

- LOPEZ-BAZZOCCHI, I., HUDSON, J., TOWERS, G. Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin. *Photochem. Photobiol.*, Oxford, v.54, n.1. p.95-98, 1991.
- MARCUCCI, M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, Paris, v.26, p.83-99, 1995.
- MORRISSET, R., CÔTÉ, N.G., PANISSET, J.C., JEMNI, L., CAMIRANO, P., BRODEUR, A., Evaluation of the healing activity of hydrocotile tincture in the treatment of wounds. *Phytotherapie Research*, London, v.1, n.3, p.117
- NAGY, M., GRANCAI, D. Colorimetric determination of flavanones in propolis. *Pharmazie*, Berlin, v.51, n.2, p.100-101, 1996.
- NEWALL, C., ANDERSON, L., PHILIPSON, D. Herbal medicines. London: Pharmaceutical Press, 1996. p.250-252.
- SCÜTT, H., HÖLZL, J. Vergleichende Qualitätsuntersuchung von Johanniskraut-Fertigarzneimitteln unter Verwendung verschiedener quantitativer Bestimmungsmethoden. *Pharmazie*, Berlin, v. 49, n.2/3, p 206-209, 1994.
- SEGIET-KUJAWA, J.L. Comparison of analytical methods of determining saponins in some Araliaceae species. *Herba Polonica*. V. 32, n.1, p.40-45, 1986.
- SEILLER, M., MARTINI, M.C., *Cosmetics & Additifs en cosmétologie*. Paris: Lavoisier technique et documentation, 1992. 504p.
- SENTENAC, J., Efficacité de centella asiatica dans le traitement de la cellulite. *Bourdeaux Médical*. v. 9, n.30, p.2435
- SOUTHWELL, I., CAMPBELL, M. Hypericin content variation in *Hypericum perforatum* in Australia. *Phytochemistry*, Oxford, v.30, n. 2, p.475-478, 1991.
- STHAL, E., SCHIL, W. *pharmazeutische biologie 4: Drogenanalyse ii. inhaltsstoffe und isolierung*, Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1981. p.126-127.
- THOMAS, C., MACGILL, R.S., MILLER, G.C., PARDINI, R.S. Photoactivation of hypericin generates Singlet oxygen in mitochondria and inhibits succinoxidase. *Photochem. Photobiol.*, Oxford, v.55, n.1, p.47-53, 1992.
- UNITED STATES Pharmacopoeia 23 ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 1995. p. 1577-1614, 1830-1835, 2049-2050.
- VANHAELEN, M., VANHAELEN-FASTRE, R. Quantitative determination of biologically active constituents in medicinal plant crude extracts by thin-layer chromatography-densitometry. *J. Chromatogr. Amsterdam*, v.281, p.263-271, 1983.
- WAGNER, H.; BLADT, S. *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas*. 2 ed. Munique: Spinger Verlag, 1996, p.53-60, 70-71.
- WALKER, P., CRANE, E. Constituents of propolis. *Apidologie*, Paris, v.18, p.327-

Fitoterapia: *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe, uma possibilidade terapêutica como antifúngico de uso tópico.

MARIA APARECIDA NICOLETTI

Farmacêutica-Bioquímica, professora doutora, Universidade Paulista-UNIP, São Paulo, SP e Universidade Guarulhos-UnG SP. - E-mail: maria-nicoletti@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A utilização de ervas medicinais na cultura popular é constante fonte de investigações científicas, porque, na maioria das vezes, há confirmação do efeito terapêutico a elas atribuído, através dos resultados obtidos nos estudos desenvolvidos, com o emprego de drogas de origem vegetal. O emprego destas drogas está, em algumas situações, muito relacionado à falta de recursos econômicos por parte da população de baixa renda que utiliza frequentemente o reino vegetal em função das observações e/ou informações popularmente disponíveis como alternativa terapêutica.

Neste sentido, pode ser citada a *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe (Figura 1), que merece especial atenção com relação às indicações terapêuticas. É planta originária e muito consumida, na Ásia, porém, adaptou-se muito bem, no Estado de São Paulo, onde tem sido comercializada e utilizada por suas propriedades medicinais.

Figura 1. *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe. Material de referência depositado no herbário do Instituto de Botânica (São Paulo-SP), sob o número de registro 338.498.



Foto: Maurício Tashibana

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Seu emprego em medicina popular é muito antigo. É empregada como digestiva, estimulante hepática, auxiliar em irritações de vias aéreas superiores, no tratamento de halitose, além de apresentar atividade antiinflamatória e antimicrobiana^{3,6,22,24}.

A zedoária ou gajutsu (denominações populares) faz parte da Tintura de Aloe Composta e, também, da Tintura de Genciana Composta, fórmulas estas oficiais, que são empregadas como estimulante digestivo^{5,19}.

Sua composição química é muito complexa; apresenta inúmeros compostos de natureza terpênica, além de outros constituintes^{3,5,8,14,18,21,25}.

Normalmente, a parte utilizada da planta é o rizoma (Figura 2) que após secagem e pulverização, encontra-se comercialmente disponível sob as formas de pó, cápsula ou extrato fluido.

Figura 2. Rizoma fresco íntegro e fatiado da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe. Rizoma seco fatiado (no centro) da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe



Foto: Maria Aparecida Nicoletti

A *Curcuma zedoaria* vem sendo objeto de inúmeros estudos para a elucidação de sua potencialidade terapêutica, muitos dos quais confirmam sua indicação de uso popular e, também, novas aplicações terapêuticas.

O pó desta planta, quando administrado por via oral, em animais experimentais, evidenciou a inibição da musculatura lisa do intestino o que se supõem que tal fato contribua para a inibição do trânsito no trato digestivo, além de aumentar a secreção biliar e inibir levemente a secreção estomacal¹².

Sua ação hepatoprotetora foi avaliada experimentalmente, através da utilização do extrato alcoólico²⁰, bem como, o seu possível mecanismo de ação¹³.

Outro aspecto de interesse desta planta foi a efetividade de apresentada contra o protozoário *Entamoeba histolytica* que foi determinada "in vitro" e mostrou-se muito promissora¹.

Compostos isolados do extrato etanólico da zedoária demonstraram atividade citotóxica em células ovarianas cancerígenas OVCAR-3²³. Sua atividade antitumoral e suas aplicações clínicas são, também, objetos de estudo¹¹.

Pesquisa utilizando compostos sesquiterpênicos obtidos, a partir do extrato da zedoária, foi efetiva no tratamento da hepatite causada por endotoxina²⁷. As ações analgésica e anti-inflamatória do composto sesquiterpênico diidrocurdiona, isolado da zedoária, foram avaliadas em animais com artrite crônica induzida. Além desse composto ser estomáquico apresenta, também, ação anti-inflamatória que está relacionada à sua capacidade antioxidante²⁸. A potencialização do efeito analgésico do acetaminofeno foi evidenciada com a utilização da zedoária e outras plantas². Sua aplicação na área cosmética em associação às outras plantas mostrou efetividade no controle da formação da placa dentária⁹. Estudo realizado "in vitro" demonstrou a possibilidade da utilização da zedoária, além de outras plantas, em algumas manifestações alérgicas⁷.

Possível emprego do extrato fluido da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe como antifúngico em micoses superficiais

Uma possibilidade terapêutica da utilização desta planta é a sua atividade antimicrobiana de uso tópico, que não é devidamente explorada como antifúngica. As infecções fúngicas superficiais afetam a pele, cabelo, unhas ou membranas mucosas¹⁷.

A utilização freqüente de antifúngicos convencionais na terapêutica médica torna-se, cada vez mais, ineficiente o tratamento de micoses, proporcionando, assim, resistência maior do fungo e dificultando sua eliminação. Quando administrados por via sistêmica, está acrescido o fato de efeitos colaterais, causados pela grande maioria dos antifúngicos empregados. Entretanto, estudos sobre antifúngicos têm sido contínuos e revelado um grande número de substâncias que possuem a capacidade de inibir o crescimento das espécies fúngicas, constituindo-se então em alternativas terapêuticas mais efetivas⁴.

Entre as manifestações comuns causadas por fungos, pode-se citar a candidíase. É produzida por levedura do gênero *Candida* spp., especialmente *Candida albicans*, conforme demonstraram os estudos das espécies isoladas nos sítios de infecção¹⁰. São microrganismos comensais encontrados no trato gastrointestinal, boca e vagina; tornam-se patogênicos somente quando o mecanismo natural de defesa do organismo falha¹⁷.

Existem inúmeros fatores que predispõem à candidíase. Dentre os principais podem ser citados a AIDS, os pós-operatórios, a administração prolongada de antimicrobianos, a quimioterapia, as doenças hematológicas malignas, as queimaduras, além de inúmeros outros¹⁰.

Geralmente, a candidíase pode manifestar-se na pele, na região axilar, nos espaços intertriginosos, nas mucosas e nas unhas podendo atingir os órgãos internos como os rins, os pulmões e possibilitando, também, o desenvolvimento de septicemias⁴.

As formas de manifestação clínica da candidíase su-

perficial são: infecção cutânea, infecção mucocutânea crônica, onicomicose, infecção orofaríngea, vulvovaginite, queratite e conjutivite¹⁰.

Infecções superficiais podem ser tratadas topicamente com antifúngicos, sendo que os mais usados são anfotericina, nistatina e os derivados azólicos como clotrimazol, econazol, tioconazol, miconazol, isoconazol entre outros. Para infecções orofaríngeas, antifúngicos como clorexidina e a polivinilpirrolidona-iodo podem ser úteis. A escolha é determinada pela disponibilidade do fármaco a partir da forma farmacêutica empregada para o sítio de infecção, além da toxicidade e duração do tratamento¹⁷.

Outra manifestação fúngica superficial comum é a dermatofitose que é causada por fungos dos gêneros *Epidermophyton*, *Microsporium* e *Tricophyton*, que se desenvolvem bem em presença de calor e umidade, além de higiene deficitária. Geograficamente, está presente em inúmeros locais, principalmente, nas regiões tropicais e temperadas. Dos três gêneros, o *Tricophyton* está presente nas manifestações clínicas denominadas de *tinea capitis*, *barbae*, *corporis* e *pedis*, denominações estas adotadas de acordo com a área do corpo afetada¹⁷.

A otomicose é a denominação dada à colonização do canal auditivo externo por espécies do gênero *Aspergillus*, geralmente, o *Aspergillus niger* ou *Aspergillus fumigatus*. A consequência da presença deste microrganismo é o decréscimo na audição, coceira intensa e dor podendo, entretanto, contaminar ossos contíguos ou até mesmo o cérebro, em indivíduos com resposta imunológica comprometida¹⁷.

O aproveitamento da planta *Curcuma zedoaria* como possibilidade terapêutica antifúngica foi demonstrado em estudo realizado, através da determinação da concentração mínima inibitória frente aos microrganismos *Candida albicans*, *Tricophyton mentagrophytes* e *Aspergillus niger*, utilizando-se o extrato fluido obtido, a partir de percolação fracionada. Os resultados obtidos indicaram concentração mínima inibitória de 20 mg/mL para os três fungos testados podendo, desta maneira, ser utilizada como possível alternativa terapêutica no tratamento de micoses superficiais causadas por estes microrganismos^{15,16}.

Face aos resultados promissores obtidos, estudos estão sendo desenvolvidos para a complementação de seu espectro de ação como antimicrobiano de uso tópico.

Deve-se salientar, entretanto, que as inúmeras possibilidades terapêuticas oferecidas por esta planta devem ser intensamente exploradas para possibilitar, com segurança, seu maior emprego na terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSARI, M.H., AHMAD, S. Screening of some medicinal plants for antiamoebic action. **Fitoterapia**, n.2, p.171-175, 1991.
2. ARAI, I., SATO, M., TAKEUCHI, H. Antipyretic analgesic containing acetaminophen and chinese medicines. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 10087482 A2, 07 Apr 1998. Heisei, 3p.
3. BENIGNI, R., CAPRA, C., CATTORINI, P.E. **Piante medicinale - chimica, farmacologia e terapia**. Milano: Inverni & Della Beffa, 1964. p.1805-1806.
4. CARMO, C.M.F., LIMA, E.O., MILAN, E.P. Atividade antifúngica de extratos e óleos essenciais contra *Candida albicans* isolada de pacientes com AIDS. **Rev. Bras. Farm.**, v.79, n.2/4, p.108-111, 1998.
5. COIMBRA, R., SILVA, E.D. **Notas de fitoterapia**. Rio de Janeiro: L.C.S.A., 1958. p. 369.
6. GUPTA, S.K., BANERJEE, A.B., ACHARI, B. Isolation of ethyl p-methoxycinnamate, the major antifungal principle of *Curcuma zedoaria*. **Lloydia**, v.39, n.4, p.218-222, 1976.
7. IMAOKA, K., OHNISHI, E., INOUE, S., TAKAHASNI, T., KOJIMA, Y. Chinese herbal medicines capable of IgE antibody suppression and interferon induction. **Wakan Iyakugaku Zasshi**, v.12, n.3, p.257-63, 1995.

8. KATO, E.T.M., FISCHER, D.C. Comparative pharmacognosy on the rhizome and root of *Curcuma zedoaria* (Bergius) Roscoe: crude drug, essential oil and fluid extract. **LECTA**, v.14, n.2, p.9-26, 1996.
9. KUGA, T., KUGA, T. Dentifrices, foods and feeds containing chinese medicine. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 10152426 A2, 9 Jun 1999. Heisei, 12 p.
10. KWON-CHUNG, K.J., BENNETT, J.E. **Medical mycology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p.108-305.
11. LIU, J. A neoplasm inhibitor from traditional chinese drug – *Curcuma zedoaria*. **Zhongcaoyao**, v.27, n.9, p.572, 1996.
12. MAEDA, H., SUNAGANE, N., KUBOTA, K. Pharmacological effects of the power from *Curcuma zedoaria* Roscoe on the gastrointestinal tract of experimental animals. **Yakugaku Zasshi**, v.104, n.6, p.640-643, 1984.
13. MATSUDA, H., NINOMIYA, K., MORIKAWA, T., YOSHIKAWA, M. Inhibitory effect and action mechanism of sesquiterpenes from Zedoariae rhizoma on D-Galactosamina/lipopolysaccharide – induced liver injury. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v.8, n.4, p.339-344, 1998.
14. MYIAKE, E.T. Zedoaria – *Curcuma zedoaria*. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.1, n.2, p.192-199, 1986.
15. NICOLETTI, M.A., BUGNO, A., ORSINE, E.M.A., ZENEBO, O. Estudo da atividade antimicrobiana da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe. Determinação da concentração mínima inibitória. In: XII Congresso Paulista de Farmacêuticos, IV Seminário Internacional de Farmacêuticos e Exporfar 2001. **Anais**, p. 80, nov. 2001.
16. NICOLETTI, M.A., BUGNO, A., ORSINE, E.M., BATISTIC, M.A., ZENEBO, O. Antimicrobial effectiveness of *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe fluid extract. In: 114 th AOAC International Annual Meeting and Exposition. **Anais**, p.84, 2000.
17. PARFITT, K. (ed.) **Martindale. The complete drug reference**. 32ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p.367-372.
18. PHAN, M.G., VAN, N.H., PAH, T.S. Chemical composition of the extract from rhizomes of *Curcuma zedoaria* (Berg.) Rosc. Study of sesquiterpenoids. **Hoac Hoc Cong Nghiep Hoa Chat**. v.4, p.9-11, 1997.
19. PHARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1926.
20. RANA, A.C., AVADHOOT, Y. Experimental evaluation of hepatoprotective activity of *Gymnema sylvestre* and *Curcuma zedoaria*. **Fitoterapia**, n.1, p.60-62, 1992.
21. SHIBUYA, H., YOSHIHARA, M., KITANO, E., NAGASAWA, M., KITAGAWA, I. Qualitative and quantitative analysis of essential oil constituents in various zedoariae rhizoma (gajutsu) by means of gas liquid chromatography mass spectrometry. **J. Pharm. Soc. Japan Yakugaku Zasshi**, v. 106, p.212-216, 1986.
22. STEINER, R.P. **Folk medicine. The art and the science**. Washington: American Chemical Society, 1986. p.197.
23. SYU, W. Jr, SHEN, C.C., DON, M.J., OU, J.C., LEE, G.H., SUN, C.M. Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. **J. Nat. Prod.** v.61, n.12, p.1531-1534, 1998.
24. THE INDIAN materia medica. Bombay: K. M. Nadkarni, 1927. p.279-80.
25. TONNESEN, H.H., KARLSEN, J. High performance liquid chromatography of curcumin and related compounds. **J. Chromat.** v.259, p.367-371, 1983.
26. YAMAHARA, J., MATSUDA, H., SAWADA, T., KUSHIDA, H., SHIBUYA, H., KITAGAWA, I. Effect of crud drugs on experimental liver damages. I. The active principle of Zedoariae rhizoma. **Yakugaku Zasshi**, v.102, n.3, p.306-309, 1982.
27. YAMARA, J. Sesquiterpenes from *Curcuma zedoaria* for the treatment of hepatitis. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 11021234 A2, 26 Jan 1999. Heisei, 4p.
28. YOSHIOKA, T., FUJII, E., ENDO, M., WADA, K., TOKUNAGA, Y., SHIBA, N., HOHSHO, H., SHIBUYA, H., MURAKI, T. Antiinflammatory potency of dehydrocurdione, a zedoary – derived sesquiterpene. **Inflammation Res.**, v.47, n.12, p.476-481, 1998.

O Registro Sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na Saúde Pública: a responsabilidade do Estado frente à vulnerabilidade da população

MARIA CLARA LODI GUIMARÃES¹
 EMIKO UEHARA²
 REBECA MANCINI PEREIRA³
 VOLNEI GARRAFA⁴

1. Farmacêutica Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamentos.

2. Farmacêutica Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamento.s

3. Farmacêutica Industrial.

4. Professor Titular e Coordenador do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Bioética da Universidade de Brasília.

INTRODUÇÃO

No Brasil, com a promulgação da Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, as indústrias farmacêuticas puderam registrar os seus produtos como **similar** a um outro registrado no órgão federal de Vigilância Sanitária, não sendo obrigatori-

amente cópia fiel do medicamento inovador (aquele que obtém o primeiro registro após ter investido em pesquisa e desenvolvimento garantindo a eficácia clínica e segurança, além da biodisponibilidade conhecida).

A definição legal aparece, pela primeira vez, somente em 1978, por meio da Resolução n.º 4/78, da extinta Câmara