

Legislação e controle de qualidade de medicamentos fitoterápicos nos países do Mercosul

Legislation and quality control of herbal medicines in Mercosul

Recebido em: 22/06/2016

Aceito em: 13/08/2016

Camile Cecconi CECHINEL-ZANCHETT

AVM Faculdade Integrada. Edifício Carmo. R. do Carmo, 07 - Centro, Rio de Janeiro, RJ. CEP 20011-020, Brasil. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Rua Uruguai, 458 - Centro, Itajaí, Santa Catarina, 88302-202, Brasil. E-mail: camilecechinel@gmail.com

ABSTRACT

This study aimed to collect data on herbal medicines in the Mercosul countries, mainly about the major marketed plants, as well as, biological systems with higher prevalence, health control, market data and key aspects related to legislation. The survey was conducted by document analysis, with a literature review on all types of production in Portuguese, English and Spanish (books, dissertations, theses, documents, laws, articles). It was noted that Brazil has a larger number of regulations on the health and quality control of herbal medicines and it is the largest country in the Mercosul. Herbal medicines most commercialized in the country have action on the central nervous (n=6) and respiratory systems (n=6), with 32%, and with 26% (n=5), the gastrointestinal system. Most of them 63% (n=12) is formulated with dry extract. In Argentina and Paraguay, most of them have action on the gastrointestinal system, with 38% (n=16) and 50% (n=7), respectively. It highlights the lack of studies and legislation mainly in Paraguay, Uruguay and Venezuela. Quality control is governed by regulatory issues; however, Uruguay classifies these products as medicines in general, and in Venezuela, as natural products. The lack of specific resolutions, with the exception of Brazil and Argentina, to guide the steps of production and control of herbal medicines, may complicate to discovery process of new bioactive agents from herbal medicines.

Keywords: medicinal plants, quality control, herbal medicines, drug regulation, Mercosul.

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi levantar dados sobre medicamentos fitoterápicos nos países do Mercosul, tais como principais plantas comercializadas e sistemas biológicos com maior prevalência, controle sanitário, dados de mercado e principais aspectos relacionados às legislações. A pesquisa foi realizada por meio de análise documental, sendo uma revisão de literatura em todos os tipos de produção em português, inglês e espanhol (livros, dissertações, teses, documentos, legislações, artigos). O Brasil, maior país do Mercosul, apresentou a maior quantidade de regulamentações sobre o controle sanitário e de qualidade de medicamentos fitoterápicos. Os medicamentos fitoterápicos mais comercializados no país têm ação no sistema nervoso central (n=6) e sistema respiratório (n=6), com 32%, e no sistema gastrointestinal, com 26% (n=5), e a maioria, 63% (n=12), é formulada com extrato seco. Na Argentina e no Paraguai, a maior parte tem ação no sistema gastrointestinal, com 38% (n=16) e 50% (n=7), respectivamente. É destacada a escassez de estudos e legislações principalmente no Paraguai, Uruguai e Venezuela. E foi possível concluir que o controle da qualidade é regido por órgãos regulamentadores, porém, no Uruguai, medicamentos fitoterápicos são enquadrados como medicamentos em geral, e na Venezuela, como produtos naturais. A falta de resoluções específicas, com exceção do Brasil e Argentina, para nortear as etapas de produção e controle de medicamentos fitoterápicos, dificulta o processo de descobertas de novos agentes bioativos que venham a se tornar medicamentos fitoterápicos.

Palavras-chave: plantas medicinais, controle da qualidade, medicamentos fitoterápicos, legislação de medicamentos, Mercosul.

INTRODUÇÃO

A biodiversidade possui fundamental importância para a sobrevivência na Terra; porém, o homem tomou consciência quanto a isso há menos de 30 anos e a partir daí, houve o reconhecimento de que a humanidade é afetada por alterações de ecossistemas, populações, espécies e alterações genéticas (1). A América do Sul, onde estão localizados países como Brasil, Argentina, Paraguai, Uruguai e Venezuela, possui cerca de um terço da biodiversidade do planeta, porém poucos ingredientes farmacêuticos originados dessa parte do mundo têm alcançado o mercado global. Entre as possíveis barreiras da entrada desses produtos estão as questões culturais, históricas, regulamentares, científicas e econômicas (2).

A utilização de plantas medicinais em pesquisas envolve a investigação da medicina tradicional e popular, acompanhada de isolamento, purificação e caracterização dos princípios ativos, seguindo várias etapas até chegar à promissora descoberta de novos fitofármacos e medicamentos fitoterápicos (3). Embora a América do Sul possua um grande potencial biológico como fonte de novos fármacos para a saúde humana, apenas uma pequena fração do total de vendas de medicamentos derivados de plantas medicinais em países industrializados procede dessa região (2). Estima-se que no Brasil, apenas cerca de 5-10% das plantas existentes foram, ou estão sendo, estudadas cientificamente, com o intuito de comprovar sua eficácia terapêutica (4).

A utilização de plantas medicinais é uma prática enriquecida pelas diferenças culturais. A fitoterapia é o tratamento das doenças com a utilização de substâncias extraídas de plantas e é considerada uma das mais antigas práticas da medicina. Sua utilização é uma forma de tratamento considerada eficaz, e tornou-se popular entre as pessoas e os profissionais de saúde (5). Plantas medicinais para manutenção ou recuperação da saúde ainda são usadas em todo o mundo e a regulamentação do uso pode ocorrer de diversas maneiras. Existem diversas formas possíveis de regulamentação para os fitoterápicos: plantas medicinais, drogas vegetais notificadas, medicamento fitoterápico industrializado ou manipulado, e, fora da área farmacêutica, as plantas medicinais possuem possibilidade de uso como cosmético ou alimento (6).

De acordo com Harvey et al (2015), cerca de 200.000 metabólitos secundários de plantas foram registrados, sendo aproximadamente 170.000 estruturas únicas (7). Ainda, cerca de 15% das intervenções clínicas utilizavam plantas como medicamentos. Apesar desses dados, é provável que muitas espécies de plantas ainda não tenham sido investigadas sistematicamente com foco na descoberta de novos fármacos. Mesmo o uso destas plantas na medicina tradicional ainda precisa ser mais bem explorado.

O conhecimento sobre os fatores que influenciam a composição química de um fitoterápico e as partes da planta que possuem tais compostos em maior quantidade é fundamental e importante para a otimização da produtividade, a fim de tornar o produto final mais viável economicamente, e melhorar a qualidade dos medicamentos sem aumentar os custos na sua produção (8).

Os produtos naturais têm papel importante para as indústrias farmacêuticas, por apresentarem uma diversidade de atividades biológicas como antimicrobiana, antitumoral, antihepatotóxico, etc. Além de serem utilizados como uma forma de terapia, também estão presentes em alimentos nutracêuticos, edulcorante e aditivos alimentares (9).

O uso das plantas medicinais tem provocado e renovado o interesse em compreender melhor as características dos medicamentos delas originadas, em relação a sua composição química e ação farmacológica (10). Grande parte das indústrias farmacêuticas têm investido em pesquisas e desenvolvimento de novos agentes medicinais, com destaque aos produtos fitoterápicos, devido a maior facilidade, em comparação a produtos isolados/sintetizados (4).

Além disso, deve ser ressaltada a preocupação das autoridades em regulamentar os medicamentos fitoterápicos por meio da avaliação de aspectos como eficácia e segurança destes medicamentos. Pois o uso popular, acrescido do pensamento de que por ser natural não faz mal, resultou na pequena quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos com o intuito de comprovar a segurança desses produtos (11).

Diante do exposto, o objetivo foi fazer uma revisão sobre medicamentos fitoterápicos nos países do Mercosul, principais plantas comercializadas e sistemas biológicos com maior prevalência, controle sanitário, dados de mercado e principais aspectos relacionados às legislações.

MÉTODO

A pesquisa foi desenvolvida com base em análise documental, constituindo-se de uma revisão da literatura, na qual foram analisados informações e estudos sobre as legislações dos países do Mercosul, vigentes e pertinentes à área de medicamentos fitoterápicos.

MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NOS PAÍSES DO MERCOSUL

Algumas iniciativas entre os países do Mercosul e associados têm sido desenvolvidas para melhor articular as cadeias produtivas de diversas áreas; entre elas, as de plantas medicinais e fitoterápicos, com destaque na Mercafito. Essa rede tem o intuito de promover e criar fundos de pesquisa e articulações políticas de integração das experiências das cadeias produtivas de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, e implementação da fitoterapia nos sistemas de saúde dos países membros (12). A seguir, serão descritos dados encontrados sobre a situação dos medicamentos fitoterápicos nos países do Mercosul, sendo estes, Brasil, Argentina, Paraguai, Uruguai e Venezuela.

Brasil. Segundo Dutra et al. (2016), apesar da grande biodiversidade brasileira, e do grande interesse por parte da população no uso de plantas medicinais, esse mercado ainda é pequeno (13). O consumo de medicamentos fitoterápicos representa cerca de 261 milhões de dólares, menos de 5% de todas os fármacos e medicamentos comercializados.

Perfeito (2012) relatou que até 2011, havia 382 medicamentos fitoterápicos registrados no país, sendo 74 como medicamentos fitoterápicos simples, e 43 como medicamentos fitoterápicos compostos (12).

Na Figura 1 estão descritas as 15 espécies vegetais com o maior número de registros como medicamentos fitoterápicos, no Brasil. Destacam-se as três principais, *Aesculus hippocastanum*, *Mikania glomerata* e *Ginkgo biloba*.

Aesculus hippocastanum, popularmente conhecida como castanha da Índia, é nativa da Península Balcânica, porém é cultivada em todo o mundo devido à sua beleza. Seu principal constituinte é a esculina. Possui ação antiedematosa, anti-inflamatória, anti-trombótica, e têm poucos registros de efeitos cola-

terais (14). Vale ressaltar que as internações hospitalares causadas por doenças circulatórias, para as quais essa espécie é recomendada, são a principal causa de internação hospitalar a partir dos 50 anos de idade (15).

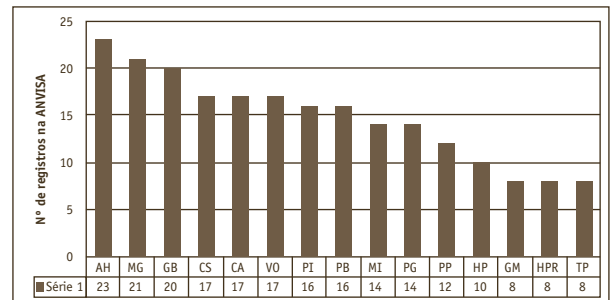


Figura 1: Espécies vegetais com maior número de medicamentos fitoterápicos derivados registrados até 2011 no Brasil (Adaptado de Perfeito, 2012).

AH = *Aesculus hippocastanum* (Castanha da Índia); MG = *Mikania glomerata* (Guaco); GB = *Ginkgo biloba* (Ginkgo); CS = *Cynara scolymus* (Alcachofra); CA = *Cassia angustifolia*, *Cassia senna* e *Senna alexandrina* (Sene); VO = *Valeriana officinalis* (Valeriana); PI = *Passiflora incarnata* (Maracujá); PB = *Peumus boldus* (Boldo); MI = *Maytenus ilicifolia* (Espinha-santa); PG = *Panax ginseng* (Ginseng); PP = *Plantago psyllium* (Psílio); HP = *Hypericum perforatum* (Hipérico); GM = *Glycine max* (Soja); HPR = *Harpagophytum procumbens* (Guarra do diabo); TP = *Thamnus purshiana* (Cáscara sagrada).

Mikania glomerata, guaco, é utilizada como um efetivo e natural broncodilatador, expectorante e é empregada também nos demais problemas respiratórios como gripe, asma e bronquite (16).

Ginkgo biloba, chamado popularmente de ginkgo, é uma espécie medicinal antiga e seu cultivo ocorre em muitos países, com o intuito de fornecer material para a indústria farmacêutica, visando a padronização do extrato da folha (17). De acordo com Nash & Shah (2015), o extrato do *G. biloba* está disponível no mercado como EGb 761(®), padronizado em ginkgolídeos, bilobalidos e flavonoides (18). Esses constituintes apresentam ações terapêuticas como ansiolíticas, hipotensora e contra enxaqueca. Isso tem levado à investigação clínica para a sua utilização como um agente terapêutico para distúrbios cardiovasculares e neurológicos.

A Tabela 1 mostra os 19 medicamentos fitoterápicos brasileiros mais vendidos e suas respectivas vendas entre 2013 a 2014 em milhões de dólares. Destacam-se os três com maior arrecadação como sendo o Tamarine, Abrilar e Seakalm (13).

Tabela 1: Medicamentos fitoterápicos industrializados brasi-

leiros mais vendidos em 2014 (em milhões de dólares).

Colocação	Nome comercial do medicamento	Vendas 2014 (US\$)
1°	TAMARINE	26.62
2°	ABRILAR	23.96
3°	SEAKALM	19.28
4°	GINKOLAB	15.41
5°	FORFIG	14.60
6°	EPAREMA	14.35
7°	PASALIX	13.89
8°	NATURETTI	12.70
9°	CALMAN	11.60
10°	PLANTABEN	11.59
11°	ACHEFLAN	11.06
12°	KALOBA	10.46
13°	ARPADOL	10.31
14°	ARLIVRY	10.14
15°	TORANTE	9.86
16°	PHITOSS	9.70
17°	GINKOMED	8.24
18°	TEBONIN	8.08
19°	LEGALON	6.93

Valor em 2014: USD\$ 1,00 = R\$ 2,259. Adaptado de Dutra et al (2016).

De acordo com Newman & Cragg (2016), aproximadamente 60% dos medicamentos disponíveis são oriundos de alguma forma de produtos naturais (19). Só em 2008, o mercado mundial de medicamentos de origem vegetal foi de 19,5 bilhões de dólares, estimando um crescimento de 600% nos anos seguintes (20).

Segundo Cechinel-Filho (2015), a palavra inovação tem sido tema de diversas indústrias brasileiras, devido à competitividade, e na área farmacêutica, os laboratórios têm investido na pesquisa e desenvolvimento de novos agentes medicinais, destacando os fitoterápicos, por serem mais “fáceis” quando comparados aos produtos sintéticos (4). Porém as etapas são muitas até o produto final, com alto custo, o que dificulta o processo.

Apesar do grande interesse em plantas medicinais, apenas um fitoterápico brasileiro, o Acheflan®, produzido do óleo da planta *Cordia verbenacea*, está entre os 19 fitoterápicos mais vendidos no Brasil. Os outros são de plantas importadas da Europa e África (13).

O Acheflan® foi lançado em 2005, e até ir ao mercado, foram sete anos de estudo, envolvendo mais de 100 profissionais de diferentes áreas, e mais de 15 milhões de reais de investimento. Mas o pioneirismo desse medicamento fitoterápico foi importante para despertar o interesse de outras empresas, motivando também pesquisadores da área de produtos naturais (4).

Vale ressaltar que vários Estados brasileiros implantaram o uso de medicamentos fitoterápicos no sistema público. Porém, a falta de incentivo das prefeituras levou a desativação de alguns programas. Infelizmente, no Brasil, as políticas públicas não priorizam o tratamento com plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, justificando esse pequeno mercado (21).

Dutra et al (2016) afirmaram que as pesquisas de plantas medicinais no Brasil ainda estão limitadas à Academia, com apenas alguns exemplos de sucesso de parcerias com a indústria (13).

Quadro 1: Medicamentos fitoterápicos industrializados brasileiros mais vendidos entre 2013-2014, espécies, partes utilizadas, material empregado, e indicações de uso (com base nas bulas).

Produto	Espécies e partes utilizadas	Material empregado	Indicação de uso
TAMARINE	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.- folhas <i>Tamarindus indica</i> L - frutos <i>Cassia fistula</i> L - frutos <i>Coriandrum sativum</i> L - frutos	Extrato seco	Constipação intestinal crônica e secundária; preparação para os exames radiológicos e endoscópicos.
ABRILAR	<i>Hedera helix</i> - folhas	Extrato seco	Afeções broncopulmonares inflamatórias agudas e crônicas, com aumento de secreções e/ ou broncoespasmo associado
SEAKALM	<i>Passiflora incarnata</i> L. - partes aéreas	Extrato seco padronizado	Insônia e ansiedade
GINKOLAB	<i>Ginkgo biloba</i> L. - folhas	Extrato seco	Facilitador do fluxo sanguíneo arterial, cerebral e periférico, no combate a radicais livres
FORFIG	<i>Silybum marianum</i> L. Gaerth - frutos	Extrato seco	Distúrbios hepato-biliares (colagogo e colerético); prisão de ventre
EPAREMA	<i>Peumus boldus</i> - folha <i>Sfrangula purshiana</i> DC A. Gray - cascas <i>Rheum palmatum</i> L. - rizomas e raízes	Extrato mole	Distúrbios do fígado e da digestão; prisão de ventre leve

continua >>>>

Quadro 1: (cont.). Medicamentos fitoterápicos industrializados brasileiros mais vendidos entre 2013-2014, espécies, partes utilizadas, material empregado, e indicações de uso (com base nas bulas).

Produto	Espécies e partes utilizadas	Material empregado	Indicação de uso
PASALIX	<i>Passiflora incarnata</i> L. – partes aéreas <i>Salix Alba</i> L. – cascas <i>Crataegus oxyacantha</i> L. – partes aéreas	Extrato seco padronizado	Ansiedade e insônia
NATURETTI	<i>Senna alexandrina</i> Mill. - folhas <i>Cassia fistula</i> L. - frutos	Extrato ácido Extrato seco	Prisão de ventre crônica ou momentânea devido a viagens, menstruação, dietas, cirurgias e alteração de hábitos alimentares
CALMAN	<i>Passiflora incarnata</i> L. – flores e folhas <i>Crataegus oxyacantha</i> L – flores e folhas <i>Salixalba</i> L - cascas	Extrato seco	Ansiedade, distúrbios comportamentais do sono na criança, distúrbios neurovegetativos, enurese de origem não orgânica, hipertensões leves, insônias e irritabilidade
PLANTABEN	<i>Plantago ovata</i> Forsk – cascas da semente	Não informado	Alternância de diarreia e constipação intestinal (intestino irritável, diverticulose) Constipação intestinal crônica habitual ou momentânea; diarreias de origem funcional e como adjuvante em casos de doença de Crohn
ACHEFLAN	<i>Cordia verbenacea</i> DC. - folhas	Óleo essencial	Tendinites, afecções musculoesqueléticas associadas à dor e inflamação, como dor miofascial; em quadros inflamatórios dolorosos associados a traumas de membros, entorses e contusões
KALOBA	<i>Pelargonium sidoides</i> D.C. - raízes	Extrato etanólico	Sintomas de infecções agudas do sistema respiratório (resfriado, sinusite, infecção da garganta e bronquite não alérgica)
ARPADOL	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC - raízes	Extrato seco 5%	Artrites e artroses; tratamento de dores lombares, dores musculares e demais dores que acometem os ossos e as articulações
ARLIVRY	<i>Hedera helix</i> - folhas	Extrato seco	Tosse e dos sintomas de doenças inflamatórias como inflamação dos brônquios
TORANTE	<i>Hedera helix</i> Linné- folhas	Extrato seco	Sintomas associados a doenças brônquicas e pulmonares que cursam com aumento de secreções e/ou espasmo estreitamento dos brônquios
PHITOSS	<i>Hedera helix</i> L. - folhas	Extrato seco	Resfriados comuns associados a hipersecreção de muco e tosse produtiva e alívio sintomático de doenças inflamatórias agudas ou crônicas das vias aéreas superiores
GINKOMED	<i>Ginkgo biloba</i> L. - folhas	Extrato seco padronizado	Desordens e sintomas decorrentes da deficiência do fluxo sanguíneo cerebral como problemas de memória, função cognitiva, tonturas, dor de cabeça, vertigem, zumbidos; estágios iniciais de demências (como Alzheimer e demências mistas), além de distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente) e problemas na retina
TEBONIN	<i>Ginkgo biloba</i> L. - folhas	Extrato seco EGb 761®	Distúrbios das funções do Sistema Nervoso Central; distúrbio vascular periférico; distúrbios neurossensoriais
LEGALON	<i>Silybum marianum</i> - fruto	Extrato seco	Hepatoprotetor indicado para o tratamento dos distúrbios digestivos que ocorrem nas doenças do fígado e das lesões tóxicas do fígado, e como tratamento de suporte na doença inflamatória crônica do fígado e na cirrose hepática

No Quadro 1 são mostrados os medicamentos fitoterápicos industrializados brasileiros mais vendidos, com a descrição das espécies que os compõem, partes utilizadas, tipo de extração utilizada e indicações de uso. Vale ressaltar que alguns são baseados nas mesmas espécies, destacando que quatro são compostos apenas por *Hedera helix* (hera), três por *Ginkgo biloba* (ginkgo) e dois por *Silybum marianum* (cardo mariano)”.

Tanto o Pasalix quanto o Calman, possuem as mesmas espécies em sua composição, sendo utilizadas *Passiflora incarnata* L. (maracujá), *Salix alba* L. (salgueiro branco) e *Crataegus oxyacantha* L. (crataegus).

De acordo com Andriolo et al (2012), devido aos efeitos colaterais que ocorrem com o uso dos medicamentos ansiolíticos convencionais, cerca de 43% dos pacientes que apresentam transtornos da ansiedade usam

alguma forma complementar de terapia, entre elas, os medicamentos fitoterápicos (22).

Pode ser observado, na Figura 2, que a maioria desses fitoterápicos mais comercializados têm ação no sistema nervoso central (SNC) (n=6) e sistema respiratório (n=6), ambos com 32%, seguidos pelo sistema gastrointestinal com 26% (n=5).

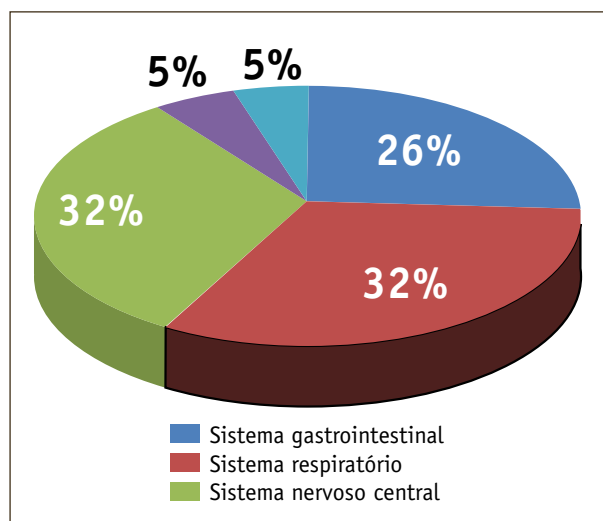


Figura 2: Sistemas -“alvo” dos medicamentos fitoterápicos industrializados brasileiros mais vendidos

As doenças do aparelho respiratório acometem mais crianças e adolescentes, correspondendo a cerca de 70% da causa de internações hospitalares (15). Porém, Santos et al (2013) também observaram que as doenças respiratórias (18%) foram a maior causa de internação de idosos em um Hospital no Rio Grande do Sul, seguido por doenças do sistema cardiovascular (12,28%) (23).

Dessa forma, é possível observar a importância das doenças do sistema respiratório, principalmente em grupos de risco, corroborando com o encontrado em relação aos medicamentos fitoterápicos mais vendidos.

Também é relevante destacar que os distúrbios da ansiedade são os tipos mais comuns de distúrbios do SNC no mundo, e os benzodiazepínicos fazem parte do grupo de medicamentos mais utilizados para tratar a ansiedade, porém, com muitos efeitos colaterais são evidenciados. Devido a isso, a busca de potenciais agentes terapêuticos que tenham ação em distúrbios neurológicos tem crescido consideravelmente nas últimas décadas (22).

De forma global, as doenças cardiovasculares, seguida por doenças respiratórias, são as maiores causas

de morte no mundo em homens, e em mulheres destacam-se como as principais o câncer de mama e doenças cerebrais vasculares (24).

A Figura 3 mostra que a maior parte dos medicamentos da Tabela 2, 63% (n=12), é composto do extrato seco das espécies vegetais, seguido pelo extrato seco padronizado (n=2).

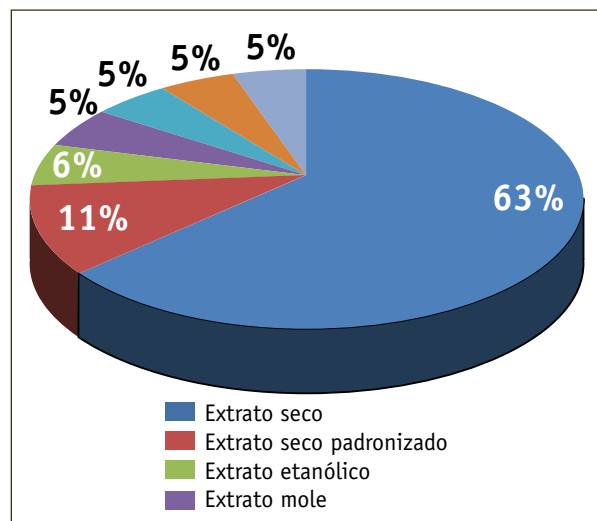


Figura 3: Tipos de Extratos ativos dos medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil entre 2013-2014

O extrato seco por definição é a preparação sólida obtida pela evaporação do solvente utilizado na extração. Apresentam no mínimo 95% de resíduo seco. Os extratos secos padronizados, possuem o teor de constituintes ajustado (25).

O fato da maioria dos medicamentos fitoterápicos ser feita a partir do extrato seco, pode ser justificada pois 80% das formas farmacêuticas utilizadas no mercado farmacêutico são comprimidos, com grande aceitação por parte da população (26).

No Brasil, guias sobre a medicina tradicional existem desde 1967, e a grande maioria foi atualizada em 2004. Elas estabelecem a regulamentação desses produtos, como a identificação botânica correta, padrões básicos de qualidade e a necessidade de garantir a segurança e eficácia dos mesmos. Além disso, há várias Resoluções específicas, sendo regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (27). Desde 1967, o processo de registro passou por facilitações, com maior flexibilidade dos critérios para comprovar a eficácia e a segurança dos medicamentos fitoterápicos, que devem seguir as Boas Práticas de Fabricação regulamentadas pela RDC no 17/2010 (28).

Apenas estabelecimentos certificados pela Anvisa podem registrar medicamentos fitoterápicos, sendo que há mais de 600 medicamentos com base em plantas registradas, a partir de aproximadamente 150 espécies diferentes, sendo apenas 16% provenientes da América do Sul (27).

De acordo com Pereira (2013), para a comprovação de segurança e eficácia, as empresas podem utilizar quatro formas para obter o registro de fitoterápicos (28), sendo elas:

- Obter a pontuação definida por meio de estudos farmacológicos e toxicológicos presentes na “Lista de Referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos”;

- Comprovação, por meio de estudos pré-clínicos e clínicos, da mesma forma que ocorre com medicamentos novos;

- Levantamento bibliográfico etnofarmacológico;

- Estar na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN 05/08), que possui 36 espécies vegetais que não necessitam de comprovação de eficácia e segurança, devido a quantidade de estudos que já foi publicado sobre cada uma delas.

Brito et al (2014), avaliando a adequação às normas de alguns fitoterápicos no Brasil, mostraram que muitos têm atendido, em parte, os controles exigidos em relação aos quesitos de segurança, eficácia e qualidade, e grande parte destes se adequaram às mudanças exigidas nas legislações brasileiras, o que faz com que os fitoterápicos comercializados se tornem verdadeiros concorrentes dos medicamentos convencionais (29).

Vale destacar que muitos tendem a registrar esses produtos como alimentos ou cosméticos, porque os requerimentos sobre qualidade e segurança são mais simples, sem precisar ter alegações terapêuticas (27).

Argentina. Ervas medicinais e aromáticas são grupos de plantas com grande potencial para melhorar o desenvolvimento econômico dos países. A Argentina, por exemplo, possui uma longa história de uso de plantas tanto na medicina popular como em produtos comerciais (30).

A Argentina é um dos 25 países mais biodiversos do mundo, devido à riqueza de espécies e endemismo. As regiões onde se encontram o maior número de espécies, gêneros e famílias são: Nordeste e Noroeste, destacando Misiones e Salta como as províncias mais importantes nesse quesito (31).

Quadro 2: Drogas vegetais incluídas no registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais na Argentina.

Nome científico	Nome popular	Parte utilizada	Indicações de uso
<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam) D.C.	Marcela	Folhas e flores secas	Oral - Transtornos digestivos como dispepsia
<i>Aesculus hippocastanum</i> L	Castanha da Índia	Sementes maduras secas	Oral - Alívio de sintomas como insuficiência venosa nos membros inferiores
<i>Aloe vera</i> (L) Burm. F	Aloe	Folhas	Tópico - Dermatites causadas por queimaduras leves ou radiação
<i>Aloysia citriodora</i> (Cav.) Ort., <i>Lippia citriodora</i> (Ort.) HBK.	Lúcia-lima	Folhas secas	Oral - Distúrbios gastrointestinais associado a irritação
<i>Althaea officinalis</i> L.	Altéia	Raízes secas	Tópico - Estomatites e faringite associada à tosse seca Oral - Distúrbios gastrointestinais leves
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L) Sprengel	Uva ursi	Folhas secas	Oral - Antisséptico urinário
<i>Arnica montana</i> L	Arnica	Flores secas	Tópico - Anti-inflamatório (hematomas de batidas, inflamação por picadas de insetos)
<i>Baccharis articulata</i> Persoon <i>Baccharis crispa</i> Sprengel <i>Baccharis trimera</i> (Less) DC <i>Baccharis genistelloides</i> Persoon var. <i>trimera</i> (Less.) DC	Carqueja	Flores secas	Oral - Transtornos hepato-vesiculares
<i>Calendula officinalis</i> L.	Calêndula	Flore secas	Tópico - Lesões com inflamação de pele e mucosas
<i>Cecropia pachystachya</i> Trécul.	Embaúba	Folhas secas	Afecções das vias respiratórias
<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban	Centela	Partes aéreas secas	Oral: Sensação de pernas cansadas Tópico: Ulcerações na pele, queimaduras e como cicatrizante

continua >>>>

Quadro 2: (cont.). Drogas vegetais incluídas no registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais na Argentina.

Nome científico	Nome popular	Parte utilizada	Indicações de uso
<i>Senna alexandrina</i> P. Miller <i>Cassia acutifolia</i> Del. <i>Cassia agustifolium</i> Vahl	Sene	Folículos	Oral – Constipação intestinal ocasional
<i>Cynara scolymus</i> L.	Alcachofra	Folhas	Oral – Dispepsias associadas a transtornos hepatobiliares; colágeno e colérico
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupret Maxim) Maxim	Ginseng siberiano	Rizomas secos	Oral – Fadiga geral causada por alguma enfermidade
<i>Equisetum arvense</i> L.	Cavalinha	Partes aéreas estéreis	Oral – Diurético
<i>Foeniculum vulgare</i> Miller subsp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	Funcho	Frutos secos	Oral – Transtornos gastrointestinais como espasmos e inflamações; cólica menstrual
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgo	Folhas secas	Oral – Vertigem e zumbidos; comprometimento cognitivo leve; irrigação cerebral; distúrbios circulatórios periférico
<i>Hamamelis virginiana</i> L.	Hamamelis	Folhas secas	Oral – Crises de hemorroidas; insuficiência venosa crônica nos membros inferiores
<i>Humulus lupulus</i> L.	Lúpulo	Inflorescências femininas secas	Oral – Nervosismo e insônia leve
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hipérico	Partes aéreas superiores	Oral – Depressão leve a moderada
<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linho	Sementes maduras secas	Oral – Transtornos gastrointestinais
<i>Lippia turbinata</i> Griseb <i>Lippia fissicalyx</i> Troncoso	Poleo	Partes aéreas	Oral – Digestivo
<i>Malva sylvestris</i> L.	Malva	Flores secas	Oral e tópico – Efeito calmante na mucosa respiratória; dermatites e estomatites; crises de hemorroidas
<i>Matricaria recutita</i> L. (<i>Matricaria chamomilla</i> L., <i>Chamomilla recutita</i> (L. Rauschert)	Camomila	Inflorescências	Oral – Dispepsia e espasmos gastrointestinais Tópico – Anti-inflamatório (pele e mucosas)
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reissek	Espinheira santa	Folhas secas	Oral – Dispepsias, gastrite e úlcera gastroduodenal
<i>Melissa officinalis</i> L.	Melissa	Folhas secas	Oral – Estados leves de nervosismo e insônia; doenças gastrointestinais
<i>Menta x piperita</i> L.	Hortelã-pimenta	Folhas secas	Oral – Transtornos digestivos como dispepsia e flatulências
<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	Ginseng oriental	Raízes secas	Oral – Fadiga geral
<i>Passiflora coerulea</i> L.	Passiflora	Partes aéreas floridas secas	Oral – Nervosismo, ansiedade e problemas de insônia leve
<i>Peumus boldus</i> Mol.	Boldo	Folhas secas	Oral – Distúrbios gastrointestinais e dispepsia leve; colérico e colágeno
<i>Pimpinella anisum</i> L.	Anis	Frutos	Oral – Resfriado, faringite, estomatite e dispepsias
<i>Polygala senega</i> L.		Raízes secas	Oral – Expectorante
<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	Cáscara sagrada	Cascas secas	Oral – Constipação ocasional.
<i>Serenoa repens</i> (Bartram) Small	Saw Palmetto	Frutos maduros parcialmente secos	Oral – Hipertrofia benigna de próstata
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertner	Cardo mariano	Frutos maduros secos	Oral – Problemas digestivos; colágeno; hepatoprotetor
<i>Tilia spp</i>	Tília	Inflorescências secas	Oral – Nervosismo leve, ansiedade e insônia leve
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valeriana	Raízes e rizomas secos a menos de 40°C	Oral – Insônia leve associada à ansiedade
<i>Vitis vinifera</i> L.	Uva	Folhas e frutos	Oral – Insuficiência venosa crônica de membros inferiores
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gengibre	Rizomas secos	Oral – Alívio de náuseas

Adaptado de ANMAT, 2009.

Em 1998, mais de 60 espécies eram usadas pela população, constituindo 82 produtos comerciais. E nos últimos anos o interesse e o consumo por esses produtos têm aumentado. Esses valores cresceram, sendo que em 2006, eram 140 espécies, sendo utilizadas em mais de 160 diferentes produtos (30).

O país possui uma flora rica, com mais de 9938 espécies, distribuída em 274 famílias. Compreende mais de 1.529 táxons, agrupados em 175 famílias e 688 gêneros de plantas vasculares. Mas, apenas 14% da flora da Argentina é utilizada na medicina popular (31).

Os medicamentos fitoterápicos na Argentina são classificados como aqueles que contêm exclusivamente como ingredientes ativos, as matérias primas vegetais e/ou misturas destas, caracterizados pela reprodutibilidade e consistência de sua qualidade, eficácia e segurança, validados por antecedentes etnofarmacológicos de utilização, documentos científicos seguros ou ensaios clínicos fase III. Eles precisam ser inscritos no Registro de Especialidades Medicinais (REM), na definição de medicamento herbal ou medicamento herbal em uso tradicional (32).

As plantas medicinais são autorizadas para serem vendidas em Herboristerias, porém as misturas são controladas pela Lei 16.463/64. Em 1993, o Ministério da Saúde regulamentou a obrigatoriedade do registro de plantas medicinais e dos laboratórios, por meio dos Decretos 1890/92, 150/92 e 177/93, que dispõem sobre o registro, elaboração, fracionamento, prescrição, comercialização, exportação e importação de medicamentos. Cerca de 889 monografias existem na Argentina, sendo 56 descritas apenas como drogas cruas e 33 como extratos ou frações (33-36).

Na Argentina, para que novos produtos medicinais sejam autorizados, além do laboratório, é necessário preencher os requerimentos da Lei 16.463 de 1964, Artigo 27. (37,38). A Resolução 144/98 da ANMAT é destinada a especialidades medicinais, e estabelece normas sobre drogas vegetais, fitoterápicos e pessoas envolvidas nessas atividades. Traz também as definições de medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais (39). Os requisitos técnicos para o registro dos medicamentos fitoterápicos são definidos pela Disposição da ANMAT 2673/99, e estes podem ser administrados somente via oral ou tópica (40).

É importante relatar que, assim como há uma lista de drogas vegetais incluídas no registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais, a Disposição 1788/00 es-

tabelece uma lista com 112 espécies que não podem ser utilizadas para o preparo de fitoterápicos por sua toxicidade em humanos (41,42).

No Quadro 2 estão descritas as 39 drogas vegetais incluídas no registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais na Argentina.

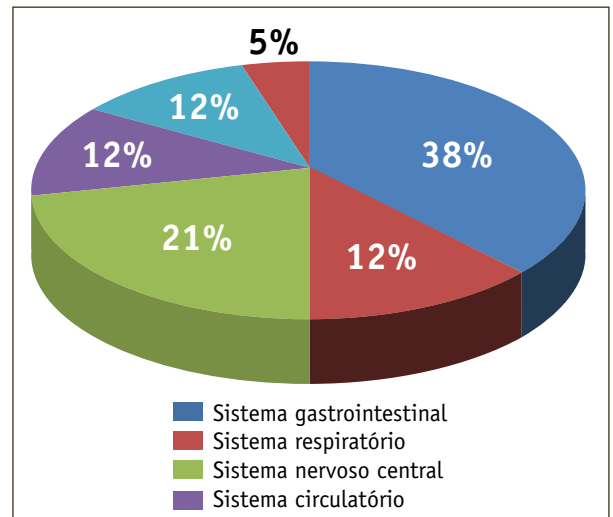


Figura 4: Sistemas “alvo” das drogas vegetais registradas na Argentina

Não foram encontrados estudos sobre os medicamentos fitoterápicos industrializados na Argentina, porém, de acordo com Juliani et al (2007), entre as drogas que não precisam de prescrição, como extratos e tinturas, os grupos mais importantes com maior percentual de uso são *Cynara scolymus* L. (Alcachofra) e *Solanum dulcamara* (Dulcamara) com 19%, seguida pela *Passiflora incarnata* L. (Maracujá) (13%), *Baccharis trimera* (Carqueja) (9%) e *Erythrina crista-galli* (Corticeira) (9%) a flor nacional da Argentina, além de *Fucus vesiculosus* (Bodelha) (9%) (30). Dentre as seis espécies citadas, apenas três (Alcachofra, Maracujá e Carqueja), encontram-se no Quadro 2, sendo inclusas no registro como medicamentos fitoterápicos (30).

A grande maioria das drogas vegetais registradas, 38% (n=16), são destinadas ao tratamento de doenças do sistema gastrointestinal, seguido por doenças do sistema nervoso central, com 21% (n=9), sistema respiratório, circulatório e dermatites, todas com 12% (n=5) (Figura 4).

Corroborando com o encontrado sobre as espécies registradas como medicamento fitoterápico na Argentina, e seus sistemas “alvo”, Vitto et al (1997) observaram plantas usadas tradicionalmente e como medicamentos herbais na Província de San Luis, e viram que cerca de

30% das espécies eram utilizadas para distúrbios do sistema gastrointestinal e enfermidades relacionadas, quase a mesma quantidade era utilizada como purgante; cerca de 40 plantas eram usadas para tratar sintomas do sistema respiratório. Para tratar úlceras, feridas e doenças na pele, eram quase 30 espécies, e como antiespasmódica, antidiarreica, antirreumáticas, cerca de 20 espécies para cada uma (43).

Em adição, Furlan et al. (2011), investigando o uso de plantas medicinais em Córdoba entre pessoas do meio rural, observaram que a maior proporção das plantas utilizadas era para o tratamento de doenças do trato gastrointestinal, em todos os locais de estudo, com 32-41%, principalmente para problemas hepáticos e indigestão (44). Em seguida, vieram as espécies para tratamento de afecções respiratórias com 13-26%, depois doenças do sistema circulatório 6-10%.

Esses dados corroboram com os dados divulgados pela empresa Euromonitor International (45), que relatou que na Argentina, há uma alta taxa de automedicação, ocorrendo em cerca de 40% da população, além da percepção da população de que ervas e produtos tradicionais possuem baixo índice de efeitos colaterais, optando por produtos naturais, por serem “naturais” e menos nocivos à saúde.

Nesse contexto, em relação a doenças do trato gastrointestinal, Campos-Navarro & Scarpa (2011) relataram que a indigestão é um dos problemas mais relevantes entre a população argentina, tendo várias causas, como a ingestão excessiva de alimentos (46). Existem várias formas de tratamento, mas o mais comum é o uso de plantas medicinais. Os autores estudaram documentos bibliográficos abrangendo 300 anos (entre 1710 a 2010). Um total de 152 espécies de plantas usadas para tratar a indigestão foram encontradas em 360 citações completas, sendo *Dysphania ambrosioides* L. (erva de Santa Maria), *Alternanthera pungens* Kunth (perequitiño), *Ruta chalepensis* L.; *Clinopodium gilliesii* Benth., *Aloysia polystachya* Griseb. & Moldenke (burrito), *Lippia turbinata* Griseb. (poleo) e *Pluchea sagittalis* (Lam) Cabrera (quitoco) as mais citadas.

Na Argentina, há leis e regulamentações sobre a prática do uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, porém, são poucos os estudos científicos sobre o uso desses produtos por parte da população. A indigestão é comum nessa população, e as plantas medicinais são muito utilizadas para aliviar esse problema.

Furlan et al (2016) avaliaram 76 jardins particulares em meio rural, semi rural e urbano na Província

de Misiones, e observaram que eram muito similares, apenas 30% das espécies diferiram entre elas nos três ambientes (47). Eles destacaram que a mais prevalente na zona rural foi a *Mentha spicata* L. (hortelã-verde); *Artemisia absinthium* L. (absinto), na semi rural; e *Aloe maculata* (babosa), em áreas urbanas. Os autores relataram um amplo intercâmbio de espécies entre a população local, o que indica a grande adaptabilidade das plantas, além de demonstrar que as plantas medicinais em hortas fazem parte da “soberania de saúde” local.

Ceballos e Perea (2014) investigaram as plantas medicinais utilizadas para tratar enfermidades, pelas 12 localidades que formam a comunidade indígena de Quilmes, no Noroeste da Província de Tucumán (48). Os autores observaram que, das 84 espécies vegetais encontradas, 64,3% (n=54) eram nativas, e a maioria das espécies era utilizada apenas como medicinal, sendo 12 utilizadas como medicinais e aromáticas. Essas espécies eram usadas para tratar diversas enfermidades, sendo que a comunidade só procurava o médico quando a dor era persistente ou em casos de doença grave.

Todas as questões sobre regulamentação de importação local, manufatura, depósito e comercialização de medicamentos, inclusive dos produtos à base de plantas, são feitos baseados na Lei 16.463/64. A ANMAT é a autoridade reguladora desses produtos, que podem ser medicinais, cosméticos ou alimentos, dependendo da composição química dos mesmos. Quando o produto possui algum efeito terapêutico, geralmente é considerado como medicinal (49).

Na Argentina, os medicamentos fitoterápicos devem ser registrados antes da sua comercialização, preenchendo todos os requisitos da ANMAT nº 2673/99, no qual são exigidas informações tais como o nome científico e popular, parte da planta utilizada, método de secagem, estabilização, conservação, colheita, determinação de impurezas, análise microbiana (aflatoxinas), informações de toxicidade, entre outros (50).

Os ensaios clínicos, desde a autorização, até a execução, são regulados pela Resolução 1.480/2011, do Ministerio de Salud de la Nación e pela Resolução 6.677/2010 da ANMAT. A ANMAT é a autoridade reguladora responsável pela autorização, supervisão, controle e inspeção dos testes. Os ensaios também necessitam de aprovação do comitê de ética e do diretor da instituição médica responsável pelos testes (49).

Os parâmetros de eficácia e segurança são avaliados por meio de documentos científicos e investigações etnofarmacológicas, e são elaborados em farmácias públicas

ou privadas devidamente registradas, cumprindo as Boas Formas de Fabricação da Disposição 2671/99 e 2819/04 (50). A ANMAT faz a classificação dos produtos e publica uma lista terapêutica nacional, que inclui receitas magistrais com efeito medicinal e terapêutico conhecidas (49).

A busca por informações sobre a segurança dos fitoterápicos e drogas vegetais se dá através de publicações científicas ou farmacopeias reconhecidas, e a eficácia, pela literatura científica, investigações etnobotânicas e ensaios farmacológicos (50).

Paraguai. No Paraguai, os medicamentos à base de plantas, são regulados pela Lei 1119/97 e pelo Decre-

to 7442/2000, do Ministério da Saúde e Bem-Estar Social. Dentro do grupo de fitoterápicos estão os chamados medicamentos herbários (51).

O Paraguai é um caso particular, com grande complexidade etnobotânica, reconhecida e conhecida por ter mais de 510 espécies diferentes registradas e comercializadas nos mercados paraguaios. Cerca de 20% das ervas medicinais usadas no Paraguai são de outros países, e 40% são provenientes da Europa. Aproximadamente 90% da população consomem diariamente uma grande quantidade de plantas medicinais adicionadas à infusão de mate (*Ilex paraguayensis*) (52).

Quadro 3: Plantas medicinais mais comercializadas em Assunção, Paraguai, em ordem decrescente.

Nome científico	Nome popular	Indicações de uso
<i>Peumus boldus</i> Mol.	Boldo	Distúrbios gastrointestinais e dispepsia leve; colérico e colagogo
<i>Borago officinalis</i>	Borragem	Gripe e resfriado
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Camomila	Dispepsia e espasmos gastrointestinais
<i>Pimpinella anisum</i> L	Anis	Resfriado, faringite, estomatite e dispepsias
<i>Enethum raveolens</i>	Endro	-
<i>Mentha piperita</i>	Hortelã-pimenta	Transtornos digestivos como dispepsia e flatulências
<i>Baccharis trimera</i>	Carqueja	Transtornos hepato-vesiculares e digestivos
<i>Rhynchosia eduli</i> sgriseb	"Uruzuhe'é"	-
<i>Maytenus aquifolium</i>	Espinheira-Santa	Dispepsias, gastrite e úlcera gastroduodenal
<i>Gymnos pteris ruffa</i>	"Doradilla"	-
<i>Cassia angustifolia</i>	Sene	Constipação intestinal ocasional
<i>Aloysiapolystachya</i>	Burrito	-
<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni	Estévia	-
<i>Linum usitatissimum</i> L	Linho	Transtornos gastrointestinais

Adaptado de Fretes (2010).

No Paraguai, há um grande número de espécies vegetais utilizadas com fins terapêuticos, e é uma prática tradicional no país que vem desde os povos ancestrais. As plantas medicinais são utilizadas secas, frescas ou como fitoterápicos (53).

As plantas medicinais e aromáticas constituem um mercado cada vez mais promissor para os países ibero-americanos, devido principalmente ao surgimento de forma global do "consumo verde" (51).

No Paraguai dentre as quase 600 espécies identificadas de plantas medicinais e aromáticas, cerca de 50 são ofertadas nos mercados. Dentre as 50 comercializadas, 15 possuem a maior quantidade de vendas, sendo as mais importantes em volume de vendas (Quadro 3) o *Peumus boldus* Mol. (Boldo), com 19%, *Borago officinalis* (Borragem) com 17%, seguido *Matricaria chamomilla* L. (Camomila), *Pimpinella anisum* L (Anis) com 12%, e *Enethum graveolens* (Endro) com 8% (51)

Segundo Maidana et al. (2015), apesar da grande aceitação e grande uso de produtos à base de plantas no Paraguai e região, apenas um pequeno número de espécies tem sido devidamente estudado seguindo critérios científicos. Porém, o acesso às informações não é fácil aos profissionais da saúde, muito menos aos pacientes (53). Em adição, poucas espécies possuem estudos farmacológicos experimentais e clínicos. Devido a essas dificuldades, é pouca a literatura científica disponível.

Pode ser observado, na Figura 5, que os distúrbios do trato gastrointestinal são os mais representativos, com 50% (n=7) em relação às espécies mais comercializadas em Assunção, no Paraguai. Esses dados corroboram com os percentuais encontrados na Argentina, onde também foram os mais representativos. Por outro lado, no Brasil, o uso de medicamentos fitoterápicos com essa indicação ficou em terceiro lugar.

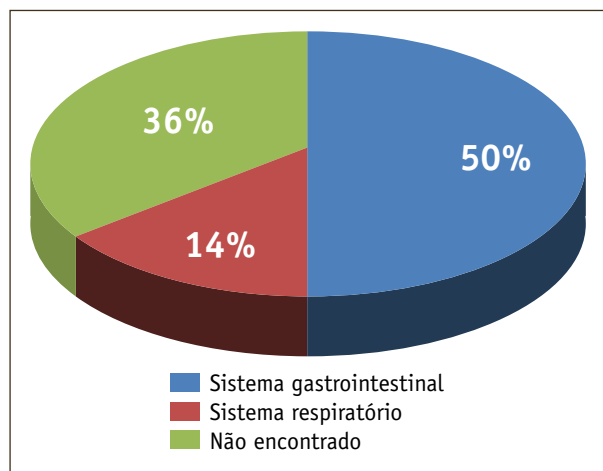


Figura 5: Sistemas “alvo” das espécies mais comercializadas em Assunção, Paraguai.

Degen de Arrúa et al (2009) fizeram uma revisão sobre a legislação paraguaia relativa a plantas medicinais e fitoterápicos, e observaram que não havia lei específica que definia “planta medicinal”, “fitoterápico” e “fitoterapia” (54). A Lei 1119/97 considera que produtos com base em plantas medicinais podem ser formulados como “medicamentos especiais”. E o Decreto 7442/02 (55) faz a regulamentação e traz os requisitos para o registro de medicamentos derivados de plantas medicinais e homeopáticos, como por exemplo, rotulagem, dados de farmacologia necessários, controle do produto final, entre outros. Assim, os regulamentos sobre produção, venda, publicidade de medicamentos em geral, podem ser aplicados aos derivados de plantas medicinais também. As autoras relataram a necessidade de uma Política Nacional para o consumo racional e seguro de plantas medicinais com fins terapêuticos, pois o país possui uma rica biodiversidade e é influenciada pela cultura Guaraní, que deixou um conhecimento valioso sobre o uso de plantas (54).

No Paraguai, ainda não há legislação específica para plantas medicinais e fitoterápicos, sendo estes enquadrados como medicamentos especiais. Porém o uso das plantas faz parte do dia a dia da maioria da população, principalmente adicionadas ao mate. Os estudos sobre o uso de plantas medicinais são poucos e de difícil acesso, bem como sobre o uso de fitoterápicos, o que é preocupante, porque conhecer o que é mais utilizado pela população em geral e seus respectivos estudos, auxiliam em relação ao uso seguro dessas espécies.

As plantas medicinais e seus preparados seguem os procedimentos sanitários do Decreto 7442/00. No Paraguai, são considerados medicamentos fitoterápicos, as

drogas vegetais e diferentes tipos de produtos obtidos a partir delas, sem substâncias ativas quimicamente definidas, e que tenham atividade terapêutica. São comercializados em Farmácia e “Herboristerias”, tendo a eficácia e segurança validadas por meio de documentação tecnocientífica, comprovada por estudos científicos e investigações etnofarmacológicas (50).

Há 21 laboratórios nacionais que produzem medicamentos fitoterápicos, porém apenas cinco seguem as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Dentre os seis laboratórios que fabricam apenas fitoterápicos, somente um deles segue as BPF (51). Os laboratórios farmacêuticos privados devem possuir autorização para funcionamento, e os medicamentos fitoterápicos, antes de comercializados, devem ser registrados na Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria e seguir os requisitos exigidos no Decreto nº 7442/00, sobre o registro sanitário de fitoterápicos (50).

Os medicamentos fitoterápicos de uso tradicional precisam apresentar controle da qualidade da droga vegetal e do produto final. Não há boas práticas de fabricação específicas para fitoterápicos, e os laboratórios devem seguir as normas gerais (51).

A segurança se dá por meio de publicações científicas e farmacopeias reconhecidas; e eficácia pelas pesquisas científicas, documentos tecnocientíficos e investigações etnobotânicas (50).

Uruguai. Não foi encontrada legislação específica para medicamentos fitoterápicos, e ervas medicinais são definidas como plantas de uso popular, que tenham em sua embalagem o nome popular e/ou científico, seu uso e indicações (56).

O uso de plantas medicinais faz parte de uma pequena categoria no país, representando cerca de 5% dos valores de vendas. Embora haja uma crescente tendência ao estilo de vida saudável e consumo de produtos naturais, os consumidores possuem certa desconfiança em relação à eficácia (57).

Devido ao tamanho e localização do País, muitas plantas medicinais são compartilhadas com os países vizinhos. Os fitoterápicos não possuem regulamentação específica em relação às preparações farmacêuticas, e são registradas como medicamentos no Departamento de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública (58).

No Uruguai ainda não foi aprovada a categoria “medicamento fitoterápico” pela legislação nacional, embora já esteja em discussão há algum tempo esta questão. A definição proposta pelo país para medicamento fitoterápico é aquele elaborado com matérias pri-

mas vegetais de acordo com a medicina popular, com antecedentes históricos, etnológicos e clínicos, e sem riscos para os pacientes, com a eficácia comprovada por uso de 15 a 30 anos (58). Acredita-se que o Uruguai tem avançado nesta questão envolvendo o setor acadêmico e as investigações populares para as plantas mais usadas como medicinais no país (58).

De acordo com Moreale et al (2012), os fitoterápicos comercializados no Uruguai são divididos em quatro categorias (57), sendo elas:

-Vasculares: óleo de *Allium sativum* (Alho) em cápsulas gelatinosas, extrato de óleo de alho, drágeas de óleo de alho.

-Vasculares: óleo de *Allium sativum* L. (alho) em cápsulas gelatinosas, extrato de óleo de alho, drágeas de óleo de alho. Calmantes: em combinações com doses fixas de extrato seco de *Tilia platyphyllos Scop.* (tília), *Passiflora incarnata* L. (maracujá), *Valeriana officinalis* L. (valeriana) e *Crataegus oxyacantha* L. (crataegus) e/ou *Matricaria chamomilla* L. (camomila). Prostáticos: *Pygeum africanum* Hook. (pígeum) e *Serenoa repens* (Bartram) Small. (sawpalmetto). Circulação: em combinações de doses fixas de *Aesculus hippocastanum* L. (castanha da Índia), *Hamamelis virginiana* L. (hamamelis) e tintura de *Atropa belladonna* L. (beladona)''

Quadro 4: Espécies vegetais mais utilizadas pela população das encostas no Uruguai.

Nome científico	Nome popular	Indicação de uso
Citrus limon	Limão	Gripe e resfriado
<i>Borago officinalis</i> L.	Borragem	
Eucalyptus spp.	Eucalipto	
<i>Baccharis</i> spp.	Carqueja	Doenças digestivas
<i>Tanacetum vulgare</i>	''Palma de la India''	
<i>Malva sylvestris</i> L	Malva	
<i>Erythrina crista-galli</i>	Corticeira	Alergia
<i>Aloe</i> spp.	Aloe	Dores musculares

Adaptado de CEUTA (2000).

Até 2012, havia 27 plantas medicinais registradas incluídas como ervas mate compostas, e 73 plantas medicinais individuais ou em associação (58). Um estudo com a população uruguaia que morava nas encostas avaliou as plantas medicinais mais utilizadas e as respectivas doenças alvo por 157 pessoas (Quadro 4). No total, 47 plantas eram utilizadas, a maioria (77%) para tratamento de doenças no trato gastrointestinal, seguido por do trato respiratório (33,3%) e alergias (10,4%) (59).

Traversa & Alejano (2013) estudaram hortas familiares no norte do Uruguai, e observaram que as plantas medicinais era o terceiro tipo de cultivo mais frequente, ficando atrás das ornamentais e comestíveis (60). Eles destacaram o consumo de *Aloe vera* (aloe), planta americana cultivada para fins estéticos e ornamentais, e *Passiflora* sp.

O Uruguai possui em suas comunidades nativas cerca 2600 espécies de plantas vasculares em todo o país (61). No Uruguai, a erva mate, o chá preto e ervas aromáticas são comumente utilizadas pela população, e são registradas na ''División Bromatología de la Intendencia Municipal de Montevideo'' (57)

Nos países desenvolvidos, cerca de 25% das prescrições realizadas são de medicamentos derivados de produtos naturais. Embora os produtos naturais compreendam apenas 1% das estruturas químicas publicadas, são, aproximadamente 3,5% do mercado farmacêutico, de mais de US\$ 250 bilhões (61).

Infelizmente, poucas pessoas possuem amplo conhecimento sobre as plantas medicinais, sendo importante preservar os conhecimentos culturais e o registro das informações sobre espécies que poderiam ser relevantes para o desenvolvimento de novos medicamentos (60).

No Uruguai, o uso de plantas medicinais ainda é relativamente pequeno, e não há legislação específica para essa categoria, apesar de já estar em discussão, sendo que os medicamentos fitoterápicos são enquadrados nas legislações gerais de medicamentos, e estes devem ser registrados para comercialização.

As ervas medicinais são enquadradas como medicamentos no Uruguai, sendo regulamentadas pelo Decreto 521/84. Para a avaliação de um medicamento, deve ser considerado o estudo das propriedades físicas, químicas, microbiológicas, toxicológicas, interações clínicas e terapêuticas, para determinar sua qualidade, eficácia e indicação para uso. O registro deve ser feito pelo ''Ministerio de Salud Publica''. A eficácia é avaliada por meios científicos, e o controle de qualidade devem ser seguidos, utilizando as práticas corretas de elaboração (55).

Venezuela. A Venezuela possui mais de 25000 espécies vegetais, sendo que cerca de 2000 destas foram identificadas por possuírem potencial terapêutico (62). A definição de medicamentos à base de plantas na Venezuela, de acordo com a Resolução 1329/95, inclui as plantas, materiais e preparações derivadas das plantas, bem como preparações ''acabadas'', que contenham como princípios ativos as partes das plantas, ou outros materiais vegetais, ou ainda combinações dos mesmos (63).

O que no Brasil e outros países são denominados de medicamentos fitoterápicos, na Venezuela pode também ser chamado de “Productos herbarios acabados”, sendo preparações à base de uma ou mais espécies vegetais. Estas podem conter excipientes, além dos princípios ativos, porém, não cabem nessa categoria aqueles que possuam substâncias ativas quimicamente definidas, incluindo compostos sintéticos ou isolados de plantas medicinais (63).

O mercado nacional de plantas medicinais pode ser dividido em dois grupos, um são os produtos regulamentados, que são registrados e no qual se enquadram os fitoterápicos, e os não regulamentados, no qual não há controle. A fitoterapia é definida como o estudo da utilização de produtos de origem vegetal com fins terapêuticos, e os fitoterápicos são então registrados no “Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)” (62).

Esses medicamentos podem sofrer adição de vitaminas, aminoácidos e minerais, quando demonstrada a necessidade de complementar a indicação terapêutica proposta. Nesses produtos não pode haver espécies ou substâncias naturais com diferentes indicações terapêuticas. Ainda, a venda ao público de Produtos Naturais é feita sem receita, em estabelecimentos aprovados para tais finalidades como: Farmácia e casas de produtos naturais. Os produtos naturais com atividade terapêutica seguem as normas sanitárias da Resolução 1329/95 (63)

Desde a infusão até o uso de extratos, ou princípios ativos isolados derivados de plantas, são considerados como fitoterápicos. Os fitoterápicos ou fitomedicamentos possuem grande potencial de comercialização de forma global, sendo um valioso recurso na saúde pública (62).

Na Venezuela, os produtos naturais com maior consumo são aqueles destinados ao tratamento da tosse. Devido a isso, os produtos à base de *Hedera helix* são muito populares, principalmente o PROSPAN, como uma opção natural de tratamento. Outro fator positivo, é que crianças podem consumir esses produtos por não serem de origem química. Outras áreas promissoras para produtos naturais no país são aqueles destinados à alergias, melhora da digestão e laxativos (64).

Algumas limitações encontradas na comercialização dos fitoterápicos são ausência de certificação taxonômica e fitoquímica, demora e alto custo para conseguir o registro, além da entrada indiscriminada de espécies importadas, que aumenta a competitividade e prejudica os produtores nacionais (62).

Um dos maiores obstáculos enfrentados é a falta de um marco regulatório específico para a realidade da

região em relação ao comércio de plantas medicinais. As legislações vigentes são generalizadas, dificultando o controle dos processos e comercialização, além da escassez de informação sobre oferta e procura desse setor, e falta de registros sobre importações e exportações de plantas medicinais. Em adição, os estudos relacionados ao conhecimento tradicional e uso de plantas medicinais na Venezuela são poucos (62).

Na Venezuela, a definição de medicamentos fitoterápicos é bem ampla e abrangente, incluindo desde plantas até preparações acabadas. Porém, os estudos sobre esse setor no país são poucos e não há legislações específicas e detalhadas, o que dificulta a regulamentação e a segurança do uso desses produtos.

Os produtos naturais que possuem atividade terapêutica são regulamentados pela Resolução n° 1329/95, intitulada “Normas Sanitarias para la Elaboración, Importación, Exportación, Almacenamiento, Expendio y Control de Productos Naturales con la Actividad Terapéutica” (63).

São considerados fitoterápicos, desde uma simples infusão, até o uso de extratos ou princípios ativos isolados de plantas. E são regidos pela Lei dos Medicamentos, que estipula sobre a qualidade, eficácia, segurança e acessibilidade e uso racional desses produtos. As plantas e seus derivados devem cumprir fórmulas gerais estabelecidas para produtos naturais (62).

A fabricação, o fracionamento e armazenamento dos produtos naturais devem ser realizados em locais devidamente higienizados, supervisionado por um farmacêutico, que possuam equipamento e utensílios necessários para garantir a qualidade e boa conservação, e esses laboratórios necessitam de autorização do “Ministerio de Sanidad y Asistencia Social”. Os produtos importados, se não obtiverem autorização, não podem ser comercializados (63).

Todos os laboratórios farmacêuticos, laboratórios de produtos naturais, empresas e casas de produtos naturais devem registrar qualquer tipo de medicamento a base de plantas, apresentando uma solicitação de registro de produtos naturais, no “Departamento de Registro y Control de Productos Naturales y Homeopáticos” (62).

CONCLUSÃO

A presente revisão possibilitou encontrar detalhes dos avanços relacionados aos medicamentos fitoterápicos disponíveis no Brasil, especialmente sobre a questão de legislação, controle sanitário, usos no SUS, etc. A

Argentina apresenta legislações específicas sobre o uso de plantas medicinais enquanto a Venezuela, o Paraguai e o Uruguai ainda não possuem diretrizes consolidadas para medicamentos fitoterápicos, o que pode dificultar o controle, além de serem poucas as pesquisas sobre a realidade atual desses países em relação aos fitoterápicos.

No Brasil, os medicamentos fitoterápicos mais comercializados são para uso no sistema respiratório e sistema nervoso central, e na Argentina e Paraguai, sistema gastrointestinal. Vale ressaltar que no Brasil, apesar do grande uso e busca por medicamentos fitoterápicos, apenas um, ACHEFLAN, foi totalmente desenvolvido no país, o que mostra que apesar do grande potencial e riqueza de espécies, falta o alinhamento entre os setores acadêmicos, governamentais e produtores (indústrias) e investimento para novas e relevantes descobertas que venham a se tornar medicamentos.

O controle desses produtos se dá por meio de publicações de órgãos regulamentadores do Governo, porém no Uruguai, não há legislação específica para o controle de medicamentos fitoterápicos, sendo enquadrados

nas legislações para medicamentos em geral. Já na Venezuela, se enquadram na legislação de produtos naturais.

Embora a literatura tenha indicado a escassez de material sobre os medicamentos fitoterápicos industrializados, foi possível relatar as plantas medicinais ou drogas vegetais mais comercializadas nos países, ou em regiões específicas.

As espécies com maior registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil foram *Aesculus hippocastanum* L. (castanha da Índia) e *Mikania glomerata* Spreng. (guaco), e nos demais países, as plantas medicinais/ drogas vegetais mais comercializadas foram *Cynara scolymus* L.(alcachofra), *Solanum dulcamara* LINN. (dulcamara), *Peumus boldus* Mol. (boldo), *Borago officinalis* L. (borragem), *Aloe vera* (L.) Burm.f.(aloe) e *Passiflora incarnata* L.(maracujá).

Puderam ser observadas relevantes diferenças entre os países, tanto em relação à definição do que são fitoterápicos, como às legislações. Apesar de ainda insuficiente, o Brasil é o país melhor desenvolvido nesse aspecto.

REFERÊNCIAS

1. UNEP. Biodiversity. Section B: State-and-trends of the environment: 1987–2007. United Nations Environment Programme Disponível em http://www.unep.org/geo/geo4/report/05_Biodiversity.pdf.
2. Desmarchelier C. why isn't South American biodiversity on the crest of the wave? Fitomedicina Base de Dados. Neotropics and natural ingredients for pharmaceuticals. 2008.
3. Maciel MAM, Pinto AC, Veiga-Júnior VF. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. Quim Nova.2002; 25(3): 429-438.DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422002000300016>.
4. Cechinel-Filho V. Medicamentos de origem vegetal: atualidades, desafios, perspectivas. Itajaí: Editora Univali, 2015.
5. Bosse, TS. Fitoterápicos no SUS. [Monografia]. Criciúma:Pós-graduação especialização em farmacologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense. 2014.
6. Carvalho ACB, Branco ACB, Branco PF, Fernandes LA, Marques RFO, Cunha SC, Perfeito JPS. Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Rev Fitos.2012; 7(1):05-16.
7. Harvey AL, Edrada-Ebel RA, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. NatureReviews. 2015 (14):111-129. DOI:10.1038/nrd4510
8. Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GBL. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. RBPL. 2012; 14(2): 400-409. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722012000200022>
9. Kuppusamy P, Yusoff MM, Parine NR, GovindanN. Evaluation of in-vitro antioxidant and antibacterial properties of *Commelina nudiflora* L. extracts prepared by different polar solvents. Saudi J Biol Sci.2015;22:293-301.DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.09.016>
10. Argenta SC, Argenta LC, Giacomelli SR, Cezarotto VS. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. Vi-vências. 2011; (12):51-60.
11. Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. RBCF. 2006; 42(2): 289-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322006000200015>
12. Perfeito JPS. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil. [Dissertação]. Brasília: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. 2012.
13. Dutra RC, Campos MM, Santos ARS, Calixto JB. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. Pharmacol Res. 2016. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.021
14. AMR. Monograph. *Aesculus hippocastanum*., 2009. 14(3).
15. PAHO.. Vigilância em DCNT e fatores de risco. Organização Pan-Americana de Saúde Disponível em

- http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=572:vigilancia-dcn.t-fatores-risco&catid=901:bra-03-a-doencas-nao-transmissiveis&Itemid=539>.
16. Napimoga MH, Yatsuda R. Scientific evidence for *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata* as a pharmacological tool. *J Pharm Pharmacol*. 2010; 62(7): 809-820. DOI: 10.1211/jpp.62.07.0001
 17. Isah TR. *Ginkgo biloba* L.: Medicinal uses and conservation. *Pharmacogn Rev*. 2015; 9(18):140-148. DOI: 10.4103/0973-7847.162137
 18. Nash KM, Shah ZA. Current Perspectives on the Beneficial Role of *Ginkgo biloba* in Neurological and Cerebrovascular Disorders. *Integr Med Insights*. 2015; 9(10): 1-9. DOI: 10.4137/IMI.S25054
 19. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Nat Prod*. 2016; 79(3): 629-661. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b0105
 20. Mcchesney JD, Cooper R, Vought K. Phytoterapeutics: intellectual property rights, global market, and global regulatory guidelines. In: Cechinel-Filho, V. Plant bioactives and drug discovery: principle, practice and perspectives. New Jersey: Wiley. 2012. 499-527. DOI: 10.1002/9781118260005.ch15
 21. Lima-Saraiva SRG, Saraiva HCC, Oliveira-Júnior, RG, Silva JC, Damasceno CM, Almeida JRGS, Amorim EL. A implantação do programa de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema público de saúde no Brasil: uma revisão de literatura. *Rev IPI*. 2015; 1(1):1-11.
 22. Andriolo DSM, Cunha LH, Santana AS, Sampaio ML, Velenzuela AS, Duarte MGR, Garcia, EF. Investigação da presença de anorexígenos, benzodiazepínicos e antidepressivos em formulações fitoterápicas emagrecedoras. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*. 2012; 17(1).
 23. Santos VCF, Kalsing A, Ruiz ENF, Roese A, Gerhardt TE. Perfil das internações por doenças crônicas não-transmissíveis sensíveis à atenção primária em idoso da metade do sul do RS. *Rev Gaúcha Enferm*. 2013; 34(3):124-131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472013000300016>
 24. Eurostat. Causes of death -standardised death rate 2012. Disponível em [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Causes_of_death_%E2%80%94standardised_death_rate,_EU-28,_2012_\(%C2%B9\)_per_100_000_inhabitants_YB15.png](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Causes_of_death_%E2%80%94standardised_death_rate,_EU-28,_2012_(%C2%B9)_per_100_000_inhabitants_YB15.png).
 25. CRF. Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Conselho Regional de Farmácia. 2015.
 26. Costa MD, Costa FC, Campos LL, Taveira VC. Produção de comprimidos de extrato seco de *Camelia sinensis* por granulação úmida. In: Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente. 2011;14(24).
 27. WIPO. Documenting Traditional Medical Knowledge. World Intellectual Property Organization. 2014. Disponível em: http://www.wipo.int/export/sites/www/tk/en/resources/pdf/medical_tk.pdf.
 28. Pereira SSTC. Medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais industrializados e oficializados pelo Ministério da Saúde no Brasil: regulamentação sanitária, abrangência e qualidade dos estudos pré-clínicos e clínicos. [Tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. 2013.
 29. Brito MS, Bueno AJA, Rodrigues JS, Sousa SA, Fernandes CKC. Avaliação da qualidade de cápsulas de castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum* L.). *Revista FMB*. 2014; 7(1):1-9.
 30. Juliani HR, Biurrun FN, Koroch A, Carli AD, Zygallo JA. The Production of Native and Exotic Herbs, Medicinal and Aromatic Plants in Argentina. Issues in new crops and new uses. 2007. Disponível em: <https://hort.purdue.edu/newcrop/ncnu07/pdfs/juliani316-321.pdf>.
 31. Barbosa GE, Cantero JJ, Núñez C, Pacciaroni A, Espinar LA. Medicinal plants: A general review and a phytochemical and ethnopharmacological screening of the native Argentine Flora. *Kurtziana*. 2009; 34(1-2).
 32. ARGENTINA. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Marco Regulatorio de Fitoterápicos Mercosul 2010. Disponível em: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/pdf_files/01ag_coprosal/AGREGADO_VII_Marco_Regulatorio_Fitoterapicos_2010.pdf.
 33. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agentes). *Braz J Med Biol Res*. 2000; 33(2):179-189. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2000000200004>
 34. ARGENTINA. Decreto 150/92. Disponível em: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Decreto150-1992.pdf>.
 35. ARGENTINA. Decreto 1890/92. Disponível em http://levyguido.com.ar/docs/Decreto_1992_1890.pdf.
 36. ARGENTINA. Decreto 177/93. Disponível em <http://www.anmat.gov.ar/fna/177.asp>>. Acesso em: 18 jul. 2016.
 37. Vohona D, Vohona, SB. Safety Concerns for Herbal Drugs. Nova York: CRC Press. 2016.
 38. ARGENTINA. Ley 16.463/64 Ley de medicamentos. Disponível em http://www.cfsf2.org.ar/upload/Ley_1646364_Medicamentos.pdf.
 39. ARGENTINA. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Anmat. Resolución 144/98. Disponível em http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_144-1998.pdf.
 40. ARGENTINA. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Anmat. Disposición 2673/99. Disponível em <http://www.herbotecnia.com.ar/c-articu-021-disp-anmat-2673-99.html>.
 41. ARGENTINA. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Anmat. Disposición 1788/2000. Disponível em http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_

- ANMMAT_1788-00.pdf.
42. Agnese M, Montoya SN, Oortega G, Casado M, Cabrera JL. Aspectos reglamentarios sobre medicamentos fitoterápicos. Centro de Información de Medicamentos, informativo n°10, 2011. Disponible em: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/fitoterapicos.htm>.
 43. Vitto LAD, Penenatti EM, Penenatti ME. Recursos herbolarios de San Luis (República Argentina) primera parte: plantas nativas. *Multequina*, 1997; 6:49-66.
 44. Furlan V, Torres C, Galetto L. Knowledge and utilization of medicinal plants by rural inhabitants of the Chaco Serrano Forest in Córdoba (Argentina). *Bonplandia*. 2011; 20(2): 285-307.
 45. EUROMONITOR INTERNATIONAL. Herbal/Traditional Products in Argentina 2015. Disponible em <http://www.euromonitor.com/herbal-traditional-products-in-argentina/report>.
 46. Campos-Navarro R, Scarpa GF. The cultural-bound disease “empacho” in Argentina: a comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol*. 2011; 9(148): 349-360. DOI: 10.1016/j.jep.2013.05.002
 47. Furlan V, Kuiawska M, Hilgert NI, Pochettino ML. To what extent are medicinal plants shared between country home gardens and urban ones? A case study from Misiones, Argentina. *Pharm Biol*. 2016; 9:1-13.
 48. Ceballos SJ, Perea MC. Plantas medicinales utilizadas por la comunidad indígena de Quilmes (Tucumán, Argentina). *Blacpma*. 2014;13(1): 47-68.
 49. Vogelius EN, Millán HJE, Rosati F, Andrés A. Argentina EVB – Estudio Beccar Varela. Disponible em: http://www.ebv.com.ar/images/publicaciones/1_ifescienciasarg.pdf.
 50. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Marco Regulatorio de Fitoterápicos Mercosul 2010.
 51. Fretes F. USAID 2010. Plantas medicinales y aromáticas una alternativa de producción comercial. Disponible em: https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1862/plantas_medicinales.pdf.
 52. Bagetta G, Cosentino M, Corasaniti MT, Sakurada S. Herbal Medicines: Development and Validation of Plant-derived Medicines for Human Health. CRC Press. 2011.
 53. Maidana M, González Y, Degen de Arrúa R. Plantas medicinales empleadas por pacientes diabéticos en Paraguay. *Infarma*. 2015; 27(4):214-220.
 54. Degen de Arrúa RL, González-Villalba YP, Amarilla A. Legislación sobre Plantas Medicinales y Fitoterápicos en Paraguay: una tarea pendiente. *Blacpma*. 2009;8(1):13-16.
 55. URUGUAI. Ministerio de Salud Pública. Decreto n° 521/84 de 1984 Medicamentos. Se reglamenta Ley n° 15.443.
 56. EUROMONITOR INTERNATIONAL. Herbal/Traditional Products in Uruguay 2015. Disponible em <http://www.euromonitor.com/herbal-traditional-products-in-uruguay/report>.
 57. Moreale J, González T, Giménez A, Alfonso MC. Evaluación de las interacciones farmacológicas de las hierbas medicinales en Uruguay. *Biomedicina*. 2012; 7(3):6-21.
 58. CEUTA. Centro Uruguayo de Tecnologías Apropriadas. Medicamento fitoterápico tradicional. 2006. Disponible em http://www.ceuta.org.uy/files/Medicamento_fitoterapico_tradicional_2006.PDF.
 59. CEUTA. Centro Uruguayo de Tecnologías Apropriadas. Investigación sobre uso popular de plantas medicinales en la zona de Pedernal 2000. Disponible em http://www.ceuta.org.uy/files/Investigacion_sobre_uso_popular_de_planas_como_medicina_2000.pdf.
 60. Traversa I, Alejano R. Caracterización de los huertos familiares del norte de Uruguay y metodología para su diagnóstico. *Trop J Environ Sci*. 2013; 45(1):72-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.15359/rca.45-1.7>
 61. Bertucci A, Haretche F, Olivaro C, Vázquez A. Prospección química del bosque de galería del río Uruguay. *Ver Bras de Farmacog*. 2008;18(1): 21-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000100006>
 62. Baquero E, Giraldo D, Molina C, Bermúdez AG. Situación Actual del Comercio de Plantas Medicinales en Venezuela: Potencialidades y Amenazas. *Blacpma*. 2009; 8(1):24-32.
 63. VENEZUELA. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Resolución 1329/95. Gaceta oficial n°35.837 de Fecha 14-11-95.
 64. EUROMONITOR INTERNATIONAL. Herbal/Traditional Products in Venezuela 2015. Disponible em <http://www.euromonitor.com/herbal-traditional-products-in-venezuela/report>.