

ANÁLISE DOS PERFIS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Romário Guimarães e Araújo¹

Elaine Silva Peixoto Carolli²

Cristiane Souza Batista Alves³

RESUMO

A utilização de plantas medicinais na arte da cura é uma maneira de tratamento de origens bastante antigas, com fundamentação em acumular informações por sucessivas gerações. No entanto, a administração concomitante dos medicamentos convencionais e plantas medicinais poderá fazer alterações nos níveis de resposta a certos receptores, o que provoca uma ampliação ou reduz o efeito farmacológico esperado. Uma interação medicamentosa poderá ter ocorrência quando o efeito de um medicamento tem alteração pela presença de outra substância, e poderá fazer inclusão daqueles que estão contidas em medicamentos fitoterápicos, alimentos e agentes químicos. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar questões voltadas a segurança e a eficácia dos fitoterápicos, apontando as fases de como é feita a pesquisa de um novo fitoterápico. Conclui-se que, os fitoterápicos e suas diversas formas de utilização possuem distintas complexidades para o componente ativo de sua fórmula. Assim, os critérios relacionados com a eficácia, segurança e qualidade precisam ser de forma completa atendidos, levando em conta as peculiaridades de cada caso. Além do mais, os medicamentos que advêm delas, possuem classificação como produtos fitoterápicos e precisam ter atendimento quanto as exigências legais.

Palavras-chave: Fitoterapia. Eficácia. Segurança.

ANALYSIS OF SAFETY AND EFFICACY PROFILES OF HERBAL MEDICINES

ABSTRACT

The use of medicinal plants in the art of healing is a way of treating very old origins,

¹ Especialista em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica.

² Especialista em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica.

³ Docente ICTQ. Farmacêutica graduada pela Universidade Federal de Goiás, Habilitação em Farmácia Industrial, Especialização em Homeopatia, MBA Executivo em Coaching e Mestrado em Farmacologia.

based on detailed information from successive researches. However, concomitant administration of conventional drugs and medicinal plants may make changes in the response levels of certain receptors, or cause an amplification or reduce the expected pharmacological effect. A drug interaction may have occurred when the effect of a drug is altered in the presence of another substance, and those that are contained in herbal medicines, foods and chemical agents can be included. In this way, the present work aims to analyze the issues related to safety and to apply herbal medicines, to change the phases of how research is done for a new herbal medicine. Conclude that herbal medicines and their different forms of use have different complexities for the active component of its formula. Thus, those related to efficacy, safety and quality can be formed fully attended to, taking into account the peculiarities of each case. In addition, the drugs that use them are classified as herbal products and need to be complied with regarding legal requirements.

Keywords: Phytotherapy. Efficiency. Safety.

INTRODUÇÃO

A seguridade do paciente vem recorrendo nas pautas de discussões em contexto mundial, decorrendo da necessidade das instituições de saúde realizarem processos mais seguros para reduzir de forma significativa os danos evitáveis à saúde dos indivíduos. Esta seguridade é considerada fundamental na formação dos profissionais da área da saúde, no intuito do alcance de um sistema confiável para a minimização da incidência e impactos dos danos, maximizando a recuperação com qualidade.

A fitoterapia é uma terapêutica que tem caracterização pela utilização de plantas medicinais em suas distintas formas farmacêuticas sem o uso de substâncias ativas isoladas, ainda que possui origem vegetal. A utilização de plantas medicinais na arte da cura é uma maneira de tratamento de origens bastante antigas, com fundamentação em acumular informações por sucessivas gerações. Ao longo dos tempos, produtos de origem vegetal são constituintes de bases para tratar distintas doenças.

Relacionado com a utilização dos fitoterápicos, em diversas partes do globo, apresenta-se um aumento significativa na utilização de fitoterápicos e suplementos alimentares, especialmente no continente europeu, nos EUA e na Austrália, pela popularidade da Medicina Alternativa e Complementar.

A fitoterapia teve sua implantação no Brasil como sendo uma terapêutica integrativa, de forma extrema útil nos programas de atenção primária à saúde, por sua eficiência e baixo custo operacional. O país possui um enorme potencial para

desenvolver esta terapêutica, com a maior diversidade vegetal do mundo, ampla sociodiversidade, utilização de plantas medicinais, com vínculo ao conhecimento tradicionalista e tecnólogo para a validação de forma científica este conhecimento.

No entanto, a administração concomitante dos medicamentos convencionistas e plantas medicinais poderá fazer alterações nos níveis de resposta a certos receptores, o que provoca uma ampliação ou reduz o efeito farmacológico esperado. É bastante comumente que tenham prescrições associações de medicamentos para obter a recuperação do indivíduo, o que nem todavia traz o benefício almejado, decorrendo das interações medicamentosas substanciais. Estas interações não possuem limitação apenas ao universo das substâncias químicas com sintetização, mas fazem inclusão daquelas com presença em plantas com emprego no preparo de chás, xaropes caseiros e medicamentos fitoterápicos.

Uma interação medicamentosa poderá ter ocorrência quando o efeito de um medicamento tem alteração pela presença de outra substância, e poderá fazer inclusão daqueles que estão contidas em medicamentos fitoterápicos, alimentos e agentes químicos. As interações medicamentosas potenciais perante medicamentos e fitoterápicos poderão causar modificações de relevância nas concentrações plasmáticas dos medicamentos, e de forma consequente, alterações em seus perfis e eficiência ou seguridade.

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar questões voltadas a segurança e a eficácia dos fitoterápicos, apontando as fases de como é feita a pesquisa de um novo fitoterápico.

Para tanto, foi utilizada a pesquisa bibliográfica, onde foi buscado investigar o maior número de conhecimento técnico à disposição nessa área e em posicionamento sobre o tema. A pesquisa bibliográfica consiste no exame da bibliografia, para o levantamento e análise do que já foi produzido sobre o assunto que foi assumido como tema de pesquisa científica (RUIZ, 1992).

PROBLEMATIZAÇÃO

Eficácia e segurança

No país, as plantas medicinais e os fitoterápicos com obtenção deles possuem

larga utilização para tratar doenças prevalentes. Entretanto, poucos destes produtos tiveram estudo segundo os protocolos científicos da modernidade. A maior parte não pode ter aceitação como medicamento ético com prescrições livres, devido ao fato que, são produtos que não possuem eficiência comprovada em humanos, sem pesquisas acerca de sua toxicidade e sem um controle de qualidade adequado. Mas, a validação científica destes produtos torna-se fundamental a sua utilização como medicamentos alternativos (SPINDOLA E BINSFELD, 2015).

A Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e a Portaria nº 116/96 da Secretaria da Vigilância Sanitária fazem regulamentação destes estudos, entretanto, não fazem seu detalhamento. Para este intuito, outras publicações precisam de consulta, especialmente as da Organização Mundial da Saúde (OMS), que fazem tratativas da normatização das condutas éticas e científica no estudo biológico em pessoas (LAPA et al., 2014).

É entendido por qualidade, a conjuntura dos critérios caracterizantes da matéria-prima para utilização ao qual tem destinação. Assim, a qualidade da matéria-prima vegetal é fundamentação inicial da qualidade do fitoterápico (CARVALHO, 2011).

De acordo com Klein et al. (2009), apenas a qualidade das matérias- primas vegetais não faz garantias por si apenas a eficiência, segurança e qualidade do produto final. A eficiência tem determinação pela comprovação, partindo dos ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, dos efeitos biológico com preconização para estes recursos terapêuticos.

A segurança tem determinação partindo de ensaios que fazem comprovação a falta de efeitos tóxicos, assim como por não existir contaminantes nocivos para a saúde, como é possível citar os metais pesados, agrotóxicos, microorganismos, produtos degradativos, dentre outros (OLIVEIRA E LEHN, 2015).

A segurança e a eficiência são dependentes de muitos fatores, como é possível citar a metodologia para obter e formular e a forma terapêutica, dentre outros, e assim, precisam ter definição para cada produto, no estabelecimento de parâmetros de controle da qualidade do produto final (CARVALHO, 2011).

As pesquisas acerca de um novo medicamento possuem o costume de ter divisão em fases sequenciais, conforme abaixo segundo Brito (2010):

- 1) A fase botânica tem relação em identificar o material de estudo.

A primeira fase do estudo de um fitoterápico é selecionar o material a ser testado, sendo que, é fundamental a garantia da uniformidade e estabilidade do produto a ser utilizado no ensaio.

Além do mais, a planta medicinal oferece dificuldades já na fase preliminar. Em um primeiro momento, devido ao fato que, é comumente a confusão botânica perante espécies afins. Em segundo momento porque os exemplares de uma mesma espécie, colhidos em tempos ou locais distintos, não possuem de forma necessária a mesma atividade biológica. E terceiromente, porque existem dificuldades para o controle de forma química um extrato vegetal decorrendo do grande número de substâncias geralmente com presença.

Mesmo que, com orientações pelas características genéticas da planta, a síntese química relacionada com estas substâncias tem controle por fatores do ecossistema. Por este motivo, os efeitos biológicos com produção por uma mesma espécie vegetal poderão ser distintos.

2) A fase farmacêutica tem relação na preparação da forma farmacêutica para administração, garantindo a qualidade e sua uniformidade, bem como sua estabilidade nos testes pré-clínicos e clínicos;

Para que tenha-se a garantia da uniformidade do fitoterápico, é fundamental que os distintos produtos fitoterápicos intermediários tenham caracterização partindo dos seus constituintes químicos, ou das suas atividades farmacológicas.

A opção com maior segurança é a identificação e determinação das concentrações das substâncias ativas, o que nem todavia tem possibilidade perante o enorme número de componentes com presença no extrato.

O uso das substâncias marcadoras, fazendo relação com a concentração das substâncias com maior abundância, ou a dos grupos químicos com a atividade biológica, torna-se a alternativa a ser validada.

3) a fase dos ensaios biológicos pré-clínicos tem relação com os ensaios farmacodinâmicos, farmacocinéticos e toxicológicos nos animais em laboratório.

A fase clínica com realização em humanos, tem sua divisão em quatro fases que precisam ser uma sequência, com realização somente caso existam indicações com segurança de que os benefícios da utilização medicinal do novo produto superam riscos de uma possível ação tóxica. O grande intuito da fase pré-clínica é

de determinação de forma experimental o grau de segurança para os testes em pessoas.

A primeira preocupação tem relação em demonstrar a eficiência do material. Neste contexto, os testes com realização em animais poderão ter consideração fidedignos, desde que não tenham envolvimento modificações comportamentais ou atividade fisiológica em especificidade da espécie humana, como é o caso das manifestações sensoriais e intelectualistas das ações de um fármaco (ALVES, 2014).

Pesquisas farmacodinâmicas pré-clínicas possuem como intuito a comprovação dos efeitos que acabou motivando o estudo do novo medicamento e o perfil de seus efeitos adversos, fazendo a relação destes efeitos com as dosagens e um possível mecanismo de ação em diversas espécies de animais. Precisa ter consideração a semelhança de reatividade da espécie em estudo com respostas em obtenção em humanos (CALIXTO, 2010).

A toxicologia pré-clínica precisa fazer indicação do grau de confiabilidade a ter depósito num medicamento a ter administração em humanos. Estas pesquisas possuem realização no seguimento de protocolos com boa aceitação em contexto internacional. Os testes de toxidade geral precisam guardar relacionamento dose-efeito satisfatória, permitindo o estabelecimento do relacionamento causa-efeito (SILVA et al. 2016).

Tem estipulação que, os testes da toxidade para avaliar o risco de um novo medicamento tenham realização em 3 espécies de mamíferos, sendo que, uma delas não roedora. Nos testes gerais, as espécies com maior utilização são os camundongos e ratos. A duração destes testes varia, e na prática, tem serventia para sua diferenciação partindo de denominações distintas. Além do mais, no estudo da toxidade aguda, os animais possuem tratamento apenas uma vez com o produto e teste, ou de forma eventual, com dosagens parcelas num período que não ultrapasse 24 horas (CALIXTO, 2010).

A avaliação relacionada com os resultados de forma imediata depois deste período, acabará permitindo o conhecimento da espécie mais sensível e o índice de letalidade; a forma de morte com produção devido ao excesso do produto testado e os órgãos alvo; as modificações de comportamento e os sinais precedentes a morte (VEIGA JUNIOR et al. 2015).

A manutenção de diversos destes animais com tratamento de forma aguda por

sete e quatorze dias, acabará permitindo também a verificação dos efeitos tardios do tratamento e se a recuperação da ação tóxica tem ocorrência durante este período de observação dos animais que sobreviveram. Este teste agudo tem obrigação para os materiais em teste, independentemente do tempo de utilização com proposição para a espécie humana, sendo que, faz evidências do risco das intoxicações agudas e a maneira de sua prevenção (VEIGA JUNIOR et al. 2015).

Nas pesquisas de toxicidades com dosagens repetidas, que ainda possuem definição de pesquisas a longo prazo ou pesquisas de toxidade crônica, o produto testado tem administração com intervalos regulares durante período que variam de até um a dois anos (BRITO, 2010).

O intuito destes testes com múltiplas dosagens é a descoberta das ações qualitativas ou quantitativas distintas com produção pelo maior tempo de exposição do produto, na permissão ainda, a medição da latência para instalar os efeitos tóxicos e a acumulação da droga no organismo (BRITO, 2010).

Tendo comprovação o relacionamento perante dosagens e efeitos tóxicos, existe a possibilidade de determinação a maior dosagem que não acaba produzindo efeito tóxico detectável, parâmetro de grande importância para avaliar a margem da seguridade do fármaco e que tem como base o cálculo da dose inicial a ter emprego nos testes clínicos (CALIXTO, 2010).

A duração relacionada com os testes de toxicidade crônica tem relacionamento direto com as intenções de utilização em humanos: se em dosagem única, ou com parcelamento em vinte e quatro horas, a administração experimental intermitente precisará ser no mínimo de quatorze dias; se o tratamento humano tem previsão para sete ou trinta dias de duração, os animais precisam ter tratamento de forma ininterrupta por um mínimo de trinta ou noventa dias, de forma respectiva (VEIGA JUNIOR et al. 2015).

Segundo esta duração, os testes das dosagens repetidas possuem subdivisão em testes subagudos, ou de dosagens repetidas; testes subcrônicos ou testes crônicos (VEIGA JUNIOR et al. 2015).

As pesquisas farmacocinéticas pré-clínicas possuem serventia para a avaliação da destinação do fármaco após sua administração ao animal de experimentação. A velocidade e a intensidade de absorção, distribuição no organismo, afinidade pelos sítios de ligação, formas de metabolização, velocidade e os órgãos com

responsabilidade por sua excreção do organismo são todos parâmetros de grande importância para as pesquisas de eficácia e da toxicidade (SANTANA et al. 2018).

Tendo esse conhecimento, é possível fazer a antecipação dos efeitos tóxicos com administração das dosagens repetidas e as interações prováveis com outros medicamentos, além da permissão dos cálculos da frequência de administração fundamental para mantimento estável do seu nível plasmático. Estas informações, além da facilitação para extrapolar os humanos, permite o estabelecimento, com maior fundamentação, base iniciais da terapêutica humana (SANTANA et al. 2018).

A extrapolação dessas pesquisas será tanto mais fidedigna quanto em maior proximidade do homem estiver a espécie animal em pesquisa, entretanto, não faz eliminação da necessidade destas pesquisas a serem repetidos, de forma oportuna, em humanos (BRITO, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como foi possível ver, a transformação relacionada a uma planta em medicamento precisa preservar a integridade química e farmacológica do vegetal, na garantia da constância da sua ação biológica e a seguridade de seu uso, além da valorização de seu potencial terapêutico. Com isso, é percebido uma grande complexidade na atividade de desenvolvimento, partindo de plantas medicinais, produtos com constância de composição e propriedades terapêuticos reprodutíveis, como é exigido de outros medicamentos.

Os fitoterápicos e suas diversas formas de utilização possuem distintas complexidades para o componente ativo de sua fórmula. Assim, os critérios relacionados com a eficácia, seguridade e qualidade precisam ser de forma completa atendidos, levando em conta as peculiaridades de cada caso. Além do mais, os medicamentos que advém delas, possuem classificação como produtos fitoterápicos e precisam ter atendimento quanto as exigências legais.

Por fim, sua permanência ou entrada no mercado, num tempo onde as exigências de seguridade, eficiência e qualidade com estabelecimento partindo das agências de regulamentação de medicamentos cada vez mais se tornam rígidas, possuem relação com o desenvolvimento de pesquisas científicas no intuito de obter matérias-primas controladas, assim como com o desenvolvimento de tecnologias em

apropriação para obter os extrativos vegetais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, F. N. R. **Desafios para o desenvolvimento de fitomedicamentos no Brasil no contexto da indústria farmacêutica.** (Dissertação de Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 2014.

BRITO, S. C. D. **Os efeitos do marco regulatório sobre a competitividade da cadeia produtiva de medicamentos fitoterápicos no Brasil.** 2010. xii, 98 p.: Tese (mestrado) -Fundação Universidade Federal do Tocantins. Programa strictu sensu de mestrado em desenvolvimento regional e agronegócio, 2010.

CALIXTO, J. B. **Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytoterapeutic agents).** Bras J Med Biol Res, v. 33, p. 179-89, 2010.

CARVALHO, A. C. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil.** 2011. xxviii, 318 p. : Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2011.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L; MELLO, J.C.P. **Fitoterápicos: um mercado promissor.** Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009; 30(3):241-248

LAPA, A.J; SOUCCAR, C; LIMA-LANDMAN, M.T.R; GODINHO, R.O & NOGUEIRA, T.C.M de L. **Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais.** In: SIM'ES, C.M.O; SCHENKEL, E.P; GOSMANN, G; MELLO, J.C.P de; MENTZ, L.A & PETROVICK, P.R. Farmacognosia. Da planta ao Medicamento. 5.ed. Florianópolis: UFRGS/UFSC, 2014

OLIVEIRA, F. G. S.; LEHN, C. R. **Riscos e perspectivas na utilização de fitoterápicos no Brasil.** Opará: Etnicidades, Movimentos Sociais e Educação, Paulo Afonso, v. 3, n. 4, p. 35-44, jan./dez. 2015.

RUIZ, J. A. **Metodologia científica: guia para eficiência nos estudos.** São Paulo (SP): Atlas; 1992.

SANTANA, I. C.; FERREIRA, L. C.; PERUCHETTI, D.; BACHINSKI, N.; SCARAMELLO, C. B. V. **Perfil de utilização de fitoterápicos por estudantes universitários da Universidade do Rio Grande (UNIGRANRIO).** Rev. Bras. Farm., 89(4): 311-314, 2018.

SILVA, M.I.G; GONDIM, A.P.S; NUNES, I.F.S & SOUSA, F.C.F. **Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracana' (CE).** Rev. Bras. Farmacog. 16(4): 455-462, 2006.

SPINDOLA, D. B.; BINSFELD, P. C. **Fitoterápicos**: oportunidades, desafios e controle sanitário. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/FITOTER%C3%81PICOS%20OPORTUNIDADES,%20DESAFIOS%20E%20CONTROLE%20SANIT%C3%81RIO.pdf>> Acesso em: 29 Abr. 2020

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. **Plantas medicinais: cura segura?** Química Nova, v. 28, n. 3, 2005.

Artigo recebido em: 16 de janeiro de 2022
Aprovado em: 20 de fevereiro de 2022