

Farmacovigilância de fitoterápicos em uma indústria farmacêutica brasileira: mecanismo de aperfeiçoamento dos produtos

Pharmacovigilance on herbal medicines in a Brazilian pharmaceutical industry: mechanism for products improvement

Fabiane Sobrinho de ABREU, Regina Braga de MOURA

Universidade Estácio de Sá. Rua do Bispo, 83, Bloco AG, Lab 12.

CEP 20261-063 - Rio de Janeiro RJ, Brasil.

Email: regina.moura@estacio.br

ABSTRACT

The use of herbal medicines is based on popular traditions and considered a therapeutic alternative to the use of official medicine. Incorrectly, the use of these medications is considered as exempt from adverse reactions. However, it may cause harmful effects if used with no proper guidance. After been released in the market, drugs may cause unexpected adverse reactions, making necessary pharmacovigilance work. This study aimed to investigate cases of adverse reactions registered for herbal medicines from a Brazilian pharmaceutical industry. Therefore, a descriptive, retrospective, cross-sectional and quantitative study was carried out for a period of eighteen months, through a database of spontaneous reports of unexpected events for herbal medicines produced by the mentioned industry. During the evaluation period, thirty-two notifications were registered, distributed among six herbal medicines containing: *Trifolium pratense* L., *Pinus pinaster* Aiton, *Hedera helix* L., *Tribullus terrestris* L., *Pelargonium sidoides* DC., *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. The most reported adverse reaction, regardless of plant species, was allergy. People above fifty years old were responsible for most reports, originated mainly from Brazilian southeastern region. It was possible to conclude that most herbal medicines produced and distributed by the pharmaceutical laboratory involved in this study can be considered safe and effective for the treatment of diseases which they are designed to. In order to guarantee better contact between the notifier and the prescriber, it is important to disclose pharmacovigilance of herbal medicines among health workers. In this sense, it is possible to know the probable harmful effects, allowing actions to improve the product, ensuring its efficacy and safety.

Key Words: phytotherapy, adverse events, herbal medicine

RESUMO

A utilização dos fitoterápicos tem como base a tradição popular e é considerada uma opção terapêutica à utilização da medicina convencional. Erroneamente diz-se que o uso desses medicamentos é isento de reações adversas, porém, se não forem utilizados com orientação adequada, podem gerar efeitos nocivos ao organismo. Os medicamentos de forma geral, após serem lançados no mercado, podem provocar reações adversas inesperadas sendo necessário assim, o trabalho da farmacovigilância. Este trabalho teve como objetivo levantar os casos de reações adversas provocadas com a utilização de medicamentos fitoterápicos produzidos por um laboratório nacional sediado no Rio de Janeiro. Um estudo descritivo, retrospectivo, transversal e quantitativo, foi realizado utilizando a base de dados de notificações espontâneas de reações inesperadas da referida indústria, no período de dezoito meses. Durante o período levantado, houve um total de trinta e duas notificações distribuídas entre seis fitoterápicos contendo: *Trifolium pratense* L., *Pinus pinaster* Aiton, *Hedera helix* L., *Tribullus terrestris* L., *Pelargonium sidoides* DC., *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. A reação adversa mais relatada, independente da espécie vegetal utilizada foi alergia. Usuários com idade acima de cinquenta anos predominaram nos relatos, provenientes principalmente da região Sudeste. Conclui-se que a maioria dos medicamentos fitoterápicos produzidos e distribuídos pela indústria é segura e eficaz para o tratamento das patologias a que se destinam. Para que haja um melhor contato entre o notificador e o prescritor, é importante a divulgação da farmacovigilância de fitoterápicos entre os profissionais da Saúde. Dessa forma, é possível conhecer os efeitos nocivos, permitindo ações de aprimoramento do medicamento, e garantindo sua eficácia e segurança.

Palavras Chave: fitoterapia, eventos adversos, medicamento fitoterápico

INTRODUÇÃO

A utilização dos fitoterápicos está baseada na tradição popular e é considerada uma alternativa terapêutica à utilização da medicina convencional. Erroneamente diz-se que o uso desses medicamentos é isento de reações adversas, porém, se não utilizados com orientação adequada podem gerar efeitos nocivos ao organismo (1).

O mercado farmacêutico nos últimos anos tem se desenvolvido muito no que diz respeito à comercialização de produtos naturais. Esse fato evidencia o interesse das grandes potências mundiais em investir bilhões no comércio de medicamentos fitoterápicos (2).

Na década de 1990 houve um maior interesse nos estudos das atividades farmacológicas das espécies vegetais. Contudo, mesmo com a significativa biodiversidade brasileira, a produção desses medicamentos, quase em sua totalidade, ainda é baseada no conhecimento empírico. O Brasil não tem visibilidade no mercado de descoberta de novos fitoterápicos (3).

Os medicamentos fitoterápicos são produzidos a partir de drogas vegetais, e sua eficácia e segurança são validadas por meio de ensaios não clínicos e clínicos. Não se admite para os medicamentos fitoterápicos as associações com substâncias ativas isoladas de qualquer origem, nem destas com extratos (4).

Com a finalidade de garantir produtos de qualidade e estimular o bom uso dos medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais foram definidas normas legais para regular o assunto. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17/2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e tem por objetivo documentar os procedimentos de manipulação, armazenamento, transporte e comercialização, visando garantir a segurança e a qualidade aos consumidores (5).

Antes de serem produzidos e comercializados, os fitoterápicos necessitam de registro junto à Anvisa, para que sejam garantidos os critérios de segurança e eficácia à população. A RDC 26/2014 determina os requisitos para esse registro (4).

Os fitoterápicos podem ser desenvolvidos e registrados a partir do uso tradicional (4) e, devido a isso, devem seguir o que determinam as resoluções RE 90/2004, para estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, utilizando amostras padronizadas do medicamento ou derivados vegetais (6), e a RE 91/2004, que regulamenta alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos através de documentações e testes que serão decididos a critério da Anvisa (7).

Em conjunto com essas normas, a Anvisa publicou a Instrução Normativa (IN) 2/2014, que determina

as listas de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado e considera que os produtos dispostos na referida lista são isentos de validação terapêutica e comprovação de segurança de uso. As atualizações dessa lista são periodicamente dispostas no site da Anvisa e contam com 27 medicamentos fitoterápicos e 16 produtos tradicionais fitoterápicos (8).

Atualmente, há 12 medicamentos fitoterápicos contemplados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A comissão que define a RENAME avalia o desenvolvimento de novos produtos de acordo com a necessidade do SUS, que prioriza tratamentos efetivos com menor custo de acordo com as necessidades coletivas da população (9).

Embora as normas legais estejam voltadas para a segurança e eficácia dos fitoterápicos (4), o acompanhamento por meio da farmacovigilância, sobre o uso desses medicamentos é importante para rastrear possíveis efeitos indesejáveis ou reações adversas não relatados nas fontes consideradas para o seu registro.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a farmacovigilância compreende atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer problema de saúde relacionados com medicamentos (10).

Os medicamentos, após lançados no mercado podem provocar reações adversas inesperadas sendo necessário o trabalho da farmacovigilância. Entretanto, para os fitoterápicos, muitas vezes, não existem ensaios clínicos para que sejam testados alguns efeitos prévios ao lançamento. Ressalta-se que a aprovação de um medicamento depende de uma série de fatores, que vão da análise de bulas até o estudo dos mais diversos perfis de pacientes usuários (11). Dessa forma, a farmacovigilância, além de monitorar os efeitos do medicamento na população, obtém dados que, em muitos casos, seriam conhecidos pelos ensaios clínicos.

Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo o levantamento de casos de reações adversas provocadas pela utilização de fitoterápicos produzidos por uma indústria nacional sediada no Município do Rio de Janeiro.

MÉTODO:

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, transversal e quantitativo, de farmacovigilância, realizado em uma indústria nacional de médio porte, situada no município do Rio de Janeiro.

Inicialmente foi feito o levantamento do rol de fitoterápicos comercializados pela indústria, por meio do banco de dados de produtos. Os fitoterápicos foram

tratados neste estudo pelos nomes das espécies vegetais que estão contidas nas formulações.

Posteriormente, foi realizado levantamento de todas as notificações espontâneas, registradas entre fevereiro de 2012 a julho de 2013, para os fitoterápicos da empresa. Foram consideradas todas as notificações do período, provenientes de profissionais da área de saúde e de pacientes que sofreram reações adversas. Foi elaborada uma planilha para coleta dos seguintes dados relativos às notificações: espécie vegetal, efeito informado, idade (anos), sexo e localização geográfica do notificador.

Foi realizado um pré-teste com 5 relatos, para verificar se os dados da planilha seriam suficientes para realizar a análise. Foi constatado que não haveria necessidade de ajuste no instrumento de coleta de dados, pois as informações obtidas satisfaziam o interesse deste estudo. Desta forma, foi aplicado aos demais relatos.

Os dados foram organizados e tabulados por estatística simples, por meio de porcentagem, utilizando o programa Microsoft Excel 2010®.

Cabe esclarecer que este estudo foi liberado do TCLE e da submissão ao CEP por tratar-se de levantamento de dados, sem informações pessoais dos pacientes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A indústria farmacêutica, objeto do estudo, tem em sua linha de produção 34 medicamentos fitoterápicos, sendo que cada um deles tem em sua composição uma espécie vegetal diferente. Durante o período levantado, houve um total de 32 notificações, distribuídas entre 6 fitoterápicos. O fitoterápico que apresentou o maior número de queixas foi aquele que contém o *Trifolium pratense* L. (Figura 1).

Para o fitoterápico contendo *T. pratense* foram registradas 14 notificações de reações adversas dentre as quais estavam: sangramentos, dores abdominais, náuseas, alergias e ineficácia terapêutica.

Trifolium. pratense contém fitoestrogênios, que podem ser utilizadas na menopausa. A menopausa se caracteriza pelo aparecimento de sintomas como: fogachos, osteoporose, alterações urogenitais, e distúrbios cognitivos, entre outros (12).

Em um estudo realizado com 55 mulheres em menopausa com queixa de fogachos, e sob uso de *T. pratense*, foi verificado que 6 apresentaram sangramento genital espontâneo. Em 4 usuárias os sangramentos cessaram após alguns dias e nas outras 2 houve diagnóstico de alteração endometrial. Segundo os autores, a isoflavona (constituente do *T. pratense*) pode provocar estímulo no endométrio, pois apresenta uma ação estro-

gênica agonista. Em alguns casos, esse fato pode levar ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial. Entre as pacientes do estudo, não foi observada uma relação entre o sangramento genital e o estímulo endometrial (12).

Em outra pesquisa, envolvendo 120 mulheres na faixa etária de 46 a 65 anos, todas com os sintomas do climatério, foi mostrado que não houve eficácia terapêutica para amenizar os sintomas desconfortáveis do período pós-menopausa, após 12 meses de tratamento com 40 mg/dia de *T. pratense* (13). Quanto às dores abdominais e náuseas, não foram encontrados estudos relacionando esses sintomas à administração de *T. pratense*.

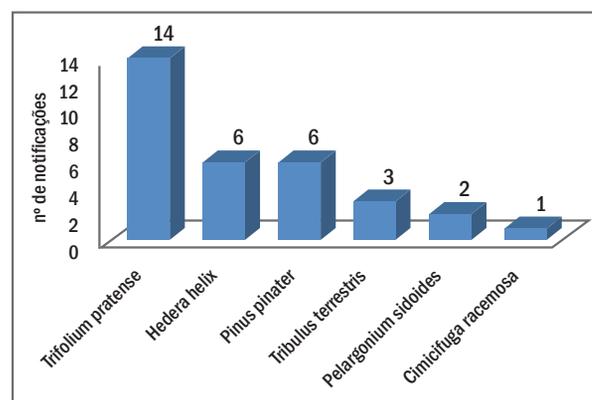


Figura 1. Número de notificações adversas para medicamentos fitoterápicos produzidos por uma indústria farmacêutica do Rio de Janeiro, durante o período de fevereiro de 2012 a julho de 2013.

Outro produto com grande número de relatos de efeitos adversos foi o medicamento contendo *Pinus pinaster* Aiton, que em 6 diferentes indivíduos ocasionou quadros de alopecia, constipação intestinal, fezes com alto teor de gordura, sonolência, alergias e ineficácia terapêutica.

O derivado vegetal de *P. pinaster* é conhecido como pycnogenol®, produto indicado para prevenção de complicações causadas por problemas circulatórios venosos, da síndrome do viajante e no tratamento da fragilidade da parede dos vasos sanguíneos e inchaço de membros (14). De acordo com o American Botanical Council (ABC), não há contraindicações para o uso de pycnogenol®, a não ser, nos três primeiros meses de gravidez (14).

Em estudos clínicos com humanos, os efeitos adversos durante o uso de pycnogenol® foram reportados para 2,4% de pacientes e 0,19% de indivíduos saudáveis, num total de 5.723 pessoas, e que não havia relação destes efeitos com a dosagem ou duração do tratamento (14).

Esses estudos mostraram também que os efeitos adversos relatados foram: desconforto gastroin-

testinal como mais frequente, tontura, dor de cabeça, náusea. Acne, diarreia e sangramento foram os relatos mais comuns nas mulheres com síndrome pré-menstrual ou dismenorrea, todos relatados como suaves (14).

Na literatura, não foram encontrados efeitos adversos severos, mesmo em altas doses de *P. pinaster* (15), nem mesmo interações medicamentosas (12).

Para o produto contendo *Hedera helix* L. foram levantadas 6 notificações, compreendendo: alergias, sonolência, e alucinações.

O extrato seco de *H. helix* é utilizado na forma de xarope e tem ação mucolítica e expectorante (16). Em um estudo de eficácia do xarope contendo extrato seco de *H. helix*, entre 9.657 pacientes com quadro de bronquite aguda ou crônica, foi relatado que após 7 dias, 95% dos casos apresentaram melhora ou cura dos sintomas e o produto mostrou-se seguro, pois apresentou reações adversas leves, em apenas 2,1% dos pacientes (16).

Resultado semelhante foi observado por Santoro Junior, que estudou o tratamento com *H. helix* em 5.850 pacientes, acompanhando a evolução do quadro com a utilização correta do produto, obedecendo ao intervalo de tempo e a concentração para cada faixa etária. Naquele estudo, mais de 90% dos pacientes apresentaram tosse na primeira consulta, havendo uma redução desse sintoma em 93,4% dos pacientes, depois do tratamento e com boa tolerabilidade ao produto, registrando uma pequena ocorrência de efeitos adversos não especificados (17).

Estudos que indiquem ligação entre reações de alucinações ou sonolência com a utilização do *H. helix*, não foram encontrados na literatura.

Os produtos contendo *Tribulus terrestris* L. deram origem a três notificações de reações adversas: alergia, hirsutismo e ineficácia terapêutica. Esta espécie tem propriedades afrodisíacas comprovadas, provavelmente devido ao aumento nos níveis de hormônios sexuais (18). O uso de *T. terrestris* em animais e em humanos promoveu um aumento na libido e na espermatogênese (19), bem como a confirmação da ação do extrato de *T. terrestris* na disfunção erétil (20,21).

A revisão realizada por Chhatre et al. (2014) descreveu diferentes propriedades farmacológicas para *T. terrestris*, não havendo relatos sobre efeitos adversos, assim como não foram encontrados outros trabalhos disponíveis (22). Efeitos tóxicos não foram observados na ingestão do suplemento alimentar contendo *T. terrestris* (23) e análises realizadas em preparações Ayurvedicas contendo *T. terrestris* mostraram que seu uso é seguro (24).

O produto contendo *Pelargonium. sidoides* DC. deu origem a 2 notificações que relatavam sonolência

e agitação. Esta espécie é utilizada historicamente para tratamento de problemas respiratórios (25), com efeitos comprovados sobre as vias aéreas superiores, em casos de congestão nasal, tosse, febre e dor, porém promove um aumento de apetite (26). Seu efeito contra influenza também já foi demonstrado (27).

Relatos anteriores mostraram 15 relatos espontâneos de hepatotoxicidade em indivíduos que utilizaram *P. sidoides* para tratamento de infecções do trato respiratório, resfriados comuns, entre outras infecções das vias aéreas superiores (28). Os exames no fígado mostraram que em nenhum dos relatos houve relação provável da hepatotoxicidade com a utilização do fitoterápico (28). Relatos de notificações de reações adversas registradas no banco de dados da Anvisa apontaram uma notificação de obstrução e oligúria com o uso de *P. sidoides* (29).

Para o produto contendo *Cimicifuga. racemosa* (L.) Nutt. foi encontrado um relato com 4 reações distintas: dores de cabeça, tontura, náuseas e dores gastrointestinais. A espécie tem sido tradicionalmente utilizada para o tratamento de algumas doenças como queixas climáticas, cólicas menstruais e dispepsias (30).

A dose mais comumente utilizada de *C. racemosa* é a de 40 mg/dia, resultando na redução, principalmente, das ondas de calor e na melhora do humor de mulheres que estão entre os períodos pré- e pós-menopausa. Quando utilizada na dosagem recomendada, *C. racemosa* é segura e eficaz, porém são necessários mais estudos clínicos para se conhecer melhor seus efeitos (31).

Estudos *in vivo*, realizados em ratos revelaram ausência de alterações das funções hepáticas, em dosagem de 300 mg/kg de extrato de *C. racemosa*. Em humanos, a utilização de *C. racemosa* em dosagens bem menores (cerca de 80 mg/dia) apresentou um bom perfil de segurança (30).

Relatórios clínicos de segurança na utilização de *C. racemosa* por mulheres na menopausa revelaram que as reações adversas relatadas são raras, leves e reversíveis. As principais queixas são alterações gastrointestinais e erupções cutâneas. Os casos de icterícia, insuficiência hepática, hepatite e pseudolinfoma relatados não tiveram causalidade provável pela utilização de *C. racemosa* (32). Contudo, entre vários autores existe um consenso sobre a necessidade de haver mais ensaios clínicos sobre as ações de *C. racemosa* (30-32).

Na Tabela 1, estão identificados os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados nas notificações examinadas no presente estudo, independentemente da espécie vegetal contida nos produtos. Foi verificado que houve queixa de mais de um efeito indesejado para o mesmo fitoterápico. Dentre todos os efeitos notificados pode-se observar que é a alergia, a reação adversa mais comum.

Tabela 1: Reações adversas relatadas por usuários de fitoterápicos de uma indústria do Rio de Janeiro, no período de fevereiro de 2012 a julho de 2013.

efeitos indesejados	% (n=37)
Alergia	27,1
Sangramento	16,2
Ineficácia terapêutica	8,1
Sonolência	8,1
Dor no estômago	5,4
Náusea	5,4
Agitação	2,7
Alopecia	2,7
Alucinações	2,7
Constipação intestinal	2,7
Dor abdominal	2,7
Dor de cabeça	2,7
Dor gastrointestinal	2,7
Gastrite	2,7
Fezes com gordura	2,7
Hirsutismo	2,7

Reações alérgicas são imprevisíveis e dependentes das características individuais, podendo envolver qualquer órgão ou sistema. Atingem grande parte dos indivíduos, sendo a pele o órgão mais acometido, com o surgimento de urticárias e erupções morbiliformes (33). As alergias são as reações adversas a medicamentos mais comumente encontradas. Por serem imprevisíveis, as reações alérgicas a medicamentos impactam diretamente nos casos de mortalidade e morbidade, tornando-se caso de saúde pública (34).

Neste trabalho foi possível verificar que pessoas com idade acima de 50 anos predominaram nos relatos de efeitos indesejados aos fitoterápicos, correspondendo a 53,2%, seguido por crianças e adolescentes (15,6%) e adultos entre 31 e 50 anos (15,6%). Os idosos têm sido apontados como usuários em maior escala de medicamentos, uma vez que, geralmente, utilizam mais de um medicamento para tratamento de doenças crônicas (35).

O *T. pratense* é um fitoterápico muito utilizado para amenizar os sintomas relacionados ao período da menopausa (12), e o *T. terrestris* é um produto indicado para o aumento na produção de hormônios sexuais (18). Diante da indicação terapêutica desses fitoterápicos, uma maior utilização por indivíduos de faixa etária mais avançada é esperada.

Os relatos foram provenientes principalmente da região Sudeste, com São Paulo tendo o maior número de notificações. Grande parte dos usuários que fizeram as queixas não relata a sua procedência (Tabela 2). Os registros da empresa mostraram que o maior volume de vendas dos fitoterápicos é da região Sudeste.

Tabela 2: Relatos de reações adversas a fitoterápicos, por Estado brasileiro, uma indústria do Rio de Janeiro, no período de fevereiro de 2012 a julho de 2013

Estado brasileiro	nº de relatos (n=32)
São Paulo	7
Rio de Janeiro	5
Distrito Federal	3
Alagoas	1
Bahia	1
Ceará	1
Paraná	1
Rio Grande do Sul	1
Santa Catarina	1
Não informado	11

De acordo com a RE 1590/2001, o Rio de Janeiro foi o primeiro estado a implantar um programa de fitoterapia e ofertar fitoterápicos na sua rede pública (36). As ações do SUS, em fitoterapia, ocorrem por meio do programa saúde da família, com cobertura de todas as regiões do Brasil. Entretanto, a efetividade do programa é maior nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste, sendo muito precário na região Norte. O Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo são os Estados que oferecem plantas medicinais ou fitoterápicos em diversas modalidades (37).

No Rio Grande do Sul foi instituída em 12/07/2006 a Política Intersectorial de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos no Estado (38). Em São Paulo foi instituído em 30/01/2008 o Programa Qualidade de Vida com Medicinas Tradicionais e Práticas Integrativas em Saúde, determinando atividades de promoção e recuperação de saúde por meio de plantas medicinais, entre outros (39); e para a implementação da fitoterapia no estado, foi publicada a Lei nº 14.903, de 06/02/2009, criando o Programa de Produção de Fitoterápicos e Plantas Medicinais no município de São Paulo (40).

A presença de programas de fitoterapia deve facilitar a interação entre notificador e prescriptor, ação fundamental no aperfeiçoamento, prescrição e uso racional dos fitoterápicos oferecidos à população, para que seja garantida a sua eficácia e segurança (41). A consciên-

tização e o preparo sobre a ação de farmacovigilância entre farmacêuticos é uma importante ferramenta na efetividade das notificações de efeitos inesperados de medicamentos. Um estudo realizado na região norte de Portugal mostrou que a intervenção junto aos farmacêuticos para aumento da quantidade e relevância das notificações das reações adversas a medicamentos aumentou as notificações espontâneas por parte dos farmacêuticos. Porém, o estudo também apontou que a efetividade da participação dos farmacêuticos nas notificações necessita de estímulo contínuo ou periódico, já que esse aumento foi percebido apenas por um período de quatro meses após as ações de estímulo (42).

CONCLUSÃO

Durante o período analisado na indústria do Rio de Janeiro, prevaleceram as notificações para casos de alergia, associados ao uso de diferentes fitoterápicos. Pode-

-se afirmar que a maioria dos fitoterápicos produzidos e distribuídos pela indústria é eficaz para o tratamento das patologias a que se destinam.

Fica evidente que a farmacovigilância é uma importante ferramenta na melhora da utilização dos fitoterápicos, já que os mesmos não necessitam de estudos clínicos para serem registrados.

É importante a divulgação da farmacovigilância de fitoterápicos entre os profissionais de saúde para que haja melhor contato entre prescritor e notificador. Dessa forma, é possível conhecer possíveis efeitos nocivos, permitindo uma ação no sentido de aprimoramento do medicamento, garantindo sua eficácia e segurança.

AGRADECIMENTOS

Universidade Estácio de Sá pela bolsa de Pesquisa Produtividade concedida.

REFERÊNCIAS

1. Alves NDC, Santos TC dos, Rodrigues CR, Castro HC, Lira LM, Dornelas CB, Cabral LM. Avaliação da adequação técnica de indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficinais do Estado do Rio de Janeiro. *Cien Saude Coletiva*. 2008. 13(Suppl):745-53.
2. Yunes RA, Pedrosa RC, Cechinel Filho V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Quim Nova*. 2001.24(1):147-52.
3. Nascimento JE, Lacerda EU, Nascimento VT, Melo JG, Alves BS, Melo e Silva LG, Ramos MA, Lima CSA, Albuquerque UP, Amorim ELC. Produtos à base de Plantas Medicinais comercializados em Pernambuco - Nordeste do Brasil. *Acta Farm Bonaerense*. 2005. 24(1):113-22.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de maio de 2014*.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de abril de 2010*.
6. BRASIL. Resolução- RE nº 90, de 16 de março de 2004. Determinar a publicação do “Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos”. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de março de 2004*.
7. BRASIL. Resolução- RE nº 91, de 16 de março de 2004. Determina a publicação do “Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós registro de fitoterápicos”. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de março de 2004*.
8. BRASIL. Instrução Normativa nº 2, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de maio de 2014*.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 532, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 de março de 2012*.
10. WHO. The World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. 2002. Disponível em: http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/2009_safety-rdg-prs/en/. Acessado em: 10/10/2013.
11. Moretto LD, Mastelaro RM. Boas Práticas de Farmacovigilância. 2010. São Paulo: SINDUSFARMA 12:1-8.
12. Wolff LPG, Martins MR, Bedone AJ, Monteiro IMU. Avaliação do endométrio em menopausadas após uso de isoflavonas. *Rev Assoc Med Bras*. 2006.52(6):419-23.

13. Giorno CD, Fonseca AM da, Bagnoli VR, Assis JS de, Soares Jr JM, Baracat EC. Efeitos do *Trifolium pratense* nos sintomas climatéricos e sexuais na pós-menopausa. Rev Assoc Med Bras. 2010. 56(5):558-62.
14. American Botanical Council. Scientific and clinical monograph for pycnogenol®: (French maritime pine bark extract) *Pinus pinaster* Aiton subsp. *atlantica* [fam. Pinaceae], 2010. Disponível em: <http://abc.herbalgram.org/site/PageServer?pagename=Pycnogenol>, acessado em: 05/11/2013.
15. Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of french maritime pine bark extract. J Ethnopharmacol. 2011. 133(2):261-77.
16. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multicenter postmarketing study in 9.657 patients. Phytomedicine. 2009.16:17-24.
17. Santoro Junior M. Avaliação de *Hedera helix** como expectorante em pacientes com tosse produtiva – estudo multicêntrico com avaliação de 5.850 pacientes. Rev Bras Med. 2005. 62(1-2):47-52.
18. Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RN. Aphrodisiac properties of *Tribulus terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. Life Sci. 2002.71(12):1385-96.
19. Tomova M, Gjulemetova R, Zarkova S, Peeva S, Pangarova T, Simova M. Steroidal saponins from *Tribulus terrestris* L. with a stimulating action on the sexual functions. In International Conference of Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products, Varna, Bulgaria. 1981.3:298–302.
20. Santos Junior CA dos. Estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo da eficácia do *Tribulus terrestris* no tratamento da disfunção erétil e no aumento dos níveis séricos da testosterona total. (Dissertação). Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp. 2012.
21. Gautaman K, Ganesan AP. The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of erectile dysfunction: An evaluation using primates, rabbits and rat. Phytomedicine. 2008. 15:44–54.
22. Chhatre S, Nesari T, Somani G, Kanchan D, Sathaye S. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. Pharmacogn Rev. 2014. 8(15): 45–51.
23. Clewell A, Qureshi I, Endres J, Horváth J, Financsek I, Neal-kababick J, Jade K, Schauss AG. Toxicological evaluation of a dietary supplement formulated for male sexual health prior to market release. Regul Toxicol Pharmacol. 2010. 57(1):55-61.
24. Kumar G, Gupta YK. Evidence for safety of Ayurvedic herbal, herbo-metallic and Bhasma preparations on neurobehavioral activity and oxidative stress in rats. Ayu. 2012. 33(4):569-75.
25. Kolodziej H, Schulz V. Traditional application to modern phytodrug. Dtsch Apoth Ztg, 2003.143:55-64.
26. Patiroglu T, Tunc A, Gungor HE, Unal E. The efficacy of *Pelargonium sidoides* in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transiente hypogammaglobulinemia of infancy. Phytomedicine. 2012. 19(11):958-61.
27. Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. Antiviral Res. 2012. 94(2):147-56.
28. Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Spontaneous reports of primarily suspected herbal hepatotoxicity by *Pelargonium sidoides*: Was causality adequately ascertained? Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2012. 63:1-9.
29. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Rev Bras Farmacogn. 2010. 20(6):992-1000.
30. Mazzanti G, Di Sotto A, Franchiotto A, Mastrangelo S, Pezzella M, Vitalone A, Mammola CL. Effects of *Cimicifuga racemosa* extract on liver morphology and hepatic function indices. Phytomedicine. 2008. 15(11):1021-4.
31. Juliá M et al. Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de la *Cimicifuga racemosa* en el climaterio. Prog. Obstet Gynecol. 2009. 52(12):712-21.
32. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. Am J Obstet Gynecol. 2008.199(5):455-70.
33. Ensina LF, Fernandes FR, Di Gesu G, Malaman MF, Chavarría ML, Bernd LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. Rev bras alerg imunopatol. 2009. 32(2):178-83.
34. Dias A, Nunes P, Coelho H, Sole D. Alergia a medicamentos, hipersensibilidade alérgica a fármacos, reações adversas a medicamentos. J Pediatr. 2004. 80(4):259-66.
35. Marlière LDP, Ribeiro AQ, Brandão MGL, Klein CH, Acurcio FA. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. Rev Bras Farmacogn. 2008. 18(Suppl.):754-60.
36. RIO DE JANEIRO (estado). Resolução SES/RJ nº 1590, de 12 de fevereiro de 2001. Aprova regulamento técnico para a prática da fitoterapia e funcionamento dos serviços de fitoterapia no âmbito do estado do rio de janeiro e dá outras providências. Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro, Poder Executivo, Rio de Janeiro, RJ, 18 de março de 2004.

37. BRASIL. Ministério da Saúde. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica. Série A. Normas e Manuais Técnicos: Cadernos de Atenção Básica. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica-Brasília, n. 31, p.156, 2012.
38. RIO GRANDE DO SUL (estado). Lei nº 12560, de 12 de julho de 2006. Política Intersetorial de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos no Estado do Rio Grande do Sul. Diário Oficial do Estado do Rio Grande do Sul, Poder Executivo, Rio Grande do Sul, RS, 13 de Julho de 2006.
39. SÃO PAULO (estado). Lei nº 14.682, de 30 de janeiro de 2008. Institui no âmbito do município de São Paulo o programa Qualidade de Vida com Medicinas Tradicionais e Práticas Integrativas em Saúde e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo, Poder Executivo, São Paulo, SP, 31 de janeiro de 2008.
40. SÃO PAULO (município). Lei nº 14.903, de 06 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre a criação do Programa de Produção de Fitoterápicos e Plantas Medicinais no município de São Paulo, e dá outras providências. Diário Oficial do Município de São Paulo, Poder Executivo, São Paulo, SP, 07 de fevereiro de 2009.
41. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. Rev Bras Farmacogn. 2008. 18(4):618-26.
42. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. Rev Saude Publica. 2011. 45(1):129-35.