desenvolvidos quer dos países em desenvolvimento e, nesse sentido, publica monografias acerca de plantas medicinais a nível mundial (Barrett, 2004; WHO, 2004).

Em finais da década de 80 a OMS desenvolveu um conjunto de directrizes para a avaliação dos medicamentos vegetais, sendo que tais directrizes poderiam servir de suporte aos países que desejavam criar um marco jurídico para estes produtos. Contudo, deveriam ser sempre consideradas as tradições médicas, históricas e etnológicas do país (Barrett, 2004; WHO, 1999, 2004).

Em 1995 foi criado um projecto para levar a cabo monografias de alcance mundial, onde são descritos os requisitos sobre qualidade, eficácia e segurança das plantas curativas que são utilizadas em todo o mundo. Tais critérios são muito úteis sobretudo em países que carecem de normas de avaliação relativos a este tipo de plantas. Sendo, contudo, de realçar que tais informações são de grande relevância aquando do estudo das plantas curativas usadas na medicina tradicional e adquire, de igual forma, a categoria de recomendação oficial como referente pragmático na tomada de decisões a esse respeito (WHO, 1999, 2000, 2004).

No ano 2000 foram publicadas, pela OMS, directrizes gerais sobre o procedimento metódico de investigação da medicina tradicional, onde se incluem directrizes sobre qualidade, segurança e eficácia. Um requisito importante destas investigações caracteriza-se por ser a descrição exacta de cada tipo de planta, já que sem este elemento não é possível obter resultados reprodutíveis (Barrett, 2004; WHO, 1999, 2000, 2004).

iv. HMPWG

HMPWG (Herbal Medical Products Working Group) surgiu em 1997 e caracteriza-se como sendo um grupo de peritos que trabalha sob os auspícios da EMEA e da Comissão Europeia, dirigindo os seus trabalhos para os medicamentos de origem vegetal (EMEA, 1998, 2001, 2014a).

Apresenta como propósitos: a depreensão da experiência dos estados membros acerca dos medicamentos à base de plantas; facultar aos requerentes e às autoridades competentes suporte de registos; estabelecimento de orientações sobre os critérios de avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos à base de plantas; rever a legislação existente considerando as particularidades dos medicamentos à base de plantas (EMEA, 1998, 2001, 2014a).

De salientar que em Setembro de 2004 HMPWG foi substituído pelo HPMC (Committee on Herbal Medical Products) que por seu turno foi constituído parte da EMEA. HPMC foi criado em consonância com o Regulamento (CE) nº 726/2004 bem como com a Directiva 2004/24/CE e apresenta como objectivos: a harmonização dos procedimentos e disposições relativas aos medicamentos à base de plantas estabelecidas nos países membros da União Europeia, bem como a contribuição para a inclusão destes produtos no mercado legislativo europeu. Uma outra finalidade caracteriza-se pela elaboração de uma lista comunitária de substâncias derivadas de plantas, preparados e combinações, bem como o estabelecimento das correspondentes monografias comunitárias (EMEA, 2014b,c).

IV. Plantas Medicinais e Fitoterapia

Desde sempre as plantas têm sido usadas para fins medicinais, mas de igual forma como alimentos, bebidas, vestuário, entre outras utilizações. Foi a necessidade e a

exploração de produtos à base de plantas que têm conduzido e moldado sociedades e culturas (Packer e Cadenas, 2011).

Como já foi referido, o recurso à natureza para fins terapêuticos é tão antigo quanto a civilização humana e, de uma forma geral, considera-se como planta medicinal qualquer planta usada para fins medicinais, tendo-lhe sido reconhecido, ao longo dos tempos, pelo seu uso por parte do homem, um efeito benéfico para a saúde. É, igualmente, de salientar que a sua utilização pode auxiliar nos cuidados básicos de saúde, já que é um excelente complemento terapêutico, sendo compatível com a medicina clássica (Ebadi, 2007; Kraft e Hobbs, 2004).

As plantas caracterizam-se como medicinais pelo facto de possuírem elementos químicos farmacologicamente activos, em quantidades variáveis, que contribuem para a sua utilização na terapêutica, quer de uma forma directa, quer indirectamente, contribuindo para o tratamento ou prevenção de uma determinada patologia (Ebadi, 2007; Packer e Cadenas, 2011).

As plantas medicinais têm função de destaque em vários sistemas terapêuticos nomeadamente na fitoterapia (Ebadi, 2007; Packer e Cadenas, 2011).

A fitoterapia baseia-se na utilização de agentes activos provenientes de plantas, ou seja, este tipo de terapêutica caracteriza-se como sendo o tratamento por meio de plantas medicinais por forma a prevenir ou curar doenças (Ebadi, 2007; Packer e Cadenas, 2011).

Durante muitos anos foi dada primazia às plantas espontâneas, por se encontrarem mais disponíveis do que as plantas de cultivo, ambas usadas na medicina tradicional. No entanto, hoje em dia a colheita de plantas espontâneas é uma prática quase extinta (Cunha, Silva e Roque, 2012; WHO, 2003).

A utilização das plantas na terapêutica continua a ser, em todo o mundo, um importante meio de prevenção às doenças e, desta forma, a problemática da qualidade é cada vez mais considerada pelas implicações que a sua falha pode acarretar ao consumidor. Este facto tem levado a OMS a promover reuniões internacionais e a propor directivas no sentido de que os medicamentos à base de plantas tenham maior qualidade, segurança e eficácia (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2000, 2003).

Ao contrário do que se verifica para os produtos farmacêuticos convencionais, produzidos a partir de materiais sintéticos, com recurso a técnicas de fabrico e procedimentos reprodutíveis, os medicamentos à base de plantas são preparados a partir de plantas de cultura. Devido à complexidade associada ao processo de cultivo, nomeadamente ao risco de contaminação, ou até mesmo de uma reduzida obtenção de substâncias activas, o processo de produção e o processamento tem influência directa na qualidade do produto final. Desta forma, o recurso a boas práticas de fabrico é essencial para a garantia de qualidade (WHO, 2007a).

De uma forma geral, as directrizes da OMS acerca das boas práticas agrícolas são destinadas a fornecer uma orientação técnica para a obtenção de plantas medicinais de boa qualidade para que assim ocorra a produção sustentável de produtos à base de plantas. Os principais objectivos das referidas directrizes são: contribuir para a garantia de qualidade das fontes usadas para a obtenção de medicamentos à base de plantas com maior qualidade, segurança e eficácia; contribuir para a execução de directrizes e monografias de plantas medicinais, bem como de procedimentos padronizados; incentivar o cultivo sustentável de plantas medicinais de boa qualidade, por forma a respeitar a conservação das plantas medicinais, bem como o ambiente em geral (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

De salientar que tais linhas orientadoras são destinadas a servir como fonte de referência a investigadores, prestadores de cuidados de saúde, produtores, comerciantes e autoridades de saúde (WHO, 2000).

1. Cultivo das plantas medicinais

Nos nossos dias, o cultivo de plantas medicinais apresenta-se como um procedimento mais seguro e mais vantajoso do que a colheita das plantas espontâneas, não se deteriorando as populações selvagens nem os seus habitats que por vezes se encontram em declínio. Assim, o cultivo caracteriza-se como sendo a melhor forma de obtenção da matéria-prima no caso da espécie em cultivo ser rara, se encontrar ameaçada ou ser muito explorada, sendo a única forma de não comprometer a sua sobrevivência. Como já foi referido, o cultivo acarreta vantagens relativamente à colheita de plantas espontâneas, uma vez que estas plantas últimas variam na qualidade e composição de constituintes químicos, devendo-se tais aspectos, às diferenças a nível

ambiental e genético. Por outro lado, com o controlo do processo de cultivo esta variação é significativamente reduzida (WHO, 2003; WHO, IUCN e WWF, 1993).

O cultivo de plantas medicinais requer cuidados intensivos e de gestão, no que concerne às condições e duração do cultivo. Não havendo dados publicados de cultivo nem, tão pouco, documentos científicos disponíveis, os métodos tradicionais de cultivo deverão ser os adoptados, sempre que possível. Caso contrário, o desenvolvimento do método apropriado deverá ser levado a cabo através de pesquisa (WHO, 2003).

Por forma a assegurar não só a qualidade, mas também a segurança e eficácia de produtos farmacêuticos de origem biológica, como é o caso dos medicamentos à base de plantas, é essencial que a sua produção seja claramente definida (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2007a).

As espécies ou variedade botânica, como fonte do medicamento à base de plantas, deverá estar incluída na Farmacopeia Nacional em uso ou em outro documento recomendado pela autoridade nacional referente ao país que se caracteriza por ser o utilizador final. Atentar que na ausência de tais documentos de origem nacional, deverá ser considerada a Farmacopeia ou outros documentos com relevância a nível mundial. Devem ser tidos em consideração para cada espécie a cultivar parâmetros relativos ao clima, solo, rega, colheita, bem como controlo de agentes infestantes, insectos e doenças (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003, 2007a; WHO, IUCN e WWF, 1993).

Produtos oriundos de plantas medicinais derivados de uma mesma espécie podem apresentar claras diferenças na qualidade do produto quando cultivadas em locais diferentes. Tal facto é devido à influência de factores como solo, clima, entre outros. O local de cultivo deve ser, igualmente, avaliado quanto às culturas anteriores, bem como qualquer tipo de produtos aplicados sobre a plantação. Atentar que o risco de contaminação, como consequência da poluição oriunda do solo, ar ou da água desencadeada por produtos químicos perigosos devem ser evitados (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003, 2007a).

O cultivo de plantas medicinais pode perturbar o equilíbrio ecológico, nomeadamente a diversidade genética da fauna e flora dos habitats envolventes. Deve-se considerar que a qualidade e o desenvolvimento das plantas medicinais podem ser

perturbados por outras plantas, organismos vivos ou até pela actividade humana. A introdução de uma espécie distinta pode acarretar um impacto negativo sobre o equilíbrio biológico e ecológico da região, devendo, este último, ser monitorizado (WHO, 2003, 2007a).

Em suma, as práticas de cultivo devem assegurar a sobrevivência, a longo prazo, das espécies bem como os respectivos habitats, sendo da responsabilidade do governo ou da autoridade ambiental, garantir que as partes interessadas pelas espécies em cultivo não as coloquem em perigo (WHO, IUCN e WWF, 1993).

i. Clima

Na cultura das plantas medicinais é importante considerar a influência do clima, nomeadamente, a exposição solar *versus* tempo, pluviosidade, temperatura do solo, entre outras, uma vez que estes factores poderão influenciar as características físicas, químicas e biológicas das plantas medicinais em cultivo. Desta forma o conhecimento prévio da duração da luz solar, precipitação média, temperatura média, variação entre a temperatura diurna e nocturna, é de grande importância, já que influencia a actividade bioquímica e fisiológica da planta (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

ii. Solo

As características edáficas como o pH e características do solo, teor em matéria orgânica e nutrientes, devem ser consideradas uma vez que tal irá garantir uma melhoria da qualidade, bem como do desenvolvimento da planta (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

O recurso a fertilizantes é, usualmente, imprescindível quando o pretendido é obter grandes rendimentos com a produção de plantas medicinais. Desta forma, com recurso a técnicas de controlo de resíduos de pesticidas, herbicidas ou de outras substâncias orgânicas usadas nos processos de produção, é possível garantir com os respectivos limites tolerados presentes na Farmacopeia. Atentar que na suspeita da presença de pesticidas que não se encontrem presentes na Farmacopeia, os limites a considerar devem cumprir com o presente nas directivas da União Europeia, nomeadamente nas directivas 76/895 e 90/642 e subsequentes actualizações (Cunha, 2010; Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

O cultivo com recurso a adubação orgânica, nomeadamente, a excrementos humanos não deve ser levado a cabo, devido à possível contaminação com agentes infecciosos ou parasitas. O estrume animal deverá, para tal, ser sujeito a compostagem por forma a cumprir as normas sanitárias. Assim, o recurso a este tipo de adubação orgânica deverá ser reportado, podendo, contudo, serem usados fertilizantes químicos que tenham sido aprovados nos países de cultivo e utilização das plantas medicinais (Cunha, 2010; WHO, 2003).

Atentar, contudo, que todos os fertilizantes devem ser usados com parcimónia, de acordo com as necessidades das espécies das plantas medicinais em cultivo e, especificamente, com a capacidade de suporte do solo. O seu uso deverá ser de forma a minimizar o processo de lixiviação (Cunha, 2010; WHO, 2003).

iii. Rega

A rega deve ser controlada e deve considerar as necessidades da espécie em cultivo durante as diferentes etapas do seu processo de desenvolvimento, garantindo-se, assim, a quantidade de água suficiente. Atentar que a água a ser utilizada deverá cumprir com as normas de qualidade (Cunha, 2010; WHO, 2003).

iv. Manutenção e Protecção

Devem ser consideradas as características referentes ao crescimento e ao desenvolvimento da planta, bem como a parte da planta destinada a uso medicinal, por forma a orientar o cultivo da planta medicinal. Assim, para controlar o crescimento e desenvolvimento das plantas medicinais são tomadas medidas como, por exemplo, a cobertura do plantio, poda, entre outras (Cunha, 2010; WHO, 2003).

O recurso a agroquímicos, que protejam ou que promovam o crescimento das plantas medicinais, deve ser minimizado sendo, apenas, usados na ausência de quaisquer alternativas. Desta forma, o recurso a pesticidas ou herbicidas deverá ocorrer quando indispensável, desde que os compostos aplicados tenham sido aprovados, recorrendo-se à quantidade mínima eficaz e respeitando a rotulagem do produto, bem como os requisitos regulamentares aplicáveis ao produtor e ao país referente ao utilizador final (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

A aplicação de pesticidas ou herbicidas é levada a cabo por indivíduos qualificados, com recurso a equipamento adequado, devendo existir registos referentes a todas as aplicações. Os limites máximos de resíduos de pesticidas e herbicidas devem ser cumpridos, pois caso não sejam tomadas as medidas adequadas, poderão conduzir à produção de plantas com contaminantes, podendo desencadear efeitos tóxicos a curto ou longo período de tempo. Actualmente, existem estudos que comprovem o interesse deste controlo (Cunha *et al.*, 2010; WHO, 2003).

v. O processo de cultivo

O cultivo da planta medicinal deve ser planeado considerando a época da colheita da espécie, para garantir a qualidade da matéria-prima e, conseqüentemente, do produto final (EMEA, 2006a; WHO, 2003).

Como já foi referido anteriormente, a concentração das substâncias activas varia de acordo com a fase de crescimento e desenvolvimento da planta, sendo a melhor época de colheita determinada de acordo com a quantidade e qualidade das substâncias activas, ao invés de se considerar a expansão da cultura (WHO, 2003, 2007a).

De igual forma deverão ser utilizados métodos que não danifiquem a cultura. Por exemplo, quando se pretende colher raízes, deverão ser seleccionadas as raízes laterais e não as centrais. Mas quando o pretendido é obter a casca da árvore, esta não deverá ser totalmente removida, optando-se por recolher faixas longitudinais (WHO, 2003).

O cultivo não deve ocorrer em regiões onde haja altos níveis de pesticidas ou quaisquer outros possíveis contaminantes, como é o caso de estradas, depósitos de lixo, instalações industriais. De salientar, ainda, que o cultivo não deverá ocorrer perto que regiões de passagem, por forma a minimizar a contaminação microbiana a partir de resíduos animais e outros (Cunha *et al.*, 2010; WHO, 2003).

2. Colheita

O cultivo das plantas medicinais deve ser planeado de acordo com a época da colheita da espécie em questão, considerando que o momento da recolha tem grande importância. Este facto deve-se a que quantidade e o tipo de constituintes variam ao longo do ano. É igualmente importante que as plantas se encontrem numa determinada

fase de crescimento, por forma a que os princípios activos se encontrem na quantidade adequada, cumprindo a eficácia estipulada pelo produtor. Desta forma, deverá existir um plano onde se encontrem descritas as práticas de colheita adequadas quer para as plantas medicinais, quer para a parte da planta utilizada (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

Em suma, antes da colheita se realizar é essencial determinar quer a distribuição geográfica, quer a densidade populacional das espécies de plantas medicinais em cultivo. Também deve ser obtida informação referente à espécie em cultivo, como taxonomia, distribuição, diversidade genética, fenologia. De igual forma os dados referentes às condições ambientais, onde se encontra incluída informação acerca da topografia, geologia, solo, clima, bem como da vegetação presente no local de cultivo, deve ser incluída no plano de colheita (Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

Atentar que em alguns países torna-se necessária a existência de uma licença de colheita, bem como de outros documentos provenientes de autoridades governamentais e dos proprietários antes da colheita em terreno bravio (WHO, 2003).

De salientar que o impacto social nas comunidades locais deverá ser contemplado, assim como o impacto ecológico associado com as práticas de colheita (Cunha, 2010; WHO, 2003).

i. Mão-de-obra

A instituição e manutenção de um processo caracterizado pela garantia de qualidade, permitindo o fabrico e controlo de medicamentos à base de plantas encontra-se dependente da mão-de-obra. Perante tal facto, é crucial a existência de indivíduos qualificados por forma a cumprir com as tarefas instituídas e que são da responsabilidade do produtor (EMEA, 2006a; WHO, 2007b).

Cabe, assim, ao produtor ter um número adequado de pessoal com qualificações necessárias, bem como com experiência prática. Esta mão-de-obra deverá ser treinada periodicamente e familiarizada com as técnicas de colheita, transporte e manuseio quer dos equipamentos a usar, quer das plantas medicinais em cultivo. As responsabilidades das partes intervenientes no processo devem encontrar-se documentadas, motivando-se a mão-de-obra para a criação e manutenção de padrões de alta qualidade. Considerar,

ainda, que a cultura das plantas medicinais impõe técnicas especializadas, para que a planta se adapte às novas condições edáficas e climatéricas. Embora os países desenvolvidos tecnologicamente tenham capacidade de mecanizar o processo de cultura, tal acarreta desvantagens, nomeadamente, a existência de salários elevados conduzem à obtenção de plantas medicinais em zonas capazes de os colocar a menor custo, mas nem sempre com a qualidade mais desejada (Cunha, 2010; WHO, 2003, 2007b).

As normas de higiene devem também ser cumpridas, já que toda a equipa foi treinada a esse nível, por forma a que sejam observados altos níveis de higiene em todos os envolvidos no processo de fabrico (WHO, 2003, 2007b).

Atentar, ainda, que deverão ser tomadas medidas de modo a evitar que pessoas não autorizadas entrem nas zonas de produção, armazenamento ou de controlo de qualidade. De igual modo, tais áreas não deverão ser usadas como passagem para trabalhadores que não laborem no sector (WHO, 2003, 2007b).

ii. O processo de colheita

Durante a colheita devem ser feitos esforços na tentativa de rejeitar as fracções da planta que não se considerem necessárias, que se encontrem em decomposição, ou com matéria estranha. Caso mais do que uma fracção da planta medicinal tenha de ser colhida, tal deverá ocorrer isoladamente, sendo o transporte feito em recipientes separados (AHPA e AHP, 2006; EMEA, 2006a; WHO, 2003).

De uma forma geral, após a colheita, as plantas medicinais não devem contactar com o solo directamente. O processo de colheita deve, portanto, ocorrer nas melhores condições, impedindo o contacto com qualquer tipo de humidade, pois tal poderá causar modificações na matéria-prima. A contaminação cruzada deverá ser, igualmente, evitada, pelo que todo o material que possa contactar com as plantas medicinais deve ser mantido limpo, livre de quaisquer contaminantes (EMEA, 2006a; WHO, 2003).

Após recolha, as plantas medicinais deverão ser dispostas em recipientes limpos, livres de materiais estranhos, incluindo restos de plantas associados a colheitas anteriores. Assim, a matéria-prima deverá ser, à posteriori, sujeita a um processamento onde deverá ocorrer a eliminação de materiais indesejáveis e contaminantes, lavagem por forma a remover o excesso de solo, triagem e corte. O resultado deste procedimento

deverá ser protegido de insectos, roedores, pássaros, pragas, gado ou animais domésticos (AHPA e AHP, 2006; EMEA, 2006a; WHO, 2003).

3. Preparação da planta medicinal

Após a colheita da planta medicinal, se esta não for utilizada de imediato, deve manter-se em condições tais que não se alterem os seus constituintes, já que quaisquer alterações que ocorram, acarretarão considerável impacto na qualidade final do produto. Assim, deverão ser tomadas medidas, após a colheita, evitando-se a degradação da matéria-prima fresca que, devido ao elevado teor de humidade, se torna mais vulnerável à proliferação microbiana, hidrólise de compostos bioactivos e processos fermentativos (AHPA e AHP, 2006; Cunha, 2010).

Assim, de modo a preservar a qualidade da planta medicinal desde o momento de cultivo até à obtenção do produto final, devem ser levadas a cabo, quando necessário, etapas como lavagem, corte, secagem, embalagem, armazenamento, entre outras. Tais procedimentos deverão ocorrer o mais rapidamente possível após colheita, seguindo o regulamento regional ou nacional (AHPA e AHP, 2006; EMEA, 2006a).

i. Processamento da matéria-prima

Este procedimento inclui a análise, lavagem e corte da matéria-prima antes de qualquer outro tipo de acção (AHPA e AHP, 2006; EMEA, 2006a).

Na chegada às instalações de processamento, local onde deverá ser levada a cabo a análise da matéria-prima, as plantas deverão ser protegidas da exposição solar (havendo tal contacto, excepcionalmente, na presença de alguma necessidade específica), chuva ou qualquer tipo de contacto com insectos. A matéria-prima deverá ser examinada, desde logo, devendo verificar-se a existência de corpos estranhos, ou de algum tipo de contaminação visível. Deve ser ainda feita uma avaliação organoléptica, verificando-se a aparência, tamanho, cor, odor (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

Atentar que caso se pretenda usar a planta medicinal no seu estado fresco, esta deverá ser colhida e entregue o mais rapidamente possível à unidade de processamento, por forma a minimizar a fermentação microbiana e degradação por acção do calor. Após análise, esta matéria-prima deverá ser refrigerada ou ser sujeita a medidas de

conservação adequadas, como é o caso dos métodos enzimáticos, sendo transportada o mais rápido possível para o destinatário final. De realçar, ainda, que o uso de conservantes deverá ser minimizado, contudo, caso tal aconteça, deverá ser documentado, devendo respeitar os requisitos regulamentares regionais e nacionais, tanto do país de origem como do país referente ao utilizador final (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

Muitas das plantas medicinais colhidas necessitam de ser lavadas após colheita, como é o caso das raízes, por forma a remover a sujidade ou qualquer corpo estranho que possa ter sido, inadvertidamente, misturado com a colheita. De realçar, apenas, que tal procedimento deve ser levado a cabo com água potável, bem como em instalações adequadas para o fim, por forma a evitar possíveis fontes de acumulação de lamas ou qualquer outra fonte de contaminação (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

Como referido, o processo de corte deverá ser levado a cabo antes da secagem. Quando a matéria-prima são raízes, estas deveram ser cortadas e divididas de acordo com as especificações, permitindo, assim, que o produto seque rapidamente (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

ii. Secagem

Este procedimento tem como finalidade reduzir a acção das enzimas, através de um processo de eliminação da maior parte da água, permitindo a conservação da matéria-prima por um maior período de tempo, afectando, assim, a qualidade do produto comercializado. De realçar que a secagem insuficiente pode conduzir ao crescimento bacteriano ou fúngico. Por outro lado, quer na secagem insuficiente, quer na excessiva, poderá ocorrer degradação da substância activa da planta (AHPA e AHP, 2006; Cunha *et al.*, 2010; WHO, 2003).

O processo de secagem pode ser levado a cabo de inúmeras formas, designadamente, ao ar livre, num local bem ventilado, mas protegido do contacto directo com a luz solar; em estufas e túneis, por processo contínuo, com ar quente; pela acção da luz solar, se for apropriado; em estufa sob vazio; por acção indirecta do fogo; recorrendo à liofilização; utilizando micro-ondas; ou dispositivos de infravermelho. Em qualquer das situações a temperatura e humidade deverão ser controladas, por forma a

evitar danos nos constituintes activos. O método usado e a temperatura que se emprega para a secagem poderão desencadear um impacto considerável sobre a qualidade dos produtos resultantes deste processo. Assim, a secagem à sombra é mais benéfica quando aplicada em folhas ou flores, para minimizar a perda de coloração; de igual forma, o recurso a temperaturas mais baixas deverá ser benéfico quando aplicado a plantas medicinais contendo substâncias voláteis (AHPA e AHP, 2006; Cunha *et al.*, 2010; WHO, 2003).

Caso o método usado seja a secagem ao ar livre, a matéria-prima deverá ser espalhada em finas camadas, devendo ser mexidas frequentemente, por forma a permitir uma adequada circulação de ar. Devem ser tomadas medidas para que se dê uma secagem uniforme das plantas medicinais, evitando o desenvolvimento de fungos (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

Quando se recorre à acção indirecta do fogo, deverá ser usado gás butano, propano ou gás natural, devendo as temperaturas ser mantidas abaixo dos 60°C. Devem, ainda, ser tomadas medidas para que, caso outras fontes de ignição sejam usadas, a chama não contacte com a matéria-prima, nem não pouco o fumo resultante (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

Em qualquer uma das formas de secagem acima referidas, a duração, temperatura de secagem, humidade e quaisquer outros parâmetros relevantes devem ser determinados com base no tipo e na parte da planta em uso. De uma forma geral, a temperatura de secagem mais adequada é de 20 a 40°C para as folhas e partes aéreas floridas e de 50 a 70°C para cascas e raízes. O procedimento não deve permitir que o material vegetal resultante contenha mais de 10% de água. O teor de humidade de muitas das matérias-primas, bem como ensaios apropriados, estão contidos nas monografias presentes nas farmacopeias. De realçar, que em qualquer uma das situações, as condições de secagem deverão ser registadas, o local de secagem deverá ser bem ventilado, protegido de poeira e do ataque de insectos e outros animais, não devendo haver contacto directo da planta medicinal com o solo (AHPA e AHP, 2006; Cunha *et al.*, 2010; WHO, 2003).

iii. Embalamento

É fundamental que o processo de embalamento ocorra o mais rapidamente possível, para assim se evitar o dano do produto, mas também para proteger contra uma desnecessária exposição ao ataque de parasitas ou outras potenciais fontes de contaminação. Assim, devem ser tomadas medidas de controlo de qualidade por forma a eliminar contaminantes ou substâncias estranhas, quer antes quer durante o processo de embalamento (AHPA e AHP, 2006; EMEA, 2006a; WHO, 2003).

Os materiais usados para o procedimento em causa não deverão ser poluentes, deverão encontrar-se limpos e secos, reunindo todas as condições cumpram com os requisitos de qualidade. No processo de conservação é importante considerar o tipo de recipiente onde se encontrará o fármaco e a forma como irá estar fechado. Um recipiente de vidro é impermeável, enquanto o cartão, o papel ou até mesmo o plástico permitem que ocorram trocas gasosas entre o produto embalado e o exterior. Perante tal facto, recipientes de plástico e de cartão deverão ser evitados quando se manipulam matérias-primas voláteis, como é o caso dos óleos essenciais, optando-se por recipientes rígidos. E, de modo a garantir uma atmosfera isenta de humidade, é frequente recorrer-se ao gel de sílica, como indicador da mesma. Contudo, todos os produtos embalados deverão ser armazenados num local limpo e seco, livre de quaisquer contaminações (AHPA e AHP, 2006; Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

iv. Rotulagem

No que concerne à informação cedida ao consumidor, a bula deverá evidenciar o nome científico da planta medicinal; a fracção e forma farmacêutica da planta embalada; o local de cultura; a data e lote de produção; data de validade; o nome e informações acerca do produtor e do distribuidor da planta; a quantidade e o peso da embalagem; e, se for o caso, a identidade e quantidade de qualquer substância adicionada, à planta medicinal, como anti-aglomerantes ou agentes de escoamento. O rótulo deve, ainda, conter informações no que respeita ao controlo de qualidade durante os procedimentos e outras exigências relativas à rotulagem requeridas a nível nacional ou regional. As indicações relativas ao produto também deverão estar presentes, nomeadamente: dosagem; modo de administração; contra-indicações, precauções e principais interações; principais efeitos adversos caso existam e autorização, caso se

verifique, do seu uso durante a gravidez e lactação (AHPA e AHP, 2006; Cunha, 2010; Cunha, Roque e Gaspar, 2013; WHO, 2003).

Informações adicionais acerca dos parâmetros de produção e qualidade poderão, igualmente, ser incluídas no referido documento, onde se menciona, juntamente, o número de lote (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

Atentar, ainda, que deverão ser mantidos registos referentes ao processo de rotulagem, contendo o nome do produto, lote, local de origem, peso, número e data de atribuição. Tais dados deverão ser mantidos íntegros durante um período de três anos ou conforme exigido pelas autoridades a nível regional ou nacional (AHPA e AHP, 2006; WHO, 2003).

Outro aspecto importante diz respeito ao prazo de validade. Este parâmetro é referente à estabilidade dos constituintes activos da planta medicinal. Assim, considerando os factos que possam conduzir a alterações, é aceite que, de uma forma geral, o prazo de validade possa variar entre um ano e meio e três anos. Contudo só a determinação do teor dos constituintes activos, assegura a sua boa utilização, considerando que haja uma boa conservação da matéria-prima (Cunha *et al.*, 2010; Cunha, Roque e Gaspar, 2013).

v. Armazenamento

Caracteriza-se como sendo uma zona que permite a conservação das plantas medicinais protegendo-as contra a exposição excessiva ao ar, sol e humidade. As instalações deverão ser, desta forma, secas, bem ventiladas, contendo isolamento tal que permita o controlo da temperatura para que não ocorram bruscas flutuações da temperatura. De salientar que, para as plantas medicinais frescas, as temperaturas deverão rondar, de preferência, 2 e 8° C, enquanto as plantas congeladas deverão ser mantidas a temperaturas inferiores a -20° C (AHPA e AHP, 2006; EMEA, 2006a; WHO, 2003).

Deverão ser tomadas medidas de segurança adicionais quando as plantas medicinais a ser armazenadas são potencialmente tóxicas ou venenosas. De igual forma, o combate de pragas com recurso a químicos, somente deverá ocorrer quando for

inevitável, devendo tal acto ser praticado por pessoal treinado, sendo indispensável a sua documentação (AHPA e AHP, 2006; EMEA, 2006a; WHO, 2003).

V. Controlo de qualidade

Um dos requisitos indispensáveis para que se autorize um medicamento é demonstrar, de acordo com as disposições legais aplicáveis a sua qualidade, segurança e eficácia. Desta forma, a planta medicinal inicial não pode sofrer alterações relativamente aos seus constituintes activos no decorrer das fases dos processos supracitados, ou seja, de cultivo, colheita e preparação da planta medicinal, mantendo, assim, a qualidade almejada (Cunha, 2010; Cunha, Roque e Gaspar, 2013).

Por forma a demonstrar a qualidade devem-se fazer cumprir um conjunto exaustivo de disposições, sendo, igualmente, necessário documentar o processo, bem como os métodos de controlo de qualidade e os resultados dos testes de qualidade. Tais requisitos são estabelecidos baseando-se nas leis do medicamento de cada país. Perante tal facto, os medicamentos apenas podem alcançar o mercado, caso cumpram a regulamentação farmacêutica reconhecida, que se encontra contemplada nas respectivas farmacopeias (Cunha, 2010; Cunha, Roque e Gaspar, 2013; Infarmed, 2005).

De uma forma geral, a Farmacopeia caracteriza-se por ser um conjunto de princípios e métodos usada para garantir a qualidade dos medicamentos, para uso humano e veterinário, estabelecendo por meio das suas monografias as exigências a que devem obedecer os fármacos, matérias-primas, outras substâncias de uso farmacêutico e os métodos analíticos usados no processo de caracterização e doseamento (Cunha, 2010; Cunha, Roque e Gaspar, 2013; Infarmed, 2005).

Perante tal facto, e devido à necessidade de padronizar as matérias-primas oriundas das plantas medicinais deverão ser considerados ensaios contidos nas Farmacopeias ou, quando não são suficientes, poderão recorrer a outras publicações contendo monografias acerca da matéria vegetal em estudo (Cunha, 2010; Cunha, Roque e Gaspar, 2013; Infarmed, 2005).

Tais ensaios encontram-se resumidos na tabela seguinte (tabela 1):

Tabela 1. Relação entre os ensaios de qualidade usados e os seus objectivos (adaptado de WHO, 2011).

Ensaio usado para garantir a qualidade da matéria-prima	Objectivos dos ensaios	
Determinação das características organolépticas e físicas	Análise da cor, textura e odor da amostra e, se possível, comparar com as amostras genuínas.	
Exame macroscópico da matéria-vegetal	Determinar a presença de matéria estranha em materiais inteiros ou cortados. Este ensaio baseia-se na forma, tamanho, cor, características de superfície, textura e características da superfície do corte. Contudo, como é uma análise subjectiva, torna-se necessário comprovar os resultados obtidos com análise microscópica e, ou análises físico-químicas.	
Exame microscópico	Este ensaio é indispensável para a identificação de materiais na forma de pó. Atentar que um exame microscópico poderá não ser suficiente, nesse caso poder-se-á associar um método analítico.	
Ensaio capaz de melhor informarem acerca da qualidade da matéria-prima	Teor de elementos estranhos	A matéria-prima deverá ser totalmente isenta de sinais visíveis de contaminação por fungos ou insectos, e qualquer tipo de contaminação de origem animal, onde se incluem os excrementos. Não deverá ser notado nenhum odor anormal, descoloração ou sinais de deterioração.
	Perda de peso por secagem	Este ensaio determina a perda de água, bem como de matéria volátil. De salientar que o excesso de água na matéria-prima, pode estimular o crescimento microbiano, a proliferação de fungos e insectos e, após hidrólise, degradação. Este parâmetro é, particularmente, importante para substâncias que absorvam com facilidade humidade ou que se deterioram

		facilmente na presença de água.
Determinação da água por arrastamento	da por	Ensaio levado a cabo nos fármacos vegetais que apresentem um elevado teor em óleos essenciais.
Teor em cinzas		Este ensaio caracteriza-se por determinar o teor total de matéria resultante da combustão da planta medicinal. Neste parâmetro encontra-se incluída a “cinza fisiológica” que se caracteriza por ser o resíduo resultante da combustão do próprio tecido da planta e “cinza não-fisiológica” que é o resíduo representativo da matéria estranha aderente à superfície da planta, como areia e solo.
Teor em cinzas insolúveis em ácido clorídrico		Este ensaio obtém-se pela ebulição das cinzas totais com ácido clorídrico diluído, a matéria insolúvel resultante é incinerada. Desta forma, é possível determinar a quantidade de sílica presente, nomeadamente areia e terra silicosa.
Índice de intumescência	de	Índice usado caso as plantas medicinais apresentem propriedades de intumescência, como as gomas, ou uma quantidade apreciável de mucilagens, pectina ou hemicelulose. O índice de intumescência diz respeito ao volume, em ml, levado a cabo pela expansão de 1 g de matéria-prima, em condições definidas.
Índice de amargor		Índice usado no caso de o fármaco em questão conter constituintes amargos. Estes elementos estimulam as secreções ao nível do tracto gastrointestinal, em particular o suco gástrico.
Capacidade corante		Indicado para fármacos direccionados a dar cor a formulações farmacêuticas.
Identificação dos principais constituintes activos	dos	Ensaio levado a cabo com o intuito de identificar os principais constituintes activos ou, com recurso à cromatografia em camada fina ou à cromatografia em coluna de alta resolução, determinar o perfil representativo dos

	principais constituintes.
Doseamento dos constituintes activos	Com auxílio ao método químico ou cromatográfico apropriado, dosear os constituintes activos.
Pesquisa de contaminação microbiológica	<p>A contagem total de microrganismos aeróbios viáveis é levada a cabo recorrendo a um dos seguintes métodos: membrana de filtração, contagem em placa ou diluições sucessivas. Assim, bactérias aeróbias e fungos poderão ser determinados por este método.</p> <p>Quando os valores obtidos neste ensaio ultrapassam o nível máximo permitido, não é necessário prosseguir na determinação de organismos específicos, sendo de imediato rejeitada a matéria-prima.</p> <p>No que concerne aos testes para a detecção de microrganismos específicos, as estirpes teste alvo são, regra geral, <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>.</p>
Pesquisa de metais pesados	A espectrofotometria de absorção atómica é o recurso usado na determinação da quantidade ou concentração de metais pesados específicos.
Pesquisa de resíduos de pesticidas	<p>A cromatografia (sobretudo a gasosa e em coluna) é dos principais métodos para a determinação de resíduos de pesticidas, podendo este método ser seguido por espectrofotometria de massa.</p> <p>Atentar que mesmo após a cromatografia, as separações podem não ser totais, podendo o composto inicial ter sido metabolizado ou decomposto, sendo muitos dos produtos metabólicos ainda desconhecidos. Perante tais limitações analíticas e devido ao limitado conhecimento das interações de pesticidas com o meio ambiente, não é possível a aplicação de um conjunto integrado de métodos. Em suma, a metodologia deverá ser adaptada ao tipo de matéria-prima a ser testada.</p>

1. A importância do controlo de qualidade

O controlo de qualidade dos medicamentos é uma questão crítica e essencial a ser considerada por forma a assegurar a sua segurança e eficácia terapêutica. Perante tal facto, muito tem sido debatido se os medicamentos à base de plantas têm de obedecer às mesmas normas legislativas que os medicamentos clássicos, ou se a legislação deve ser menos exigente para as plantas já usadas ao longo dos séculos, que não tenham demonstrado toxicidade significativa. Tal questão tem-se centrado sobretudo na eficácia, visto que tal poderá ser comprovado com estudos clínicos bem orientados, permitindo, assim, garantir ao produto a verdadeira classificação de medicamento (Mukherjee, 2002; Mukherjee, Venkatesh e Ponnusankar, 2010).

Entre os utilizadores das plantas medicinais há um equívoco generalizado, conotando o conceito de natural a seguro, ou seja, há uma crença de que todos os medicamentos de origem natural são inofensivos e não assumem riscos. Contudo, algumas das plantas são inerentemente tóxicas e, além disso, como medicamentos que são, poderão ocorrer efeitos adversos, muitas vezes associados com problemas de qualidade. Assim, as principais causas de efeitos adversos estão associadas com a adulteração do produto, através da adição de produtos não declarados; uso equivocado de uma espécie vegetal; dosagem incorrecta; erros na utilização dos medicamentos à base de plantas, tanto por profissionais de saúde como por consumidores; interações com outros medicamentos ou, até mesmo, pelo uso de produtos contaminados com substância potencialmente perigosas, como é o caso de metais tóxicos, microrganismos patogénicos e resíduos agroquímicos (WHO, 1993, 2002, 2004).

O controlo de qualidade é uma parte fundamental nas boas práticas de produção, atentando na amostragem, especificações e testes, bem como com a organização e documentação, garantindo que os testes necessários são levados a cabo e que os produtos não são disponibilizados para uso ou comercialização até que se comprove a sua qualidade. O controlo de qualidade não se limita aos procedimentos laboratoriais, devendo ser abrangidas todas as decisões relacionadas com a qualidade do produto (WHO, 2007a,b).

Em suma, hoje em dia há um grande rigor quanto à qualidade da matéria-prima de origem vegetal, que se encontra salvaguardada pela legislação, tal como acontece em

relação às etapas laboratoriais de preparação da forma farmacêutica. De realçar, ainda, as exigências quanto à demonstração de eficácia dos medicamentos à base de plantas, uma vez que tem vindo a desenvolver-se a tendência para a elaboração de estudos clínicos comuns a todos os medicamentos (WHO, 1993, 1997).

A segurança é um princípio fundamental no fornecimento de medicamentos à base de plantas para cuidados de saúde, sendo igualmente um componente crítico referente ao controlo de qualidade. Desta forma, são seguidas directrizes, fornecendo uma orientação técnica e prática por forma a monitorizar a segurança dos medicamentos à base de plantas no âmbito dos sistemas de farmacovigilância (WHO, 2004).

A evolução da farmacovigilância nos últimos anos e a sua crescente importância como ciência crítica da prática clínica e ciência da saúde pública encontram-se descritos. Na verdade, os centros de farmacovigilância tornaram-se uma influência significativa sobre as autoridades reguladoras dos medicamentos, numa altura em que as preocupações relativas à segurança dos medicamentos se tornam numa preocupação cada vez maior para a saúde pública e para a prática clínica. Perante tal facto, a farmacovigilância está agora firmemente baseada em princípios científicos e é parte integrante na prática clínica efectiva (WHO, 2002, 2004).

Em suma, para todos os medicamentos são observados benefícios mas, também, potenciais riscos. Por forma a minimizar os danos é necessário que o medicamento, que se caracteriza por ser de boa qualidade, segurança e eficácia, seja utilizado de forma racional e que as expectativas e preocupações do paciente sejam consideradas quando são tomadas decisões na terapêutica (WHO, 2002, 2004).

2. Ensaio pré-clínico referentes aos medicamentos à base de plantas

Os princípios gerais dos ensaios clínicos referentes aos medicamentos à base de plantas são similares aos aplicados nos ensaios dos fármacos de origem sintética. Contudo, os ensaios clínicos dos medicamentos à base de plantas poderão ter dois objectivos, a destacar: autenticar a segurança e eficácia requerida; e, desenvolver novos medicamentos à base de plantas ou averiguar novas indicações para um medicamento já existente ou, até mesmo, alterar a dose da formulação, ou a via de administração. Em alguns casos, os ensaios poderão ser destinados a testar a actividade terapêutica de um

composto puro ou semi-puro mas derivado de um medicamento à base de plantas (WHO, 1993).

Os ensaios pré-clínicos incluem os ensaios farmacológicos, que por seu turno abrangem os ensaios farmacodinâmicos e farmacocinéticos. Já os ensaios toxicológicos de um medicamento permitem avaliar, até um certo ponto, a inocuidade relativa, a eficácia e o mecanismo de acção do medicamento no homem. De salientar que estes estudos têm imprecisões inevitáveis que deverão ser consideradas (OMS, 1975; WHO, 1993).

Os estudos farmacodinâmicos pré-clínicos são levados a cabo *in vivo*, em animais, mas também em órgãos ou tecidos isolados, sistemas enzimáticos, culturas de células, culturas bacterianas ou virais, entre outras, dependendo do tipo de medicamento em estudo, mas considerando sempre que o pretendido é obter o máximo de conhecimento acerca do mecanismo de acção (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975).

Assim, com estes estudos o objectivo é estabelecer relações dose-efeito, duração do efeito, bem como o perfil dos efeitos secundários, conhecendo-se, desta forma, o mecanismo de acção face ao efeito avaliado (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975).

No que concerne aos estudos farmacocinéticos pré-clínicos, o pretendido é avaliar o modo de absorção, de distribuição no animal em experimentação, mecanismo de metabolização, órgão implicados na excreção, entre outros. Tais dados são fundamentais para se poder estabelecer, com mais segurança, a experimentação no homem numa fase posterior, caracterizada como fase clínica. É importante realçar, ainda, que os dados obtidos deverão ser fidedignos, razão que justifica o recurso a testes clínicos realizados em diferentes espécies animais (símios, suínos, ratos, entre outros), no entanto, estes ensaios não evitam que os mesmos sejam repetidos, posteriormente, no homem (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975; WHO, 1993).

Por último, os estudos toxicológicos pré-clínicos permitem avaliar a segurança no que concerne aos efeitos tóxicos que o medicamento em causa possa apresentar quando administrado no homem. Estes ensaios podem ser divididos em três classes: estudos de toxicidade aguda, toxicidade crónica ou a longo prazo e estudos especiais (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975).

Os estudos de toxicidade aguda caracterizam-se pela administração de uma dose única ou de um pequeno número de doses durante um curto período de tempo, geralmente não superior a 24 horas. Este ensaio informa acerca: da espécie mais sensível; quais os órgãos afectados, através de um exame histopatológico; alterações hematológicas, com recurso à bioquímica plasmática e urinária; informando, ainda, acerca do risco de ocorrerem intoxicações agudas, bem como a forma de as prevenir. Atentar, ainda, que este teste é obrigatório, dando informações acerca das doses para os demais testes de toxicidade (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975; WHO, 1993).

No que concerne aos ensaios de toxicidade crónica, estes distinguem-se por se basearem na administração, em dose única ou repartida, a longo prazo (1 a 2 anos), permitindo a manifestação de efeitos tóxicos e possível acumulação do composto activo no organismo. Com os dados aqui obtidos pretende-se verificar a relação existente entre doses e efeitos tóxicos, determinando-se, assim, a maior dose que não produz efeito tóxico detectável, sendo uma importante fonte na avaliação da margem de segurança e na detecção da dose inicial a ser usada os ensaios clínicos (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975; WHO, 1993).

Por fim, no que se refere aos estudos especiais, também eles levados a cabo durante um longo período de tempo, avaliam a capacidade reprodutiva, mutagenicidade, embriofetotoxicidade e carcinogenicidade. Assim, um resultado positivo a este nível, invalida a utilização ao nível da espécie humana. De realçar, contudo, que um resultado negativo não garante inocuidade, devendo sempre haver a maior prudência (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975).

3. Ensaio clínicos referentes aos medicamentos à base de plantas

Em primeiro lugar, é importante salientar que os ensaios clínicos deverão cumprir os princípios delineados na Declaração de Helsínquia, bem como com o decretado na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto referente à aplicação de boas práticas clínicas na realização dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, bem como o suporte jurídico a esse nível (CIOMS e WHO, 2002; Cunha *et al.*, 2010; Infarmed, 2004).

Estes ensaios são levados a cabo no homem saudável ou doente, sendo essenciais para demonstrar que o produto à base de plantas é efectivo e seguro. Podem durar 5 anos ou mais até estarem concluídos, sendo de realçar que a principal diferença entre as três primeiras fases dos ensaios clínicos tem a ver com o número de voluntários envolvidos, que vai aumentando à medida que o ensaio avança. Atentar que tais ensaios são levados a cabo sobretudo por influência da classe médica, que dificilmente aceita a eficácia de um medicamento à base de plantas apenas com base em ensaios farmacológicos pré-clínicos e no uso tradicional, daí que tenha vindo a aumentar, na actualidade, a prática de ensaios clínicos com produtos à base de plantas (Cunha *et al.*, 2010; OMS, 1975; WHO, 1993).

Os ensaios clínicos são divididos em 4 fases, sendo que a etapa de entrada do produto à base de plantas é determinada pela natureza e história da planta medicinal em estudo (WHO, 1993).

A fase 1 caracteriza-se por ser a primeira fase de ensaios para um novo composto ou uma nova formulação, sendo realizado com um pequeno número de indivíduos saudáveis, voluntários ou pacientes que padecem de uma doença cujo produto à base de plantas se destina a tratar. O objectivo desta fase é estabelecer uma avaliação preliminar de segurança, observando-se a tolerância ao produto vegetal (OMS, 1975; WHO, 1993, 1995).

Já durante a fase 2, são levados a cabo estudos num número limitado de pacientes, por forma a determinar a eficácia clínica e, posteriormente confirmar a segurança. Estes ensaios são, preferencialmente, do tipo aleatório, com duplo-cego, ou até mesmo, um estudo controlado, usando nos grupos controlo um tratamento alternativo já existente ou um placebo. A dosagem estabelecida nestes estudos é usada para um estudo clínico mais extenso (OMS, 1975; WHO, 1993, 1995).

No que se refere à fase 3, aqui é usado um maior número de paciente num ensaio do tipo duplo-cego aleatório, corroborando a eficácia testemunhada nos ensaios anteriores. Habitualmente estes ensaios são levados a cabo em condições o mais próximo possível das normais de utilização (OMS, 1975; WHO, 1993).

Por fim, durante a fase 4, os estudos decorrem após a comercialização do produto à base de plantas. Já tendo a dosagem estabelecida, detém como propósito detectar os eventos tóxicos mais raros que não sejam detectados em antemão (OMS, 1975; WHO, 1993).

É, ainda, importante realçar que os países, individualmente, poderão planear os ensaios que sigam os quatro princípios gerais acima referidos, ou seja, em primeiro lugar deverá ser assegurada a segurança, seguida da eficácia e, por fim, recorrendo à vigilância após-comercialização garantir que nenhum efeito adverso grave irá ocorrer, comprovando a eficácia a longo-prazo (OMS, 1975; WHO, 1993).

4. Farmacovigilância

Tal como sucede com os outros produtos destinados ao consumo humano, como é o caso de medicamentos e suplementos dietéticos, os medicamentos à base de plantas devem estar contidos num quadro regulamentar. Estes produtos deverão ser regidos por normas de qualidade, segurança e eficácia que são equivalentes aos exigidos aos outros produtos farmacêuticos (WHO, 2002, 2004).

Atentar, contudo, na existência de dificuldades associadas ao estatuto regulamentar dos produtos à base de plantas, havendo disparidades na regulamentação entre os países e, conseqüentemente, implicações no acesso internacional e distribuição dos produtos. De salientar, como exemplo, o facto de em alguns países os produtos à base de plantas poderem, apenas, ser obtidos com receita médica, enquanto em outros países podem ser adquiridos numa loja de produtos naturais ou até mesmo, como se tem tornado uma prática comum, por correspondência ou pela Internet. Por todas estas razões, a inclusão dos medicamentos à base de plantas em programas de farmacovigilância tornou-se importante e inevitável. Desta forma, a Organização Mundial de Saúde levou a cabo directrizes para a avaliação da segurança, eficácia e qualidade destes produtos (OMS, 1975; WHO, 2002, 2004).

Novas abordagens para a monitorização da segurança dos medicamentos à base de plantas estão a ser desenvolvidas, mas para que haja mais êxito, a colaboração e apoio dos consumidores e profissionais de saúde é fundamental. Devendo ser dada mais

atenção à pesquisa e à formação de profissionais de saúde, bem como dos consumidores na área (WHO, 2002, 2004).

Em suma, para todos os medicamentos, há um balanço entre os potenciais benefícios e os riscos. Mas, por forma a minimizar os riscos, é necessário que o medicamento em causa apresente boa qualidade, segurança e eficácia, sendo igualmente usado de forma racional e que as expectativas e preocupações do paciente sejam consideradas aquando da decisão na terapêutica. Atentar, ainda, que o risco de dano é menor quando os medicamentos são utilizados por um profissional de saúde informado e por pacientes que entendam e compartilhem a responsabilidade pelos fármacos que tomam (OMS, 1975; WHO, 2002).

Quando surgem efeitos adversos e indícios de toxicidade, particularmente quando a origem é desconhecida, tendo coincidido com a toma do medicamento à base de plantas, é essencial que essa informação seja comunicada, para que possa ser interpretada, caracterizando-se por ser esse o papel da farmacovigilância. Na verdade, pacientes com outras patologias podem tomar medicamentos à base de plantas, estando sob acção de outros medicamentos. Estes factos não são testados nos ensaios clínicos, mas não se pode limitar o uso do medicamento até se conhecer todos os efeitos adversos que possam surgir. Como tal é de grande importância o estabelecimento de métodos de vigilância da inocuidade e da eficácia do produto, após comercialização (OMS, 1975; WHO, 1992, 2002).

VI. A segurança do doente na Fitoterapia

Como referido, a fitoterapia baseia-se no recurso de substâncias activas provenientes de plantas medicinais, na prevenção e terapêutica de muitas patologias. A presença de determinados princípios activos, produzidos durante o metabolismo da planta, confere a sua acção terapêutica, orientando a sua utilização para a patologia a tratar, considerando-se o efeito pretendido. Na realidade, hoje em dia, esta vertente terapêutica passou a apoiar-se, cada vez mais, nos aspectos da qualidade, segurança e eficácia.

Na verdade, os produtos naturais, tradicionalmente, desempenharam um papel de grande importância na descoberta de fármacos, tendo sido a base para a maioria dos

primeiros medicamentos desenvolvidos. Ao longo da nossa evolução, a importância dos produtos naturais para a medicina e saúde, tem aumentado. Desde que os nossos primeiros ancestrais recorreram à mastigação de ervas para aliviar a dor, ou a folhas enroladas em torno das feridas, por forma a potenciar a cicatrização, os produtos naturais têm sido, em muitas situações, o único meio para o tratamento de doenças e lesões (Butler, 2005; Ji, Li e Zhang, 2009).

Por uma variedade de razões, cada vez mais pessoas optam, hoje em dia, por assumir o controlo pessoal sobre a sua saúde, não só na prevenção de doenças, como também no seu tratamento. Tal observando-se para uma ampla variedade de doenças, desde doenças crónicas como é o caso da diabetes ou cancro; a agudas como no caso de uma constipação (Butler, 2005; Elvin-Lewis, 2001).

Recentemente, o uso ao nível mundial de fitoterápicos tem aumentado abundantemente. Neste sentido, a OMS ponderou na importância de incorporar a medicina moderna com a tradicional, com o propósito de implementar no sistema de saúde e melhorar a saúde da população (Oliveira *et al.*, 2012).

Contudo, com o uso de medicamentos poderão estar aliados efeitos adversos, que se caracterizam por eventos farmacologicamente previsíveis, muitas vezes dose-dependentes e como tal, evitáveis pela redução da dose; ou se alergénicos, banidos através de eliminação. No entanto, apesar da via de administração, as diferenças fisiológicas podem induzir a uma variedade de reacções idiossincráticas locais ou sistémicas, algumas delas fatais. A idade pode, igualmente, ser um outro factor, sendo de realçar que estes medicamentos são, muitas vezes, usados por idosos, podendo desencadear distintas respostas. Da mesma forma, o uso contínuo poderá desencadear reacções adversas, muitas delas visíveis tardiamente, como carcinogenicidade ou teratogenicidade (Elvin-Lewis, 2001; Oliveira *et al.*, 2012).

Assim, com o intuito de melhor compreender este problema, foi proposto que os medicamentos à base de plantas seriam sujeitos a uma vigilância após o processo de comercialização, por forma a detectar reacções adversas graves, quantificando a sua incidência e identificando os factores que potenciam o seu aparecimento, tentando-os modificar (Elvin-Lewis, 2001; Oliveira *et al.*, 2012).

1. Regulamentação

A regulamentação e o registo de medicamentos à base de plantas pode diferir entre países. Em Portugal, a autoridade nacional do medicamento de uso humano, onde se encontram compreendidos os medicamentos à base de plantas, dedica-se além da regulamentação do sector, à supervisão e fiscalização, corroborando a qualidade, segurança e eficácia do produto (Infarmed, 2013a).

A obtenção de medicamentos a partir de um dado composto dotado de actividade farmacológica encontra-se, hoje de dia, regulamentada por normas legislativas que envolvem, essencialmente uma fase farmacêutica de preparação da ou das formas farmacêuticas a utilizar, uma fase de ensaios biológicos pré-clínicos e a fase clínica, esta última já levada a cabo em seres humanos (Cunha, 2010; Cunha *et al.*, 2010).

Para que os ensaios clínicos possam ser levados a cabo em seres humanos é essencial serem considerados os objectivos específicos, os problemas, bem como os riscos e benefícios dos ensaios, sendo que as opções escolhidas deverão ser cientificamente seguras e eticamente justificadas. Na verdade, os ensaios pré-clínicos fornecem informação preponderante acerca do potencial de segurança e eventual aplicação clínica de um produto farmacêutico, sendo desta forma, um requisito essencial para um ensaio clínico. A informação acerca do processo de fabrico, bem como os dados e todos os testes levados a cabo no produto, deverão comprovar a sua qualidade para o uso na investigação em causa. A compilação de informações acerca da segurança e eficácia do produto experimental obtidas nos ensaios anteriores é essencial para o planeamento e realização dos testes subsequentes. Em suma, a integridade pessoal bem como o bem-estar dos indivíduos são a principal preocupação, quer antes quer após os ensaios (CIOMS e WHO, 2002; OMS, 1975; WHO, 1995).

Destacar, apenas, que os produtos à base de plantas, não classificados como medicamentos, são ainda muito populares, havendo potencial para o desenvolvimento de reacções adversas devido à falta de regulamentação, falha nos sistemas de controlo de qualidade e facilidade de distribuição, nomeadamente pedidos por correio ou pela Internet (WHO, 2004).

2. Conhecimento

A falta de formação por parte da classe médica, enfermeira e farmacêutica, bem como a escassez na percepção em como os medicamentos à base de plantas podem afectar a saúde os utentes, que muitas vezes podem já estar medicados. Acima de tudo, uma base de conhecimento adequada é de grande relevância para a tomada de decisões no diagnóstico e na terapêutica (Oliveira *et al.*, 2012; WHO, 2004).

Atentar, ainda, que o recurso a plantas medicinais é a forma mais comum de medicação tradicional, em todo o mundo. Na verdade, os medicamentos à base de plantas são utilizados em várias tradições, contudo são cada vez mais utilizados fora dos limites das culturas e muito além das áreas geográficas tradicionais, sem o conhecimento adequado do seu uso e dos princípios subjacentes. A destacar no facto de serem usadas dosagens diferentes, sendo, igualmente, obtidos de forma diferente. Em suma, é o uso concomitante de medicamentos com produtos à base de plantas que se tornou numa preocupação à segurança (Baker *et al.*, 2007; Elvin-Lewis, 2001).

3. Os Doentes

Há, muitas vezes, um equívoco na correlação entre natural e seguro, fazendo com que muitos dos consumidores acreditem que os produtos de origem natural não apresentam riscos, em detrimento dos fármacos modernos que, sendo produtos químicos, são perigosos apresentando efeitos adversos. É frequente que os consumidores de medicamentos à base de plantas em conjunto com outros fármacos, não mencionem a toma conjunta aos profissionais de saúde, desta forma, cabe a estes últimos inquirir o paciente de forma directa e persistente acerca de quais os medicamentos que toma, incluindo-se aqui produtos de venda livre, medicamentos à base de plantas ou outro tipo de produtos que possam ter sido recorridos como auto-medicação (Oliveira *et al.*, 2012; WHO, 2004).

É importante salientar que muitos dos medicamentos à base de plantas poderão ser perigosos, podendo inclusivé causar doenças graves conduzindo à morte, se usados de forma inapropriada. A complexidade dos medicamentos à base de plantas e interpretação dos dados acerca da sua qualidade, segurança e eficácia, como reflexo dos dados recolhidos durante um longo período de tempo, são melhor interpretados quando

envolvidos conhecimentos específicos e experiência (França *et al.*, 2013; Mossialos, Mrazek e Walley, 2004; Mukherjee, Venkatesh e Ponnusankar, 2010).

Mas, sobretudo, um aspecto preocupante é o facto de a literatura médica estar repleta de relatos citando o uso simultâneo de medicamentos à base de plantas com fármacos indicados por clínicos, podendo tal situação causar reacções adversas graves, devido à capacidade do primeiro para alterar a metabolização dos fármacos, bem como a farmacocinética (Elvin-Lewis, 2001; Mukherjee, Venkatesh e Ponnusankar, 2010; WHO, 2004).

4. A segurança do doente na toma de suplementos alimentares

A legislação Europeia entendeu, nos últimos anos, autonomizar juridicamente o conceito de Suplemento Alimentar, através da Directiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho, transposta para a ordem jurídica pelo Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho. Através desta legislação foi possível o enquadramento legal de produtos que até à data tinham uma designação indefinida e desadaptada do contexto técnico-científico e jurídico (Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2003).

Para além do enquadramento legal dos Suplementos Alimentares, a legislação permitiu aos consumidores portugueses terem uma maior protecção, visto que passaram a dispor de mais segurança e informação. Mais recentemente o Decreto-lei n.º 296/2007 transpôs para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2006/37/CE, da Comissão, de 30 de Março, que alterou o anexo II da Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, no que respeita à inclusão de determinadas substâncias, modificando pela primeira vez o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho (Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2007).

É, assim, importante realçar que segundo o decreto-lei n.º 136/2003 de 28 de Junho um suplemento alimentar pode conter vitaminas, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extractos de ervas. Contudo, é importante salientar a existência de suplementos à base de plantas que, além de possuírem as propriedades nutritivas que lhe são reconhecidas, possuem igualmente propriedades medicinais, que dependem não só do tipo de utilização como das quantidades ingeridas. Neste sentido, alguns autores

consideram que, em pleno século XXI, ainda muito pouco se sabe no que concerne aos verdadeiros benefícios destes suplementos (Costa *et al.*, 2010; Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2003).

Ao contrário dos medicamentos à base de plantas, os suplementos alimentares, geralmente, não são rigorosamente testados em ensaios clínicos. Como consequência da legislação, a maioria dos “produtos à base de plantas” que deveria ser, preferencialmente, comercializado como medicamento, garantindo, assim, os requisitos de qualidade, segurança e eficácia, encontra-se na verdade comercializado como suplemento alimentar, uma vez que deste modo a entrada no mercado é muito mais célere e menos dispendiosa, mas ao mesmo tempo apresenta maior risco para o consumidor, visto que a responsabilidade pela colocação do produto no mercado é da exclusiva responsabilidade da indústria produtora, não havendo uma avaliação prévia e um controlo rigoroso após a comercialização, algo que não se verifica no caso dos medicamentos, que requerem de um elevado número de exigências até serem comercializados (Durão, 2008).

Até ao final do mês de Agosto de 2007, os rótulos eram dirigidos para a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) sendo esta responsável por todo o processo de fiscalização dos mesmos. Posteriormente, este cargo foi transferido para o Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas (GPP), tal como é evidenciado no decreto-lei n.º 296/2007 de 22 de Agosto, onde indica que é da competência do GPP, um organismo do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, a responsabilidade pelas medidas de política respeitantes à qualidade e segurança alimentar, designadamente pela regulamentação e controlo dos suplementos alimentares (Durão, 2008; Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2007).

A acrescer aos factos supracitados, inúmeros suplementos alimentares são, usualmente, dispensados em estabelecimentos também eles sem qualquer legislação actualizada que lhes confira regras enquanto espaços de saúde e, adicionalmente, não têm a obrigatoriedade de empregar profissionais de saúde qualificados (Costa *et al.*, 2010; Oliveira, 2009).

VII. Conclusão

Durante as duas últimas décadas, os medicamentos à base de plantas têm sido cada vez mais usados em todo o mundo. Contudo o número de relatos de pacientes que padeceram de efeitos adversos como consequência da toma dos produtos acima referidos também aumentou. Mas análises e estudos revelaram uma variedade de razões para tais problemas, sendo que uma das principais causas dos efeitos adversos relatados está directamente relacionada com a má qualidade dos produtos, nomeadamente das matérias-primas usadas. Por conseguinte, as boas práticas no processo de produção e de colheita são o alicerce fundamental para a garantia de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos à base de plantas (WHO, 2003).

As boas práticas no processo de produção e fabrico asseguram que os medicamentos são produzidos e controlados segundo normas de qualidade adequadas à utilização prevista e, como exigido na autorização de comercialização. E, devido ao grande consumo de medicamentos à base de plantas é essencial identificar os riscos associados à sua utilização, já que a segurança é, portanto, uma importante questão de saúde pública. De salientar que os produtos à base de plantas são frequentemente usados em conjunto com outros medicamentos sendo, desta forma, essencial compreender as consequências dessa associação, atentando-se nos efeitos adversos que forem surgindo. Tal aspecto é alcançado devido à existência de sistemas de farmacovigilância, que se definem por detectar, avaliar, compreender e prever efeitos adversos, emitindo pareceres sobre todas as informações relacionadas com a segurança do medicamento (WHO, 2004, 2007b).

No que concerne aos suplementos alimentares, estes irão continuar a ter uma grande importância na saúde da população. As preocupações de bem-estar e saúde, em especial com o aumento da esperança média de vida, fazem com que as pessoas sejam tentadas a experimentar suplementos nutricionais, levando a que os incluam de uma forma regular nas suas dietas. Deste modo, com o aumento da procura, poderá surgir um maior interesse na regulamentação, de modo a monitorizar o mercado e a garantir critérios de eficácia, segurança e qualidade que até à data não foram estatuídos (Costa *et al.*, 2010; Durão, 2008).

Em suma, hoje em dia, medicamentos à base de plantas são seguros e definem-se como medicamentos para uso humano, cumprindo as condições previstas na directiva 2004/24/CE, de 31 de Março de 2004, ou seja, as recomendações e directrizes são fundamentais para garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos, em particular dos medicamentos à base de plantas. Contudo, cabe aos profissionais de saúde a preocupação com uma maior formação na área, bem como na comunicação com o utente, alertando para o uso de medicamentos à base de plantas de qualidade e para possíveis efeitos adversos que possam surgir da toma conjunta com outros fármacos (EMEA, 2006b).

VIII. Referências Bibliográficas

- AHPA e AHP (2006). *Good agricultural and collection practice for herbal raw materials. December 2006*. American Herbal Products Association.
- Astin, J. (1998). Why patients use alternative medicine: results of a national study, *JAMA*, 279, pp. 1548-1553.
- Baker, D. *et al.* (2007). The value of natural products to future pharmaceutical discovery, *Natural Product Reports*, 24, 1225–1244.
- Barrett, M. (2004). *The handbook of clinically tested herbal remedies*. New York, The Haworth Press.
- Butler, M. (2005). Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials, *Nat. Prod. Rep.*, 22, pp.162-195.
- Butterweck, V. e Nahrstedt, A. (2012). What is the best strategy for preclinical testing of botanicals? A critical perspective, *Planta Med*, 78, pp. 747-754.
- Calixto, J. (2000). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents), *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, pp.179-189.
- CIOMS e WHO (2002). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva, CIOMS.
- Costa, M. *et al.* (2010). Os suplementos alimentares e a saúde. Papel do farmacêutico na utilização de plantas. *Revista de Fitoterapia*, 10(2), pp.127-144.

Council of the European Economic Community. (1965). Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medical products, *Official Journal of the European*, 22, pp.369-379.

Council of the European Economic Community. (1975). Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products, *Official Journal of the European*, 147, pp. 1-12.

Cunha, A. (2010). *Farmacognosia e Fitoquímica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Cunha, A. et al. (2010). *Plantas na terapêutica – Farmacologia e ensaios clínicos*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Cunha, A., Roque, O. e Gaspar, N. (2013). *Cultura e utilização das plantas medicinais e aromáticas*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Cunha, A., Silva, A. e Roque, O. (2012). *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Durão, C. (2008). Suplementos Alimentares – Legislar é suficiente?, *Rev da SPCNA*, 14(2), pp.77-87.

Ebadi, M. (2007). *Pharmacodynamic basis of herbal medicine*. Florida, CRC Press.

Elvin-Lewis, M. (2001). Should we be concerned about herbal remedies, *Journal of Ethnopharmacology*, 75, pp.141–164.

EMEA (a). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000225.jsp&mid=WC0b01ac05800352a0>. [Consultado em 15/04/2014].

EMEA (b). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000122.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7d>. [Consultado em 18/04/2014].

EMEA (c). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7c>. [Consultado em 18/04/2014].

EMEA (1998). Ad hoc working group on herbal medicinal products. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017959.pdf>. [Consultado em 15/04/2014].

EMEA (2001). Mandate for the EMEA working party on herbal medicinal products. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017963.pdf>. [Consultado em 15/04/2014].

EMEA (2006a). Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf>. [Consultado em 07/06/2014].

EMEA (2006b). Guideline on quality of herbal medicinal products/ Traditional herbal medicinal products. [Em linha]. Disponível em

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf>. [Consultado em 26/08/2014].

França, L. *et al.* (2013). A cohort study of therapeutic prescriptions after the end of phytotherapy drug reimbursement by french social security, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22, pp.760–768.

Infarmed (a), Deliberação nº 1783/2013, *Diário da República*, 191(2), pp.30164-30167.

Infarmed (2004). Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGI_SLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/036-C_Lei_46_2004_1.%AAAlt.pdf>. [Consultado em 26/07/2014].

Infarmed (2005). *Farmacopeia Portuguesa 8*. Lisboa, Infarmed.

Infarmed (2013b). Plano de Actividades 2013. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/DOCUMENTOS_INSTITUCIONAIS/PMD/plano_actividades_17_05_2013.pdf>. [Consultado em 22/02/2014].

Ji, H., Li, X. e Zhang, H. (2009). Natural products and drug discovery, *European Molecular Biology Organization reports*, 10(3), pp. 194-200.

Kraft, K. e Hobbs, C. (2004). *Pocket Guide to Herbal Medicine*. New York, Thieme.

Mahady, G. (2001). Global harmonization of herbal health claims, *J Nutr*, 131, pp. 1120-1123.

Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, Decreto-lei n.º 136/2003, 28 de Junho, pp.3724-3728.

Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, Decreto-lei n.º 296/2007, 22 de Agosto, pp.5584-5585.

Ministério da Saúde, Decreto-lei n.º 45/2003, de 22 de Agosto, pp.5391-5392.

Ministério da Saúde, Decreto-lei n.º 176/2006, 30 de Agosto, pp.6297-6383.

Mossialos, E., Mrazek, M. e Walley, T. (2004). *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*. Berkshire, Open University Press.

Mukherjee, P. (2002). *Quality control of herbal drugs*. New Delhi, Business Horizons.

Mukherjee, P., Venkatesh, P. e Ponnusankar, S. (2010). Ethnopharmacology and integrative medicine – let the history tell the future, *Journal of Ayurveda & Integrative Medicine*, 1(2), pp.100-109.

Oliveira, R. (2009). Qualidade e responsabilidade, *Segurança e qualidade alimentar*, 6, pp.16.

Oliveira, S. *et al.* (2012). An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals and patients from basic care units in the brazilian unified health system, *Journal of Ethnopharmacology*, 140, pp. 428– 437.

OMS (1975). *Pautas para la evaluation de medicamentos destinados al hombre: informe de un grupo científico de la OMS*. Ginebra, OMS.

Packer, L. e Cadenas, E. (2011). *Herbal Medicine: biomolecular and clinical aspects*. Florida, CRC Press.

Parlamento Europeu e do Conselho. (2001). Directiva 2001/83/CE do parlamento europeu e do conselho de 6 de Novembro de 2001, *Jornal Oficial da União Europeia*, 311, pp.67-128

Parlamento Europeu e do Conselho. (2004a). Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, *Jornal Oficial da União Europeia*, pp.85-90.

Parlamento europeu e do conselho. (2004b). Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, *Jornal Oficial da União Europeia*, 136, pp.34-57

Wargovich, M. *et al.* (2001). Herbals, cancer prevention and health, *J Nutr*, 131, pp. 3034-3036.

WHO (1992). *WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations*. Geneva, WHO.

WHO (1993). *Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines*. Manila, WHO.

WHO (1995). Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: WHO. *WHO Technical report series, no. 850, annex 3*, Geneva, WHO.

WHO (1997). *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Volume 1*. Geneva, WHO.

WHO (1999). *WHO monographs on selected medical plants. Volume 1*. Geneva, WHO.

WHO (2000). *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. Geneva, WHO.

WHO (2002). *The importance of Pharmacovigilance – safety monitoring of medical products*. Geneva, WHO.

WHO (2003). *WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medical plants*. Geneva, WHO.

WHO (2004). *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*. Geneva, WHO.

WHO (2007a). *WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines*. Geneva, WHO.

WHO (2007b). *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Volume 2*. Geneva, WHO.

WHO (2011). *Quality control methods for herbal materials*. Geneva, WHO.

WHO (2013). *WHO traditional medicine strategy: 2014-2023*. Geneva, WHO.

WHO, IUCN e WWF (1993). *Guidelines on the conservation of medical plants*. Gland, IUCN.