

POTENCIAL ADVERSO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS: UM ESTUDO COM FOCO EM MEDICAMENTOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO

ADVERSE POTENTIAL OF HERBAL MEDICINES: A STUDY WITH FOCUS ON PRODUCTS SUBMITTED TO THE SIMPLIFIED REGISTRATION PROCEDURE

Márcia Lombardo^{1*}

¹ Pesquisadora Científica, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

*Correspondência: mlombardo@ial.sp.gov.br

RECEBIMENTO: 11/01/18 - ACEITE: 12/03/18

Resumo

A ideia de que os medicamentos fitoterápicos são produtos que não causam males à saúde ainda é muito difundida. No entanto, as pesquisas relacionadas com a segurança de plantas medicinais e fitoterápicos são crescentes, bem como os esforços para aprimorar a regulamentação destes produtos. A fim de destacar os riscos que os medicamentos fitoterápicos podem oferecer ao paciente, neste trabalho foi realizada uma análise do potencial adverso dos mesmos segundo os dados da literatura, sendo selecionados aqueles de registro simplificado e venda sob prescrição médica. De acordo com a ação farmacológica, os medicamentos foram agrupados em sete categorias: infecções (uva-ursi, equinácea), distúrbios intestinais (plantago, hortelã-pimenta), distúrbios circulatórios (ginkgo), enxaqueca (tanaceto), distúrbios mentais (hipérico, kava-kava, valeriana), hiperplasia da próstata (saw palmetto) e climatério (cimicífuga). Os aspectos negativos que mais se destacaram foram: potencial hepatotóxico no uso prolongado, reações alérgicas ou irritantes, efeito fotossensibilizante, interferência na coagulação sanguínea e maior risco de hemorragia, efeito uterotônico e maior risco de aborto, alterações na habilidade e atenção, interferência na regulação hormonal e interações medicamentosas com diversas classes de fármacos. Constatou-se que os dados de segurança destes medicamentos para gestantes, lactantes e crianças ainda são insuficientes e, portanto, o uso não é indicado, exceto sob supervisão médica. Neste contexto, é importante que profissionais de saúde priorizem o uso racional de medicamentos fitoterápicos, à semelhança dos medicamentos convencionais.

Palavras-chave: Fitoterapia. Reações adversas. Prescrição médica. Segurança do paciente.

Abstract

The idea that herbal medicines offer reduced risks to the patient is still widespread. However, the researches related to the safety of herbal medicines are increasing as well as efforts to improve the regulation of these products. In this work, an analysis on the adverse potential of some herbal medicines was carried out, in order to highlight the risks that they can offer the patient, with those of simplified registration process and sale under medical prescription in Brazil being selected from literature survey. According to the pharmacological action, the drugs were grouped into seven categories: infections (bearberry leaf, purple coneflower herb), irritable bowel syndrome (ispaghula husk, peppermint leaf), circulatory disorders (ginkgo leaf), migraine (feverfew), mental disorders (St. John's Wort, Kava Kava, Valerian Root), benign prostatic hyperplasia (Saw Palmetto fruit) and climacteric (Black Cohosh). The negative aspects that could be highlighted were: hepatotoxic potential in long-term use, allergic or irritant reactions, photosensitizing effect, interference with blood coagulation and increased risk of bleeding; uterotonic effect and increased risk of abortion, changes in ability and attention, interference in hormonal regulation and drug interactions involving several classes of drugs. It was found that safety data for use in pregnant women, nursing mother and children are still insufficient and the use of these products is not indicated, except under medical supervision. Therefore, it is essential that health professionals prioritize the rational use of herbal medicines, similar to conventional medicines.

Keywords: Phytotherapy. Adverse reactions. Prescriptions. Patient safety.

Introdução

Os metabólitos secundários vegetais são substâncias relacionadas com a adaptação e sobrevivência das espécies, tais como proteção contra herbívoros e patógenos, competição, simbiose e atração de polinizadores. Frequentemente, os metabólitos secundários apresentam atividades biológicas potentes e que podem atingir alvos moleculares específicos, o que torna a constituição química das plantas muito complexa e útil em terapias de doenças humanas ou de animais.¹⁻³

Os produtos de origem natural são elementos essenciais à área do desenvolvimento de fármacos. Os medicamentos tradicionais apresentam um ou poucos ativos, quase sempre obtidos a partir de moléculas de origem natural, as quais servem como protótipos para a síntese química. Em contrapartida, os medicamentos fitoterápicos são constituídos por derivados vegetais, compreendendo uma mistura de substâncias, parcialmente ativas e inativas, que muitas vezes atuam em diferentes alvos.¹

A fitoterapia é considerada uma das formas mais antigas de prevenção e cura de doenças, fazendo-se presente em toda a humanidade. No Brasil, ela foi institucionalizada no sistema público de saúde com a publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, o documento norteador da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, que visa garantir o acesso e a qualidade dos produtos oferecidos à população.⁴

O desenvolvimento adequado de um produto fitoterápico baseia-se na obtenção de matérias-primas confiáveis, desde o cultivo, identificação botânica e caracterização de substâncias ativas, até o cumprimento rigoroso das boas práticas de fabricação e de controle de qualidade. Diante da complexidade na composição química, a padronização de extratos vegetais é o grande desafio em busca da reprodução dos efeitos farmacológicos desejados.¹

A comprovação da eficácia e da segurança dos medicamentos fitoterápicos deve ser realizada durante a fase do registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio de ensaios não clínicos e clínicos ou por meio do registro simplificado. O registro simplificado é aquele baseado em um histórico de estudos, de modo que uma quantidade suficiente de dados da literatura possibilite atestar a eficácia e a segurança de determinada espécie.^{5,6}

Esta modalidade de registro vai de encontro à tendência da regulação mundial e

fundamenta-se em monografias de uso bem estabelecido, elaboradas pelo Comitê de Produtos Mediciniais e Fitoterápicos da Agência de Medicamentos Europeus. Estas monografias consideram evidências de eficácia e segurança em um período de pelo menos dez anos.⁷

Devido à origem natural, não raro os fitoterápicos são considerados medicamentos com reduzido potencial em causar males à saúde, sendo o uso frequentemente baseado no conhecimento empírico de gerações passadas. No entanto, muitos produtos apresentam potencial adverso e só devem ser vendidos com prescrição médica. Ressalta-se que a inclusão de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em programas de farmacovigilância é uma preocupação emergente.^{8,13}

O reduzido percentual de notificações de reações adversas a plantas medicinais e produtos fitoterápicos no país pode refletir a negligência dos profissionais de saúde e usuários, que muitas vezes desconhecem ou não atentam-se aos riscos que estes produtos podem oferecer à saúde.^{13,14}

Neste contexto, o presente trabalho pretende aprofundar esta temática, por meio da análise de características botânicas e farmacológicas que determinam a restrição de uso de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, bem como da relevância dos efeitos adversos, contraindicações e precauções de uso destes medicamentos.

Método

A coleta documental foi realizada em sítios eletrônicos e bases de dados especializadas. A legislação sobre o tema e a busca direcionada das espécies selecionadas para o estudo foram consultadas em sítios de agências reguladoras e compêndios de fitoterapia contendo monografias oficiais. Os trabalhos científicos foram recuperados da base Google Scholar, utilizando as seguintes palavras-chave: medicamentos fitoterápicos; plantas medicinais; fitoterapia; farmacovigilância; toxicidade e reações adversas, publicados no período de 2007 a 2017. Informações complementares sobre as espécies foram obtidas nas bases de dados Tropicos, Re flora, Plant Database e Kew Science.

Resultados e discussão

De acordo com a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado atualmente vigente no país,¹⁵ de um total de 27

medicamentos, 11 (40,7%) apresentam adversos graves. Tais medicamentos foram então como restrição de uso a venda sob prescrição selecionadas para o presente estudo, como mostra no médica, indicando a possibilidade de efeitos Quadro 1.

Quadro 1 - Elenco de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado com venda sob prescrição médica

| Nomenclatura botânica | Nome popular | Família | Parte usada | Indicação |
|---|---------------------|----------------|------------------------|--|
| <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng. | Uva-ursi | Ericaceae | Folha | Infecções do trato urinário |
| <i>Actaea racemosa</i> L. | Cimicífuga | Ranunculaceae | Raiz ou rizoma | Sintomas do climatério |
| <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench | Equinácea | Asteraceae | Partes aéreas floridas | Infecções do trato urinário e respiratório |
| <i>Ginkgo biloba</i> L. | Ginkgo | Ginkgoaceae | Folha | Distúrbios circulatórios |
| <i>Hypericum perforatum</i> L. | Hipérico | Hypericaceae | Partes aéreas | Depressão |
| <i>Mentha piperita</i> L. | Hortelã-pimenta | Lamiaceae | Folha | Síndrome do cólon irritável |
| <i>Piper methysticum</i> G. Forst. | Kava-kava | Piperaceae | Rizoma | Ansiedade e insônia |
| <i>Plantago ovata</i> Forssk. | Plantago | Plantaginaceae | Semente | Síndrome do cólon irritável |
| <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small | Saw palmetto | Arecaceae | Fruto | Hiperplasia benigna da próstata |
| <i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip. | Tanaceto | Asteraceae | Folha | Enxaqueca |
| <i>Valeriana officinalis</i> L. | Valeriana | Caprifoliaceae | Raiz | Ansiedade |

As famílias botânicas mostraram-se bem diversificadas, sendo apenas tanaceto e equinácea pertencentes a uma mesma família, Asteraceae. Não foi encontrado qualquer registro das espécies

selecionadas no Programa Re flora/CNPq, sugerindo que as mesmas não são nativas. No entanto, constatou-se em bases internacionais que algumas delas são bem introduzidas no país (Quadro 2).

Quadro 2 - Origem e introdução das espécies no Brasil

| Espécie | Nome popular | Origem | Introdução no Brasil |
|---|-----------------|--|----------------------|
| <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng. | Uva-ursi | Norte da Europa, Ásia-Temperado e América do Norte ^{a,b} | Não ^b |
| <i>Actaea racemosa</i> L. | Cimicífuga | América do norte ^b | Não ^b |
| <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench. | Equinácea | América do norte ^b | Não ^b |
| <i>Ginkgo biloba</i> L. | Ginkgo | Leste da China ^{a,b} | Não ^b |
| <i>Hypericum perforatum</i> L. | Hipérico | Europa, Ásia-Tropical, África e Ásia-Temperado ^b | Sim ^b |
| <i>Mentha x piperita</i> L. | Hortelã-pimenta | Europa e Ásia-Temperado ^b | Sim ^b |
| <i>Piper methysticum</i> G. Forst. | Kava-kava | Ilhas do Pacífico ^c | Não ^d |
| <i>Plantago ovata</i> Forssk. | Plantago | Ásia-Tropical, Ásia-Temperado, Espanha, África e América do norte ^b | Não ^b |
| <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small. | Saw palmetto | América do norte ^b | Não ^b |
| <i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip. | Tanaceto | Europa e Ásia-Temperado ^b | Sim ^b |
| <i>Valeriana officinalis</i> L. | Valeriana | Europa ^b | Não ^b |

a-Plant Database/University of Connecticut (UCONN); b-Plants of the World On Line (POWO); c-European Medicines Agency Database (EMA); d-Tropicos Database

De acordo com as bases de dados botânicas as espécies mais frequentes no Brasil (Quadro 2) são tanaceto, com distribuição por todo país, hipérico, predominantemente na Região Sudeste e hortelã-

pimenta, na Região Sul (Figuras 1 a 3). Registros apontam também para ocorrência de equinácea e plantago no país.^{17,18}

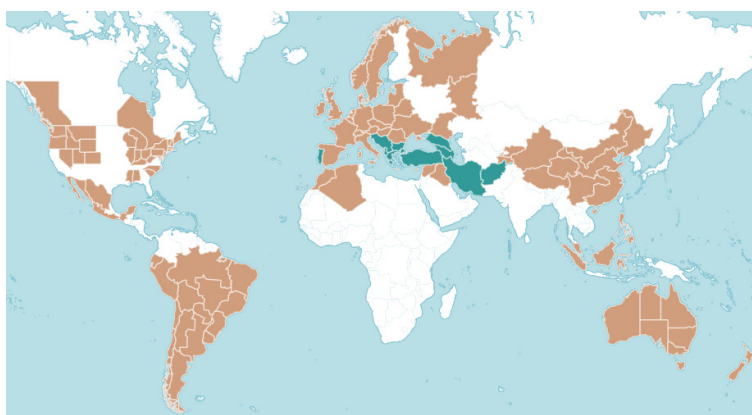


Figura 1- Mapa de distribuição de tanaceto

A área verde indica os locais onde a espécie é nativa e a área marrom os locais onde a espécie foi introduzida.

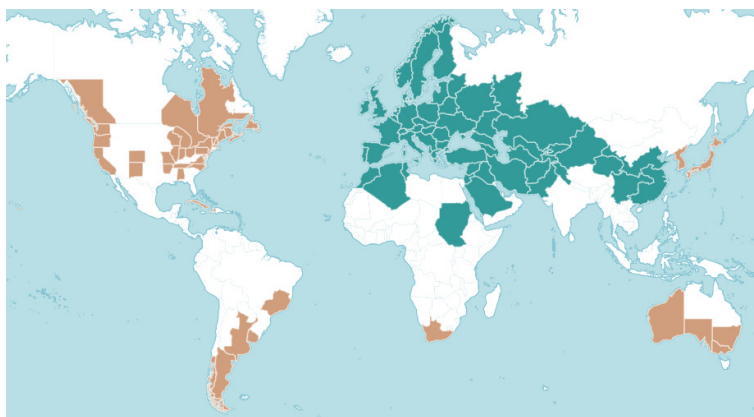


Figura 2- Mapa de distribuição de hipérico

A área verde indica os locais onde a espécie é nativa e a área marrom os locais onde a espécie foi introduzida.

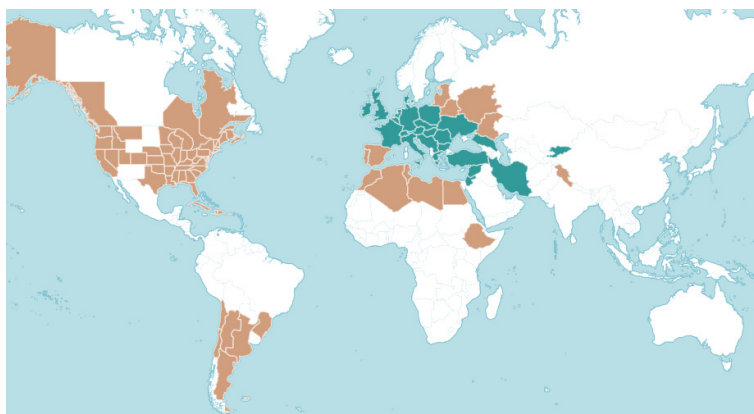


Figura 3- Mapa de distribuição de hortelã-pimenta

A área verde indica os locais onde a espécie é nativa e a área marrom os locais onde a espécie foi introduzida.

Segundo a Relação Nacional de Medicamentos, os únicos medicamentos fitoterápicos deste estudo que fazem parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito da saúde pública são hortelã-pimenta e plantago.¹⁹

A hortelã-pimenta tem propriedades expectorantes, carminativas e antiespasmódicas, enquanto o plantago é uma fibra solúvel útil como coadjuvante no tratamento da obstipação intestinal; para estes casos, a venda é livre. No entanto, ambas espécies podem ser utilizadas como auxiliares no tratamento da síndrome do cólon irritável, apenas com a prescrição e acompanhamento do médico.¹⁵

Os medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e venda sob prescrição médica foram

agrupados em sete diferentes categorias de ação farmacológica: infecções, distúrbios intestinais, distúrbios circulatórios, enxaqueca, distúrbios mentais, hiperplasia benigna da próstata e climatério (Quadro 3).

Quadro 3 - Aspectos farmacêuticos do elenco de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado com venda sob prescrição médica

| Ação farmacológica | Medicamento | Derivado vegetal | Dose diária/Marcador químico | Restrição por faixa etária |
|---------------------------------|--------------------|--|--|--|
| Infecções | Uva-ursi | Extrato seco das folhas | 400 a 840 mg de derivados de hidroquinona expressos em arbutina | Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos |
| | Equinácea | Sumo seco da planta inteira | 13 a 36 mg da soma dos ácidos caftárico e ácido chicórico | |
| Distúrbios intestinais | Plantago | Casca da semente | 3 a 30 g do pó, padronizado de acordo com o índice de intumescência | Uso adulto e pediátrico acima de 6 anos |
| | Hortelã-pimenta | Óleo volátil das partes aéreas | 60 a 440 mg de mentol e 28 a 256 mg de mentona | Uso adulto e pediátrico acima de 8 anos |
| Distúrbios circulatórios | Ginkgo | Extrato seco das folhas | 26,4 a 64,8 mg de ginkgo flavonóides expressos em quercetina, kaempferol e isorhamnetina e 6 a 16,8 mg de terpenolactonas expressos em ginkgo lídeos A, B, C e bilobalídeo | Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos |
| Enxaqueca | Tanaceto | Extrato seco das partes aéreas | 0,2 a 0,6 mg de partenolídeos | Uso adulto |
| Distúrbios mentais | Hipérico | Extrato seco etanólico da sumidade florida | 0,9 a 2,7 mg de hipericinas totais expressas em hipericina | Uso adulto |
| | Kava-kava | Extrato seco do rizoma | 60 a 210 mg de kava lactonas | Uso adulto |
| | Valeriana | Extrato seco da raiz | 1,0 a 7,5 mg de ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico | Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos |
| Hiperplasia benigna da próstata | Saw palmetto | Extrato lipídico esteroideal dos frutos | 272 a 304 mg de ácidos graxos | Uso adulto |
| Climatério | Cimicífuga | Extrato seco dos rizomas | 2 a 7 mg de glicosídeos triterpênicos expressos em 23-epi-26-desoxiacteína | Uso adulto |

Verificou-se que as formas farmacêuticas a serem utilizadas na administração dos derivados vegetais padronizados por marcadores químicos são os sólidos de uso oral, incluindo comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, cápsulas moles, formas gastro-resistentes e pó para dispersão oral. Quanto à restrição de uso por faixa etária, nenhum dos medicamentos é indicado para crianças na primeira infância, prevalecendo o uso adulto ou o uso adulto e uso pediátrico acima de 12 anos. Somente plantago e hortelã-pimenta podem ser utilizados em crianças menores de 12 anos apresentando problemas intestinais leves, conforme orientação do médico.^{7, 15, 20, 21}

É muito comum que gestantes e lactantes recorram ao uso popular de plantas medicinais, acreditando que elas não são capazes de causar efeitos nocivos à saúde. Porém, muitas espécies podem ser tóxicas e oferecer maiores riscos durante a gravidez, principalmente aquelas com propriedades emenagogas, laxantes, antieméticas e estimulantes do sistema nervoso central. Desse modo, é fundamental que o profissional de saúde esteja capacitado para avaliar a relação custo-benefício e orientar o uso adequado de fitoterápicos.^{14,22}

Em relação aos medicamentos fitoterápicos deste estudo verificou-se que todos eles possuem alertas de uso durante a gravidez e a lactação, diante da falta de dados suficientes na literatura para estabelecer o nível de segurança à mãe e/ou bebê. Merecem especial atenção as espécies com potencial abortivo, tais como tanaceto e cimicífuga, as quais possuem propriedades emenagogas e uterotônicas e também tanaceto e ginkgo, que atuam na inibição da agregação plaquetária, aumentando o risco de sangramentos.^{7, 20, 21}

As evidências farmacológicas e toxicológicas exigidas para o registro do medicamento na ANVISA geram importantes informações a serem veiculadas ao profissional e ao usuário, por meio de bulas e folhetos informativos a respeito das indicações, contraindicações, restrições de uso e precauções, o que viabiliza a prescrição correta, o uso adequado e o sucesso terapêutico.⁵

Em se tratando do elenco de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e venda sob prescrição médica, pode-se destacar, dentre outros, os seguintes aspectos negativos (Quadro 4): potencial hepatotóxico no uso prolongado (uva-ursi, kava-kava, cimicífuga); reações alérgicas ou irritantes (equinácea, plantago, hortelã-pimenta, tanaceto, cimicífuga); efeito fotossensibilizante (hipérico); interferência na coagulação sanguínea e risco de sangramentos (ginkgo, tanaceto); interferência na regulação hormonal (saw palmetto, cimicífuga); potencial uterotônico (tanaceto, cimicífuga); alterações na habilidade e atenção (hipérico; kava-kava; valeriana) e interferência no efeito terapêutico de diversas classes de medicamentos (ginkgo, hipérico, kava-kava).^{7, 15, 20, 21}

Mesmo que nem todos os aspectos negativos aqui expostos sejam frequentes ou comuns, foi possível verificar a existência de relatos de reações raras e eventos graves, reafirmando a importância do uso criterioso de medicamentos fitoterápicos. Um aspecto relevante é a possibilidade de reações alérgicas, como destacado para equinácea e tanaceto, ambas da família Asteraceae. Em geral, os membros desta família apresentam elevado potencial alergênico e são frequentemente associados a reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis ao pólen.⁷

Quadro 4 - Resumo dos principais elementos de risco dos medicamentos fitoterápicos em estudo

| Medicamento | Indicação | Reações adversas | Interações medicamentosas | Precauções/Advertências |
|--------------------|--|---|--|--|
| Uva-ursi | Infecções do trato urinário | Náusea; vômito; dor de estômago | Fármacos que acidificam a urina reduzem sua ação terapêutica | Hepatotoxicidade no uso prolongado |
| Equinácea | Infecções do trato urinário e respiratório | Náusea; vômito; febre; reações alérgicas | Não conhecidas | Reações alérgicas graves em pacientes atópicos |
| Plantago | Síndrome do cólon irritável | Flatulência; distensão abdominal; reações alérgicas | Pode retardar a absorção de medicamentos e nutrientes | Necessário ajuste de horários e doses de medicamentos e suplementos; ingestão adequada de água para evitar obstrução do esôfago; pode diminuir o apetite; evitar exposições ao pó (alérgeno) |
| Hortelã-pimenta | Síndrome do cólon irritável | Desconfortos gástricos; reações alérgicas | Anti-ácidos, alimentos e fármacos que diminuem a acidez estomacal podem causar liberação antecipada do ativo da hortelã-pimenta em formas farmacêuticas gastro-resistentes | Administrar antes das refeições; engolir inteiro, para evitar irritação da boca e do esôfago |
| Ginkgo | Distúrbios circulatórios | Dor de cabeça; tontura; cólicas; diarreia; vômito; palpitações; hipotensão; reações alérgicas; hemorragia | Aumenta o risco de hemorragia quando associado a anticoagulantes e anti-inflamatórios não esteroidais; diminui a eficácia de anticonvulsivantes e contraceptivos; pode intensificar efeitos colaterais de diversos medicamentos como nifedipino e inibidores da recaptção de serotonina; dentre outras | Não indicado para pacientes com distúrbios de coagulação ou em fase pré-cirúrgica |
| Tanaceto | Enxaqueca | Inchaço dos lábios; ulceração da mucosa oral no uso prolongado; problemas gástricos; erupções cutâneas | Aumenta o risco de hemorragia quando associado a anticoagulantes; pode interagir com diversos fármacos que são metabolizados no fígado | Não indicado para pacientes com distúrbios de coagulação ou em fase pré-cirúrgica; efeitos rebote na suspensão abrupta do tratamento |

Quadro 4 - Resumo dos principais elementos de risco dos medicamentos fitoterápicos em estudo (Continuação)

| | | | | |
|--------------|---------------------------------|--|--|---|
| Hipérico | Depressão | Desconfortos gastrointestinais; agitação; fadiga; reações alérgicas; fotossensibilidade | Pode intensificar efeitos colaterais de inibidores da recaptação de serotonina; pode reduzir a eficácia de diversos fármacos, como varfarina, ciclosporina, tacrolimo injetável, irinotecano, inibidores de protease, dentre outros | Não indicado para pacientes com depressão grave, distúrbios de coagulação ou em fase pré-cirúrgica; não utilizar com outros antidepressivos; avaliar o uso concomitante a outros medicamentos |
| Kava-kava | Ansiedade e insônia | Desconfortos gastrointestinais; reações alérgicas cutâneas; agitação; cansaço; sonolência; cefaleia; alterações na atividade motora; falta de ar; desconforto ocular; hepatotoxicidade no uso prolongado | Pode potencializar o efeito de outros depressores do sistema nervoso central; pode interagir com diversos medicamentos, tais como antilipêmicos, hipoglicemiantes orais, analgésicos, antipiréticos anabolizantes, relaxantes musculares, anestésicos, dentre outros | Pode causar sonolência e prejudicar a habilidade e a atenção |
| Valeriana | Ansiedade | Náuseas; cólicas abdominais; alergias de contato; dor de cabeça; midríase | Pode potencializar o efeito de outros depressores do sistema nervoso central | O início do efeito é gradual; pode causar sonolência e prejudicar a habilidade e a atenção |
| Saw palmetto | Hiperplasia benigna da próstata | Problemas gastrointestinais; dor de cabeça; distúrbios hepato-biliares; reações alérgicas cutâneas; ginecomastia reversível; aumento da pressão arterial; impotência; retenção urinária | Pode reduzir a eficácia de hormônios utilizados em terapias de reposição e fármacos adrenérgicos | Deve ser utilizado somente após a exclusão de outras doenças no trato urinário, como infecções e inflamações; não utilizar em pacientes portadores de câncer hormônio-dependentes |

Informações consolidadas a partir de compêndios oficiais e da legislação nacional vigente.^{7,15,20,21}

Conclusões

O grupo de medicamentos adotado neste estudo mostrou-se representativo para a temática pretendida. De maneira geral, os medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e de venda sob prescrição médica possuem contraindicações e precauções de uso significativas, a depender das particularidades clínicas do paciente, e podem causar reações adversas graves, bem como interações medicamentosas importantes. Além disso, os dados de segurança para gestantes, lactantes e bebês são insuficientes, devendo o uso ser criteriosamente avaliado. Além do potencial adverso, que justifica a

necessidade da prescrição, os agravos para os quais estes medicamentos são indicados não correspondem a problemas autolimitados, evidenciando a importância do acompanhamento médico para que condições patológicas mais críticas não sejam negligenciadas ou mascaradas. Por isso, é fundamental que os profissionais de saúde priorizem o uso racional de medicamentos fitoterápicos, à semelhança dos medicamentos convencionais, desde a prescrição adequada, o acompanhamento terapêutico e a notificação de reações adversas, trazendo também contribuições de relevância para a área da farmacovigilância.

Referências

1. Ferreira VF, Pinto AC. A fitoterapia no mundo atual. *Quim. Nova.* 2010;33(9):18-29.
2. Simões CMO, Schenkel EP, Gosman G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick, PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* Florianópolis: UFSC; 2007.
3. Vizzoto M, Krolow AC, Weber GEB. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. Pelotas: Embrapa Clima Temperado, 2010.
4. Oshiro MC, Miguel MD, Dias JFG, Gomes EC, Miguel OG. A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária. *Vigil. Sanit. Debate.* 2016;4(4):116-22.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. RDC n.26, 13 maio de 2014. *Diário Oficial da União.* 14 mai. 2014. Seção 1, p. 52.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Instrução Normativa n.4, de 18 junho 2014. *Diário Oficial da União.* 20 jun. 2014. Seção 1, p. 86.
7. European Medicines Agency. Herbal medicines for human use. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d>
8. Oliveira VB, Mezzomo TR, Moraes EF. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de unidades básicas de saúde na região de Colombo, PR. *Rev. Bras. Ciênc. Saúde.* 2018; 22(1):57-64.
9. Silveira PF, Bandeira AM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Rev. bras. farmacogn.* 2008;18(4):618-26.
10. 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.
11. Kisiel MRG, Pérez ALT, Carrizo MB, Díaz DAA, Kisiel AEG. Importancia de la farmacovigilancia en medicina herbaria. *Rev. Cubana Plant. Med.* 2017;22(1):1-10.
12. Mastroianni PC, Varallo FR, Costa MA, Sacramento LVS. Development of instrument to report and assess causality of adverse events related to herbal medicines. *Vitae.* 2017;24(1):13-22.
13. Leal LR, Tellis CJM. Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. *Rev. Fitos.* 2015;9(4):253-303.
14. Faria AMB, Valiatti TB, Oliveira AA, Salvi JO. A fitoterapia entre acadêmicos das ciências da vida. *Revista Saúde e Desenvolvimento.* 2017;11(9):198-213.
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Publica a Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado. Instrução Normativa n.2, 13 maio de 2014. *Diário Oficial da União,* 14 mai. 2014. Seção 1, p. 58.
16. University of Connecticut (UConn). College of Agriculture, Health and Natural Resources. Plant database. Disponível em: <<http://hort.uconn.edu/list.php#V>>
17. Royal Botanic Gardens. Kew Science. Plants of the World On Line (POWO). Disponível em: <<http://powo.science.kew.org/>>
18. Missouri Botanical Garden. Tropicos Database. Disponível em <<http://tropicos.org>>

19. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
20. World Health Organization. Monographs on selected medicinal plants. Geneva: WHO Graphics; 1999.
21. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for herbal medicines. 4th ed. Montvale, New Jersey: Medical Economics Company; 2000.
22. Clarke JHR, Rates SMK, Bridi R. Um alerta sobre o uso de produtos de origem vegetal na gravidez. *Infarma*. 2007;19(1/2):41-8.