

ARTIGO

Qualidade de medicamentos fitoterápicos contendo extrato de *Aesculus hippocastanum* registrados no Brasil

Quality of phytotherapeutic drugs registered in Brazil containing *Aesculus hippocastanum* extract

Evelin Elfriede Balbino
Agência Nacional de
Vigilância Sanitária
(ANVISA), Brasília, DF,
Brasil

Luzia Helena Cunha

**Maria Gorette Resende
Duarte**

**Virginia Del Carmen T.
Valenzuela**

**Juliana Elizabeth da
Silva Rodrigues**
Laboratório Central de
Saúde Pública de Minas
Gerais (LACEN-MG), Belo
Horizonte, MG, Brasil

Adriana Passos Oliveira
Universidade Federal do
Rio de Janeiro (UFRJ), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: [adrianapassos@
pharma.ufrj.br](mailto:adrianapassos@pharma.ufrj.br)

RESUMO

As sementes de *Aesculus hippocastanum* L. (Hippocastanaceae), conhecida como castanha-da-Índia, são utilizadas em várias partes do mundo no tratamento da insuficiência venosa crônica. O objetivo do presente estudo foi avaliar a qualidade de amostras comerciais de medicamentos fitoterápicos contendo extrato de sementes de *A. hippocastanum*. O total de 16 amostras comercializadas no Brasil com registro válido em março de 2013 foram avaliadas quanto à correspondência com as especificações do dossiê de registro aprovado pela ANVISA. As amostras foram analisadas em Laboratório Oficial, quanto ao perfil cromatográfico, teor de escina, características macroscópicas e microscópicas e peso médio. A bula e a rotulagem foram avaliadas por especialista da ANVISA. Os resultados apontaram que 13 dos 16 medicamentos avaliados apresentavam ao menos uma não-conformidade. Portanto, é imprescindível a implementação de ações de vigilância sanitária efetivas, com foco no monitoramento e avaliação de medicamentos fitoterápicos ao longo de sua comercialização.

PALAVRAS-CHAVE: *Aesculus Hippocastanum*; Castanha-da-Índia; Controle de Qualidade; Fitoterápicos; ANVISA

ABSTRACT

The seeds of *Aesculus hippocastanum* L. (Hippocastanaceae), known as horse-chestnut, have been used in several parts of the world to treat chronic venous insufficiency. The present study aimed to evaluate the quality of commercial samples of herbal medicines containing extract of *A. hippocastanum* seeds. In total, 16 commercial samples from Brazilian market with a valid registration in March 2013 were analyzed for the concordance with the specifications contained in each application file approved by ANVISA. The fingerprint, the content of aescin, the mean weight and macro and microscopic analysis of these medicines were carried out in an official laboratory. Furthermore, the evaluation of the package leaflet and the packaging was achieved by an ANVISA specialist. The results showed that 13 of the 16 commercial samples analyzed were outside of the approved specifications. Therefore, it is imperative that the focus of health activities turn over to the monitoring and evaluation of the herbal medicines throughout its marketing.

KEYWORDS: *Aesculus Hippocastanum*; Horse-Chestnut; Quality Control; Herbal Medicine; ANVISA



Introdução

Aesculus hippocastanum, conhecida popularmente como castanha-da-Índia, mostrou-se como a espécie vegetal com maior número de registros como medicamento fitoterápico simples no Brasil, no período de 2008-2012¹. Os extratos da semente são ricos em saponinas triterpênicas, principalmente a escina, relacionada com a atividade terapêutica². Essas saponinas apresentam em sua estrutura uma parte lipofílica, denominada aglicona ou sapogenina, e uma parte hidrofílica constituída por um ou mais açúcares, o que determina a propriedade de redução da tensão superficial da água e sua ação detergente e emulsificante³. A monografia da espécie presente na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (FB) declara que a droga vegetal deve conter no mínimo 3% de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra⁴. Extratos de semente de *A. hippocastanum* padronizados em 16-28% de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina, extraídos com etanol 40-80%, são indicados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para tratamento da insuficiência venosa crônica, caracterizada por edema das pernas, veias varicosas, sensação de peso, dor, cansaço, inchaço, prurido, tensão e câibras na panturrilha⁵. O extrato promove uma redução da atividade das enzimas lisossomais, patologicamente aumentadas nos estados de distúrbios venosos crônicos, inibindo a desagregação de mucopolissacarídeos nas paredes dos capilares. Por meio da redução da permeabilidade vascular, a filtração de proteínas de baixo peso molecular, eletrólitos e água no interstício são inibidos. As propriedades anti-edematosas, anti-inflamatória e venotônica estão relacionadas ao mecanismo molecular do agente ativo, favorecendo a entrada de íons nos canais e, em consequência, aumentando a tensão venosa em condições *in vitro* e *in vivo*. As ações farmacológicas são dependentes da concentração de beta-escina⁶.

No Brasil, os extratos de sementes de *A. hippocastanum* padronizados em escina, constam na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado. Para os medicamentos obtidos a partir das espécies vegetais que integram essa lista, nas condições ali definidas, não há necessidade de validação de suas indicações terapêuticas e segurança de uso para serem registrados. Essa lista define a indicação para fragilidade capilar e insuficiência venosa, sendo que a posologia diária de escina por via oral deve estar compreendida entre 32 e 120 mg⁷. A indicação na bula padrão de *A. hippocastanum*, disponível no site da ANVISA, é para o tratamento de sintomas da insuficiência venosa, como sensação de dor e peso nas pernas, inchaço, câimbras e prurido, e fragilidade capilar. O medicamento é contraindicado para crianças, pessoas com hipersensibilidade à escina ou a extratos de *A. hippocastanum*, assim como para pacientes com insuficiência renal ou hepática⁸. As informações das bulas e das embalagens devem seguir as normas vigentes, considerando que devem orientar pacientes e profissionais de saúde, favorecendo o uso racional do fitoterápico. Os rótulos de medicamentos devem conter informações que permitam identificá-lo, armazená-lo e rastreá-lo adequadamente; informações sobre riscos sanitários para algumas populações espe-

ciais e outras informações para o uso seguro do medicamento estarão descritas na bula. O descumprimento das disposições contidas nessas normas constitui infração sanitária^{9,10}.

Para que o registro seja concedido, todo medicamento deve ser reconhecido como seguro e eficaz ao uso que se propõe, por meio da comprovação científica e de análise, além de possuir identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade. Os métodos de análise e especificações para os insumos e o medicamento devem constar do dossiê de registro¹¹. Para os medicamentos registrados e disponibilizados no comércio devem ser efetuadas análises fiscais, em caráter de rotina, em Laboratório Oficial¹².

Compete à ANVISA regulamentar, controlar e fiscalizar produtos de interesse para a saúde, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização dos produtos submetidos à vigilância sanitária¹³. Todos os medicamentos registrados devem ser fabricados por empresas licenciadas e autorizadas para esta atividade, que são regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes para a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF). Os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem ser capazes de fabricá-los dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações. Todos os processos de fabricação devem estar claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida¹⁴.

Atualmente, a Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010, estabelece os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos¹⁵ e a Resolução RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009, dispõe sobre as normas de farmacovigilância. O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) deve ter a capacidade de avaliar os benefícios e riscos do produto, para assegurar que esse mantenha a qualidade, segurança e eficácia compatíveis com seu uso racional¹⁶. No período de janeiro de 1999 a março de 2009, no banco de dados da ANVISA foram notificados apenas os seguintes eventos adversos leves relacionados a medicamentos contendo *A. hippocastanum* como único ativo: uma notificação de inefetividade, uma de eritema e sudorese, e outra de depressão e angústia respiratória¹⁷.

Apesar de serem utilizados eficazmente em outros países, uma avaliação realizada com droga vegetal, extratos e formas farmacêuticas à base de castanha-da-Índia, comercializadas em ervanárias, drogarias, farmácias de manipulação e distribuidores de matérias-primas, demonstrou que alguns desses produtos encontravam-se fora das especificações necessárias para a atividade farmacológica¹⁸. A identificação incorreta de espécies de plantas e o uso diferente da forma tradicional podem ser perigosos, levando à superdose, inefetividade terapêutica e reações adversas¹⁹. Neste contexto, o presente estudo foi conduzido com o propósito de avaliar os medicamentos fitoterápicos industrializados de *A. hippocastanum*, com registro vigente, verificando a conformidade desses com os critérios de segurança, eficácia e qualidade, aprovados em cada dossiê de registro. Os



resultados obtidos serão utilizados como indicadores para avaliação da efetividade do atual sistema de vigilância sanitária em disponibilizar medicamentos seguros e eficazes à população.

Metodologia

Amostras

Medicamentos fitoterápicos contendo extrato de *A. hippocastanum* como único ativo e com registro válido em março de 2013 foram selecionados no banco de dados da ANVISA: DATAVISA. Foram encontrados 24 medicamentos com registros válidos, sendo que apenas 16 foram adquiridos no comércio dos municípios do Distrito Federal, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia, Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Pernambuco, no período entre março e maio de 2013.

Métodos de análises

As amostras comerciais obtidas foram encaminhadas para análise de controle de qualidade no Laboratório Oficial (LACEN-MG) pertencente à Fundação Ezequiel Dias (FUNED), acompanhados de cópia do método de análise e especificações vigentes, aprovados pela ANVISA e presentes no dossiê de registro. Os parâmetros avaliados foram: características macro e microscópicas, peso médio (PM) para formas farmacêuticas sólidas, e quantificação e identificação dos marcadores químicos.

A determinação macroscópica foi realizada a olho nu, avaliando-se cor e aspecto do produto. Para a análise microscópica, pequena quantidade do pó das amostras foi utilizada diretamente para montagem das lâminas, empregando-se água destilada e auxílio de microscópio óptico Olympus CX31. As estruturas observadas nas lâminas das amostras avaliadas foram comparadas com a descrição da monografia da Farmacopeia Brasileira (FB) e com o laminário de referência do Serviço de Microscopia de Produtos da FUNED.

A determinação do peso médio foi realizada de acordo com o ensaio descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. (FB), em seguida comparou-se o resultado obtido com a especificação do peso médio declarada em cada dossiê e verificou-se o atendimento ao limite de variação farmacopeico.

Para a quantificação dos marcadores químicos (glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra) procedeu-se à análise por espectrofotometria na região do UV-Vis, de acordo com o método específico descrito no dossiê de cada medicamento. Para realizar a verificação do método utilizou-se o padrão de referência de escina (USP, lote GOJ158). As análises foram realizadas em quatro replicatas e o desvio padrão foi calculado.

A identificação do extrato de castanha-da-Índia nos medicamentos foi estabelecida por cromatografia de camada delgada (CCD). Inicialmente realizou-se uma etapa de extração com metanol, em ultrassom, por 20 minutos, e, após centrifugação, empregou-se o sobrenadante para aplicação em Cromatofolhas de Sílicagel 60F₂₅₄. A tomada de amostra foi calculada conforme a metodologia do fabricante. Optou-se pela fase móvel uti-

lizada pela maioria dos fabricantes [*n*-butanol, água, propanol (50:40:10)], e pelo revelador anisaldeído sulfúrico, seguido de aquecimento. A visualização foi efetuada à luz visível.

Avaliação de bulas e rotulagem

As bulas e as rotulagens das amostras comerciais adquiridas foram verificadas quanto à correspondência com os modelos aprovados pela ANVISA no dossiê de registro e às normas vigentes de modelos de bula e rotulagem^{9,10}.

Resultados e discussão

Dos 24 medicamentos com registros válidos, apenas 16 foram encontrados no comércio, dos quais dois (2) medicamentos foram encontrados em loja de produtos naturais, que não estão autorizadas a vender medicamentos²⁰. No Brasil, a dispensação de medicamentos é privativa de farmácias e drogarias, com assistência de técnico responsável inscrito no Conselho Regional de Farmácia. Esses estabelecimentos têm a responsabilidade de garantir e zelar pela manutenção da qualidade, segurança e uso racional de medicamentos, a fim de evitar riscos e efeitos nocivos à saúde²¹. Além desses locais, medicamentos só podem ser dispensados em postos de medicamento e unidades volante, nas localidades desprovidas de farmácias e drogarias, e em unidades hospitalares no dispensário de medicamentos²⁰.

Os medicamentos adquiridos eram provenientes de 14 indústrias farmacêuticas diferentes, sendo que uma das empresas detém o registro de três formas farmacêuticas: solução oral, cápsula e comprimido. No total foram adquiridos medicamentos nas seguintes formas farmacêuticas: 8 cápsulas gelatinosas duras, 1 comprimido simples, 5 comprimidos revestidos, 1 drágea e 1 solução oral.

De acordo com dados do dossiê de registro desses medicamentos, a matéria-prima para a fabricação pode ser adquirida de 6 fornecedores diferentes, sendo a droga vegetal proveniente da Europa ou da Ásia. De acordo com os laudos dos fornecedores presentes nesses dossiês, os derivados vegetais podem ser obtidos com um dos seguintes tipos de solventes: etanol/água, metanol/água e água. Para a produção da solução oral empregou-se extrato fluido e para os demais medicamentos, extrato seco.

Todas as formas farmacêuticas sólidas, num total de 15 amostras, foram submetidas à análise macro e microscópica, cujos resultados encontram-se disponibilizados na Tabela 1. De acordo com os resultados obtidos (Tabela 1) todas as amostras apresentaram características macro e microscópicas compatíveis com as especificações de extratos de *A. hippocastanum*.

Em 14 amostras os excipientes identificados correspondiam àqueles informados no dossiê de registro. Apenas em uma amostra foi detectada celulose, apesar do dossiê de registro e a bula não declararem esse ingrediente no extrato ou na formulação do medicamento. Isto pode se dever à aquisição de extrato de fornecedor não qualificado ou de o laudo do dossiê de registro não declarar a presença desse excipiente.



É permitido o acréscimo de excipientes a extratos secos como adjuvantes tecnológicos e para padronização do teor de marcador; no entanto, essa informação deve fazer parte do dossiê de registro.

O peso médio (PM) das formas farmacêuticas sólidas foi determinado e os resultados podem ser visualizados na Tabela 2. As amostras 1, 5, 9, 10, 12, 15 e 16 foram reprovadas quanto ao limite de variação permitido para o PM, conforme estabe-

lecido pela FB. Esses resultados demonstraram que em 46,7% desses medicamentos, apesar de fabricados por indústrias farmacêuticas certificadas em Boas Práticas de Fabricação (BPF), o controle de processo não foi efetivo. Verificações do PM devem ser realizadas durante a produção do medicamento a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações, de acordo com as normas de BPF¹⁴.

Tabela 1. Forma farmacêutica, caracterização macroscópica e microscópica e resultados das análises das amostras comerciais de castanha-da-Índia.

Nº da Amostra	Caracterização macroscópica	Caracterização microscópica	Resultado final
1	Drágea de superfície lisa, circular, com revestimento colorido.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de amido e celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação e o extrato pode conter maltrodextrina (derivado do amido) ou amido.
2	Comprimido de superfície lisa, circular, com revestimento colorido.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação.
3	Comprimido de superfície lisa, circular, com revestimento colorido.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação.
4	Comprimido de superfície lisa, circular, com revestimento colorido.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação.
5	Cápsula contendo pó fino de coloração parda escura.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de gotículas oleosas, confirmada com o teste de Sudan.	De acordo. No dossiê não consta nenhum excipiente na formulação, mas o extrato pode conter amido.
6	Cápsula contendo pó fino de coloração parda esbranquiçada.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de excipientes não identificados microscopicamente.	No dossiê constam lactose e estearato de magnésio na formulação e o extrato pode conter amido e sílica coloidal.
7	Comprimido circular colorido.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose e estruturas de aspecto gelatinoso, não identificadas.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação e o extrato contém amido.
8	Líquido homogêneo de coloração amarelada	---	---
9	Cápsula contendo pó fino castanho claro.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	Em desacordo. No dossiê não consta celulose na formulação e o extrato pode conter apenas amido.
10	Cápsula contendo pó fino pardo amarelado com pontos brancos.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose e estruturas de aspecto gelatinoso, não identificadas.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação e o extrato contém amido.
11	Comprimido circular com revestimento colorido	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação.
12	Cápsula contendo pó fino pardo escuro, amarelado.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de amido	De acordo. No dossiê consta amido na formulação.
13	Comprimido circular com revestimento colorido.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação.
14	Cápsula contendo pó fino, castanho.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação.
15	Cápsula contendo pó fino, pardo amarelado.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de celulose.	De acordo. No dossiê consta celulose na formulação.
16	Cápsula contendo pó fino, pardo escuro.	Ausência de elementos histológicos da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Presença de amido.	De acordo. No dossiê não constam excipientes na formulação, mas o extrato contém maltrodextrina.



Tabela 2. Análise de peso médio, limite de variação, unidades fora do limite e resultado obtido para as amostras comerciais de castanha-da-Índia.

Nº da Amostra	Forma farmacêutica	PM (%) determinado	Variação FB	Variação (%) determinada	Nº unidades fora do limite	Resultado final
1	Drágea	109,7	± 5%	-0,05/18,2	16	Reprovado
2	Comprimido revestido	101,9	± 5%	-0,5/4,1	0	Aprovado
3	Comprimido revestido	102,2	± 5%	-0,5/3,9	0	Aprovado
4	Comprimido revestido	101,1	± 5%	-3,6/3,7	0	Aprovado
5	Cápsula	117,3	± 10%	-6,3/48,9	15	Reprovado
6	Cápsula	99,2	± 7,5%	-7,0/8,5	1	Aprovado
7	Comprimido	99,3	± 5%	-2,2/0,6	0	Aprovado
8	Gotas	---	---	---	---	---
9	Cápsula	106,2	± 7,5%	2,4/12,5	5	Reprovado
10	Cápsula	91,6	± 7,5%	-11,1/-6,1	13	Reprovado
11	Comprimido	103,3	± 5%	-1,7/5,0	0	Aprovado
12	Cápsula	84,7	± 7,5%	-18,0/-11,5	20	Reprovado
13	Comprimido revestido	98,2	± 5%	-3,9/0,03	0	Aprovado
14	Cápsula	101,6	± 7,5%	-2,7/5,7	0	Aprovado
15	Cápsula	105,6	± 7,5%	-14,3/12,0	10	Reprovado
16	Cápsula	103,0	± 10%	-11,2/19,6	3	Reprovado

As amostras 1, 5, 10 e 12 foram reprovadas, porque o PM estava fora da especificação do dossiê e as amostras 9, 15 e 16 foram reprovadas mesmo com PM dentro da especificação, porque o número de unidades fora da faixa de variação tolerada excedia os limites especificados pela FB.

Para a drágea avaliada, amostra 1, o PM determinado ficou 9,7% acima da especificação e a variação encontrada para 20 drágeas foi de 0,05% abaixo e 18,2% acima do PM especificado no dossiê. Todavia, para drágeas de PM \geq 300 mg toleram-se não mais que cinco unidades fora do limite de \pm 5%, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro desse limite⁴. Portanto, a amostra 1, foi reprovada porque o PM determinado estava mais de 5% acima da especificação do dossiê, as 16 unidades estavam fora da variação permitida pela FB e ainda apresentou unidades com variação acima do dobro do limite tolerado.

A amostra 5 foi reprovada porque o PM determinado estava 17,3% acima da especificação. De acordo com a FB, para as cápsulas duras com menos de 300 mg pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites de \pm 10% em relação ao peso médio do conteúdo, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas⁴. Além disso, o peso das 20 unidades apresentou variação de 6,3% abaixo e 48,9% acima do PM determinado, sendo que 16 unidades estavam fora da variação permitida e algumas apresentavam variação acima do dobro do limite tolerado.

Nas amostras 10 e 12 o PM determinado encontrava-se 8,4% e 15,3% abaixo da especificação, respectivamente. As amostras 9, 15 e 16 foram reprovadas porque, apesar de o PM

estar dentro da especificação, o número de unidades fora dos limites tolerados era superior àquele determinado pela FB⁴.

O teor de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra, foi determinado empregando-se método validado, presente no dossiê de registro de cada medicamento, específico para cada forma farmacêutica, com o objetivo de evitar a interferência dos excipientes no método de análise. Algumas etapas não estavam descritas detalhadamente em determinados dossiês, como, por exemplo: método e tempo de agitação, método de evaporação, condições de evaporação no rotavapor, tipo de filtração, tempo e rotação na centrífuga. Nestes casos, essas etapas foram executadas conforme descrito para a maioria dos medicamentos. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 3.

De acordo com os dossiês de registro dos medicamentos submetidos à análise, os métodos analíticos vigentes de quantificação de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra, foram adaptados a partir dos métodos disponíveis nas monografias de sementes de *A. hippocastanum*, e de extratos hidroetanólico ou hidrometanólico presentes na FB, Farmacopeia Americana (USP)²², Farmacopeia Alemã (DAB)²³ e Farmacopeia Italiana. Esses métodos são muito semelhantes, diferindo principalmente na alíquota de amostra tomada para a reação colorimétrica e na fórmula empregada para o cálculo do teor. Enquanto a fórmula da FB ainda usa o valor da absorvância específica, a USP e o DAB recomendam o cálculo a partir da equação da reta obtida com a curva analítica realizada com padrão de referência. O método da FB descreve uma etapa de extração com metanol e posterior purificação do extrato,



Tabela 3. Determinação do teor de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina das amostras comerciais de castanha-da-Índia.

Amostra	Forma farmacêutica	Especificação da variação em relação ao teor médio (%)	Variação em relação ao teor médio obtido (%)	Resultado final	DPR (%)
1	Drágea	90-110	56,6	Reprovado	2,8
2	Comprimido revestido	90-110	102,7	Aprovado	6,4
3	Comprimido revestido	90-110	93,4	Aprovado	2,5
4	Comprimido revestido	90-110	108,4	Aprovado	1,9
5	Cápsula	85-115	89,3	Reprovado	2,2
6	Cápsula	90-110	97,2	Aprovado	3,9
7	Comprimido	90-110	96,2	Aprovado	2,5
8	Gotas	90-110	91,1	Aprovado	6,1
9	Cápsula	90-110	93,1	Aprovado	4,6
10	Cápsula	90-110	80,5	Reprovado	2,0
11	Comprimido	90-110	67,0	Reprovado	11,0
12	Cápsula	90-110	95,1	Aprovado	4,4
13	Comprimido revestido	90-110	95,6	Aprovado	1,9
14	Cápsula	87-113	108,3	Aprovado	3,1
15	Cápsula	90-110	94,2	Aprovado	2,8
16	Cápsula	90-110	89,0	Reprovado	2,5

empregando partição com clorofórmio e álcool *n*-propílico para eliminar compostos pouco polares, açúcares livres, aminoácidos e ácidos orgânicos. Em seguida, procede-se à extração com éter etílico. Após evaporar até a secura, dissolve-se o resíduo em ácido acético glacial, transferindo-o para balão volumétrico. Retiram-se alíquotas da solução amostra, às quais se adiciona cloreto férrico ácido para ocorrência de reação colorimétrica. A intensidade da coloração é medida por espectrofotometria UV-Vis no comprimento de onda de 540 nm⁴.

A grande maioria dos medicamentos fitoterápicos é aprovada com uma variação de liberação de lotes de $\pm 10\%$ em relação ao teor médio de marcadores, e durante o estudo de estabilidade do medicamento é tolerada mais uma variação de $\pm 15\%$ no teor de marcadores, sendo aceita para o período de comercialização aprovado. Como o teor exato de escina no momento da liberação do lote de medicamento disponível no comércio é desconhecido, nesse estudo foram aprovados os medicamentos com teor de escina na faixa de 75-125% (correspondente à soma das variáveis) do teor médio de marcadores aprovado em cada dossiê. Dos 16 medicamentos avaliados, cinco apresentaram valores fora da especificação de teor médio de marcadores, aprovados para a liberação do lote no momento do registro, de $\pm 10\%$. No entanto, de acordo com a Tabela 3, pode ser observado que apenas as amostras 1 e 11 apresentaram o teor de escina fora da faixa de variação determinada pelo estudo de estabilidade e tolerada durante o período de comercialização do medicamento, o que corresponde a 12,5% das amostras.

A identificação da espécie vegetal foi estabelecida por perfil cromatográfico obtido por cromatografia de camada delgada (Figura 1). Os perfis cromatográficos de todas as

amostras apresentaram mancha nítida correspondente à escina, característica de extratos de *A. hippocastanum* e observou-se grande semelhança entre os perfis obtidos. A maior ou menor intensidade dessas manchas pode estar correlacionada às diferentes concentrações das amostras, preparadas de acordo com o método descrito em cada dossiê. Além disso, foram visualizadas manchas marrom-avermelhadas ou violeta-amareladas no terço superior da placa, conforme descrito na FB e USP. Foram observadas ainda manchas violeta-amareladas no terço superior das placas, em conformidade com a descrição da Pharmeuropa 20.3²⁴. A amostra 14 não apresentou manchas características no terço superior da placa e foi o único medicamento fabricado com extrato aquoso; portanto, alguns componentes característicos, mais apolares, possivelmente não foram extraídos. As principais farmacopeias apenas incluem monografias da droga vegetal e de extratos hidroetanólicos ou hidrometanólicos. A monografia da droga vegetal da FB, da USP e o método descrito no livro *Plant Drug Analysis* incluem uma etapa inicial de extração com etanol a 70% antes da aplicação na placa de CCD²⁵. Na formulação, as amostras 3, 4, 6 e 13 utilizaram extratos hidrometanólicos, e as demais extratos hidroetanólicos.

Em relação às bulas disponibilizadas no comércio, dos 16 medicamentos avaliados, 13 apresentavam uma ou mais inconformidades. Apenas as amostras 1, 3 e 10 seguiam integralmente o texto da bula padrão. Em 50% das bulas foram detectadas inconformidades na informação sobre os sintomas em casos de ingestão de altas doses ou não incluíam a frase obrigatória: "Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e, se possível, leve a embalagem ou bula do medicamento. Ligue para 0800 722 6001



caso precise de mais orientações⁹. As bulas de 4, 9, 14, 15 e 16 apresentavam indicações não aprovadas, como ação diurética, flebites, tromboflebites, fistulas anais, fortalecimento das veias e a “prevenção” de varizes e hemorroidas, para as quais não há comprovação científica. As amostras 2, 6, 7, 8, 11 e 16 incluíam informações técnicas e características farmacológicas na bula do paciente, não comprovadas cientificamente por estudos clínicos qualificados, como melhora da microcirculação venosa, atividade linfagoga, estímulo à drenagem linfática, aumento de volume de irrigação capilar, entre outras. Além disso, as amostras 6, 7, 8 e 11 apresentavam as bulas com contraindicações incompletas. As bulas de 2, 11, 12 e 14 não exibiam a frase obrigatória “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”. A amostra 5 informava um excipiente não declarado na formulação do dossiê. As bulas de 15 e 16 recomendavam uma dose diária de 150 mg de escina ao dia, acima daquela determinada na bula padrão, entre 32 e 120 mg de escina ao dia.

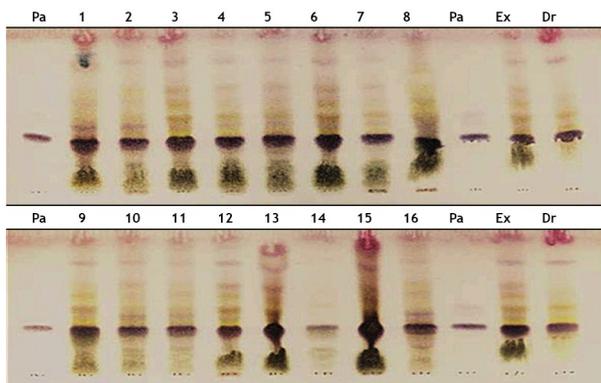


Figura 1. Perfil cromatográfico por camada delgada das amostras comerciais de castanha-da-índia. Fase móvel: butanol, água, propanol (50:40:10). Revelador: anisaldeído sulfúrico. Visualização: luz visível. Escina: Mancha de coloração azul violácea (Rf : 0,3-0,5). (Pa): Escina USP, lote GOJ158 (1 mg/ mL, em MeOH); (Ex): extrato seco de Castanha-da-Índia; (Dr): amostra de referência de Castanha-da-Índia; (Amostras 1-16): medicamentos fitoterápicos registrados de Castanha-da-Índia.

Quanto à avaliação das embalagens dos 16 medicamentos adquiridos, 10 apresentaram ao menos uma inconformidade quando comparadas com o modelo de rotulagem estabelecido pela resolução RDC 71/2009¹⁰ e aprovado no dossiê. A metade das amostras apresentou as embalagens com informações incompletas sobre as contraindicações, sendo que, em 1, 12 e 16 não havia descrição de contraindicação, em 9 e 11 não constava a contraindicação para insuficiência renal e hepática e as amostras 6, 7 e 8 não continham a contraindicação de uso para crianças⁸, recomendando o uso para maiores de 10 anos. Há indícios de que a absorção de escina seja maior em crianças, predispondo-as a uma maior toxicidade⁸. O medicamento na forma de drágea não exibiu a advertência de

açúcar para diabéticos, sendo que as drágeas devem incluir essa frase de alerta devido ao seu revestimento açucarado. Nas embalagens de 9, 12 e 15 constava a indicação para a prevenção de varizes e hemorroidas, ao invés de tratamento e alívio sintomático. Até o momento não foi demonstrado benefício do uso preventivo na redução da incidência desse tipo de insuficiência venosa crônica. Além disso, as embalagens de 1 e 16 estavam sem o sistema braille para as pessoas portadoras de deficiência visual, e a de 16 exibia cuidados de conservação inadequados. As amostras 1, 5, e 12 não informavam a categoria “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO” e a 15 não continha a frase obrigatória “TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.

Conclusão

Os resultados demonstraram que alguns medicamentos à base de *A. hippocastanum* disponibilizados no mercado brasileiro correspondiam exatamente às especificações de qualidade, eficácia e segurança aprovadas no registro. Para manter esse padrão de qualidade, as indústrias devem investir em matéria-prima de qualidade, equipamentos de última geração, mão de obra capacitada, cumprimento da BPF, entre outros. A qualidade do produto ofertado é fundamental para fortalecer a confiança dos profissionais de saúde e dos consumidores dessa classe de medicamentos, mesmo que os investimentos reflitam diretamente no preço desses produtos.

Em contrapartida, pôde-se observar que a maioria das amostras avaliadas não atendia integralmente às especificações de qualidade aprovadas no momento do registro e disponibilizavam informações inadequadas sobre indicações e riscos de uso em suas bulas e embalagens, fato em desacordo com as normas vigentes. A avaliação da bula e a rotulagem das amostras obtidas apontaram que as informações não chegam harmonizadas aos consumidores, mesmo sendo os estes dados padronizados pela ANVISA. Desta forma, ficou sugerido o interesse comercial e a concorrência desleal entre medicamentos que ostentam indicações para as quais não há comprovação científica de sua eficácia e que sonegam/excluem contraindicações e riscos de uso.

Logo, o foco das ações de vigilância sanitária, ainda incipientes, deve se voltar para o monitoramento e a avaliação de medicamentos fitoterápicos ao longo de sua comercialização, com agilidade na aplicação das penalidades previstas pelas autoridades sanitárias competentes. Além disso, uma importante ação da vigilância sanitária para a promoção da saúde seria a educação da sociedade, para que sejam conferidos os dados disponibilizados no sítio eletrônico da ANVISA, como espécies vegetais com medicamentos registrados, nome comercial, texto de bula padrão, número e validade dos registros. As informações podem ser acessadas por profissionais de saúde, professores, estudantes e consumidores. Deste modo, é possível conferir a idoneidade das informações contidas em embalagens de medicamentos comercializados, antes de prescrever, expor à venda ou mesmo consumir um medicamento.



Agradecimentos

À Fundação Ezequiel Dias pelo financiamento de toda as análises de laboratório. À Agência Nacional de Vigilância Sanitária pelo suporte para a coleta dos dados por meio dos dossiês de registro e do banco de dados institucional (DATAVISA). Os autores também agradecem à equipe do Serviço de Fitoquímica e Prospecção Farmacêutica/DPD/FUNED pela disponibilização de montagem para a evaporação das amostras.

Referências

1. Perfeito JPS. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2012.
2. World Health Organization. Monographs on selected medicinal plants. Geneve: WHO; 2004 [acesso 1 abr 2013]. Vol 2. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/15.html>.
3. Simões CMO, Schenkel EP, Gosman G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR et al., organizadores. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6a ed. Porto Alegre: Editora da UFSC; 2007.
4. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências. Diário Oficial da União. 34 nov. 2010.
5. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., sêmen. London: EMA; 2009 [acesso em 2 fev 2013]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059105.pdf.
6. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001;44(3):183-93. <http://dx.doi.org/10.1006/phrs.2001.0847>
7. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado. Diário Oficial da União. 12 dez 2008.
8. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula padrão de medicamentos fitoterápicos. Brasília: ANVISA; 2010 [acesso em 3 jun 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/medicamentos>
9. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 47, de 8 de setembro de 2009. Dispõe sobre as regras para elaboração de bulas de medicamentos. Diário Oficial da União. 11 set. 2009.
10. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União. 23 dez 2009.
11. Brasil. Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 15 ago. 2013.
12. Brasil. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 set 1976.
13. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 27 jan. 1999.
14. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União. 17 abr 2010.
15. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução de Diretoria Colegiada nº. 14 de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União 2010; 01 abr.
16. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União. 11 fev 2009.
17. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000031>
18. Martins ELP, Brandão MGL. Qualidade de amostras comerciais preparadas com *Aesculus hippocastanum* L. (castanha da Índia). *Rev Bras Farmacogn.* 2006;16(2):224-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2006000200016>
19. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; 2002.
20. Brasil. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Diário Oficial da União. 19 dez 1973.
21. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização dos produtos e da prestação de serviços farmacêuticos. Diário Oficial da União. 18 ago. 2009.
22. United States Pharmacopoeial Convention. United States Pharmacopeia. 36th ed. Rockville: USP; 2012.
23. Deutsches Arzneibuch. German Pharmacopoeia.. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Deutschland; 2010.



24. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines. Pharmeuropa online. 2008 [acesso em 4 fev 2013]. Disponível em: <http://pharmeuropa.edqm.eu/PharmeuropaArchives/>.

Data de recebimento: 02/12/2013

Data de aceite: 10/04/2014

25. Wagner H, Bladt S. Plant drug analysis. a thin layer chromatography Atlas. 2th ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.