

ASPECTOS LEGAIS DA UTILIZAÇÃO DE PLANTAS AROMÁTICAS E MEDICINAIS*

A. P. Martins

INFARMED – Parque de Saúde de Lisboa, Av. Do Brasil nº 53, 1749-004 Lisboa

INTRODUÇÃO

Até há poucos anos, se se tiver em conta o lento desenvolvimento da terapêutica, as plantas foram a maior fonte de medicamentos para o tratamento das doenças humanas. Desde sempre as plantas medicinais estiveram ligadas ao progresso da medicina e ao exercício da profissão farmacêutica. No entanto, no início do séc. XX tem lugar o início do desenvolvimento da química de síntese, com uma desvalorização simultânea da fitoterapia.

Esta decadência de utilização de plantas medicinais pode atribuir-se, por um lado, aos numerosos medicamentos de síntese que conseguiram tratar e erradicar doenças para as quais as plantas medicinais não se mostraram eficazes. Assim, por exemplo, as sulfamidas, primeiro, e seguidamente os antibióticos (muitos dos quais são, também, de origem vegetal) fizeram crer que se tinha conseguido vencer a doença. No entanto, surgiram novas doenças, quadros degenerativos e problemas de saúde relacionados com o sedentarismo e com o aumento da esperança de vida. Além disso, surgiram vários problemas ligados à utilização de medicamentos de síntese, tais como os vários efeitos secundários que podem provocar, o que condicionou uma nova etapa na aprovação de medicamentos, sendo decisivos, além da eficácia, a segurança e qualidade. Esta necessidade de comprovação da eficácia levou a que se questionasse a utilização de muitos dos medicamentos até então utilizados, baseada em muitos casos em observações de autoridades não discutidas, em conclusões obtidas *in vitro*, ou em ensaios clínicos não sistematizados nem controlados com metodologia adequada.

Para além dos aspectos científicos e técnicos, também a nova organização económica foi um grande obstáculo ao desenvolvimento da fitoterapia. Na verdade, o desenvolvimento de patentes e marcas, por exemplo, foi uma das grandes causas de decadência dos medicamentos de origem natural, que são mais difíceis de patentear, e, por isso, da fitoterapia, que foi relegada, em muitos casos para os países em vias de desenvolvimento e de baixos recursos económicos.

SITUAÇÃO ACTUAL

Após a constatação dos efeitos secundários dos medicamentos de síntese e do abuso na toma de certos medicamentos, com o conseqüente aparecimento de resistências, procurou-se a utilização de tratamentos menos agressivos. Também o desenvolvimento científico e técnico que permitiu demonstrar a eficácia e segurança terapêutica de muitas plantas medicinais, assim como a possibilidade de preparação de formas galénicas com teores padronizados de princípios activos, fizeram com que a fitoterapia seja de novo um ramo da terapêutica a ter em atenção.

De facto, assiste-se actualmente a um retorno à fitoterapia. Países como a Alemanha, França e Inglaterra incluíram várias plantas medicinais nas respectivas farmacopeias e elaboraram monografias tão importantes como as da Comissão E (Comité de peritos em plantas medicinais, criado pela Agência Federal de Saúde Alemã para avaliar a segurança das fitomedicinas), que nos últimos 15 anos publicou 410 monografias sobre 324 plantas, incluindo as descrições das plantas e respectivos constituintes, propriedades farmacológicas, indicações terapêuticas aceites, contra-indicações, efeitos secundários, interacções, doses recomendadas, requisitos de controlo da qualidade e condições recomendadas de armazenamento.

Em França, foi publicado em 1990, um “Aviso para produtores sobre a autorização comercial

* In: Figueiredo AC, JG Barroso, LG Pedro (Eds), 2007, *Potencialidades e Aplicações das Plantas Aromáticas e Medicinais. Curso Teórico-Prático*, pp. 29-35, 3ª Ed., Edição da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa - Centro de Biotecnologia Vegetal, Lisboa, Portugal.

de produtos baseados em plantas medicinais”, incluindo uma lista de 174 plantas e partes de plantas com indicações terapêuticas aprovadas e uma lista de 35 plantas aceites com indicações terapêuticas para infecções menores.

Em Inglaterra existe uma lista de plantas que só podem ser comercializadas em Farmácias registadas e duas listas de plantas que podem ser comercializadas por médicos na sua consulta privada ou por farmácias registadas.

Também a OMS elaborou diversos documentos técnicos acerca de plantas medicinais (ver Anexo I), incluindo normas e guias de conservação, investigação e avaliação de segurança e eficácia, controlo da qualidade, selecção de plantas medicinais essenciais, normas de recomendação e 28 monografias publicadas em 1999 e 32 de publicação mais recente.

LEGISLAÇÃO COMUNITÁRIA RELATIVA AOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

A legislação europeia sobre medicamentos de uso humano teve, desde sempre, dois objectivos fundamentais: a protecção da saúde e a livre circulação de medicamentos entre todos os Estados-Membros da União Europeia.

Assim, desde 1965 que se aprovam directivas harmonizadoras dos procedimentos a nível europeu. A primeira foi a Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 22 de Janeiro. Esta directiva suprimiu as divergências que existiam em matéria de regulamentação de medicamentos nos diferentes estados membros. Mais tarde, a Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio, estabeleceu o procedimento de registo multi-estado, para reconhecimento de uma autorização concedida por um estado membro, e criou um Comité de Especialidades Farmacêuticas, que tinha como missão unificar os critérios e resolver as disparidades produzidas durante a aplicação deste procedimento europeu. Na mesma data foi aprovada a Directiva 75/318/CEE do Conselho, com o objectivo principal de eliminar as diferenças que ainda subsistiam relativamente à informação e documentação necessária para o registo de um medicamento novo.

As disposições destas primeiras directivas harmonizadoras não foram suficientes no caso de alguns medicamentos especiais (vacinas, soros, toxinas, especialidades à base de sangue humano, isótopos radioactivos, medicamentos homeopáticos). Estes grupos de produtos foram tendo, posteriormente, regulamentação específica, através da aprovação de várias directivas específicas.

O decorrer dos anos e os avanços tecnológicos e científicos fizeram com que as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE fossem sucessivamente actualizadas e modificadas.

A existência de tantas directivas e das suas numerosas actualizações, aplicáveis aos medicamentos de uso humano fazia com que a sua consulta e correcta aplicação fosse difícil, pelo que em 2001 se compilou numa única directiva a legislação comunitária referente aos medicamentos de uso humano. Assim, em 6 de Novembro de 2001, foi publicada a Directiva 2001/83/CE do Parlamento e do Conselho, estabelecendo um código comunitário relativamente aos medicamentos para uso humano.

Com a publicação deste código, o panorama legislativo comunitário em matéria de registo de medicamentos de uso humano passou a ser regulamentado por esta directiva e pelo Regulamento 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho. Este último estabeleceu procedimentos comunitários para a autorização de medicamentos de uso humano e veterinário e criou a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA).

Este Regulamento exigia que num prazo de 6 anos após a sua entrada em vigor a Comissão fizesse uma avaliação da experiência adquirida como resultado da aplicação dos procedimentos comunitários. Em cumprimento do estabelecido, a Comissão publicou, em Novembro de 2001, um relatório, expondo as conclusões da avaliação do funcionamento dos procedimentos de registo e respectivas propostas de revisão. Desde essa altura teve lugar um intenso processo de discussão através da Comissão, do Parlamento e do Conselho Europeu, até à adopção dos documentos que configuram a revisão legislativa do direito farmacêutico comunitário:

- A Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Directiva

2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

- A Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que modifica a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
- O Regulamento 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos.

A Directiva 2004/27/CE responde a quatro objectivos básicos:

- Melhorar a saúde do doente europeu mediante uma maior vigilância do mercado europeu de medicamentos.
- Assegurar que o sistema legislativo europeu é viável mesmo prevendo o alargamento da União Europeia.
- Racionalizar e simplificar o sistema, de modo a torná-lo mais coerente e transparente.
- Favorecer a competitividade da indústria farmacêutica.

Além disso, tendo em conta o número crescente de produtos ditos "de fronteira" entre o sector dos medicamentos e os outros sectores, a Directiva 2004/27/CE alterou a definição de medicamento de modo a evitar que subsistam quaisquer dúvidas relativamente à legislação aplicável quando um produto corresponda integralmente à definição de medicamento mas possa também ser abrangido pela definição de outros produtos regulamentados, estabelecendo igualmente que, em caso de dúvida, se, tendo em conta a globalidade das suas características, um produto corresponder simultaneamente à definição do medicamento e à definição de um produto regido por outras disposições legislativas comunitárias, se aplicam as outras disposições da presente directiva.

Medicamentos tradicionais à base de plantas

A recente modificação do direito farmacêutico comunitário foi feita pela Directiva 2004/27/CE, pelo Regulamento 726/2004 e pela Directiva 2004/24/CE, esta última relativa aos medicamentos tradicionais à base de plantas medicinais.

A Directiva 2004/24/CE responde ao objectivo de harmonizar as regras distintas dos vários Estados-Membros em matéria de medicamentos com uma grande tradição de utilização para, desta forma, facilitar o seu comércio e a competitividade entre os fabricantes dentro da Comunidade.

Sem as normas específicas estabelecidas por esta Directiva, a maioria destes produtos não conseguiria cumprir os requisitos de eficácia e segurança que devem demonstrar os medicamentos para obterem uma autorização de introdução no mercado (AIM). Como a maioria destes medicamentos, com uma vasta tradição de utilização, são substâncias de origem vegetal, o Parlamento Europeu e o Conselho começaram por criar uma directiva específica para os medicamentos tradicionais à base de plantas, podendo futuramente alargar o seu âmbito de forma a possibilitar este registo simplificado a outras categorias de medicamentos.

Antes de se detalhar o conteúdo desta directiva convém lembrar que, apesar de se tratar de uma directiva sobre medicamentos tradicionais à base de plantas, faz alterações a uma outra directiva, já existente, a Directiva 2001/83/CE, que aprova o código comunitário sobre medicamentos de uso humano (JO L-136, de 30.04.2004).

A Directiva 2004/24/CE incorpora especificamente no artigo 1º do código novas definições e insere um novo capítulo no título III, o Capítulo 2 A "Disposições particulares aplicáveis aos medicamentos tradicionais à base de plantas", que compreende uma série de artigos, desde o 16 A até ao 16 I.

Os pontos mais importantes da directiva sobre medicamentos tradicionais à base de plantas são os seguintes:

- Definições
- Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos tradicionais à base de plantas (Registo de utilização tradicional)
- Indeferimento (Causas de recusa de autorização)
- Rotulagem e folheto informativo
- Publicidade
- Comité dos medicamentos à base de plantas
- Transposição nacional

Definições

No artigo 1º da Directiva 2001/83/CE são introduzidas quatro novas definições, correspondentes a medicamento tradicional à base de plantas, medicamento à base de plantas, substâncias vegetais e preparações vegetais.

- Medicamento tradicional à base de plantas: Qualquer medicamento à base de plantas que observe as condições do nº 1 do artigo 16.ºA.
- Medicamento à base de plantas: Qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias activas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas.
- Substâncias derivadas de plantas: Quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, geralmente secos, mas por vezes frescos. São igualmente considerados substâncias derivadas de plantas alguns exsudados não sujeitos a um tratamento específico. As substâncias derivadas de plantas são definidas de forma exacta através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, de acordo com o sistema binomial (género, espécie, variedade e autor).
- Preparações à base de plantas: Preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extracção, a destilação, a expressão, o fraccionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação. São disso exemplo as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extractos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados.

Registo de utilização tradicional

Como principal novidade, introduz-se um procedimento simplificado para o “registo de utilização tradicional” para os medicamentos à base de plantas que reúnam as seguintes condições:

- Que seja suficiente a informação sobre a utilização tradicional do medicamento; em particular, o medicamento seja comprovadamente não nocivo nas condições de utilização especificadas e os efeitos farmacológicos ou a eficácia do medicamento sejam plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data;
- Que se destinem exclusivamente a ser administrados de acordo com a dosagem e posologia especificadas;
- Que sejam preparações administráveis por via oral, externa e/ou inalatória;
- Que já tenha decorrido o período de utilização tradicional previsto na alínea c) do n.º 1 do artigo 16ºC (o medicamento em questão, ou um medicamento correspondente, teve uma utilização terapêutica pelo menos durante os 30 anos anteriores à data do pedido, incluindo pelo menos 15 anos no território da Comunidade);
- Que tenham indicações adequadas exclusivamente aos medicamentos tradicionais à base de plantas que, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização do tratamento;

A presença no medicamento à base de plantas de vitaminas ou minerais cuja segurança esteja

bem documentada não impedirá que o produto seja sujeito ao registo simplificado criado pela Directiva 2004/24/CE (registo de utilização tradicional), desde que a acção das vitaminas ou minerais seja complementar da acção das substâncias activas à base de plantas em relação à ou às indicações específicas invocadas.

No entanto, e independentemente do exposto, o registo de utilização tradicional só será aplicável se as autoridades competentes considerarem que o medicamento não reúne os critérios necessários para outro tipo de registo, nomeadamente uma autorização, nos termos do artigo 6º (da Directiva 2001/83/CE), ou um registo, nos termos do artigo 14º (da Directiva 2001/83/CE – procedimento de registo simplificado especial para os medicamentos homeopáticos).

O requerente e o titular do registo devem estar estabelecidos na União Europeia.

Considera-se, em geral, que a longa tradição do medicamento permite reduzir a necessidade de recorrer a ensaios clínicos, na medida em que a sua eficácia é plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data. O mesmo acontece relativamente aos ensaios pré-clínicos se, com base na informação sobre a sua utilização tradicional, se comprovar que o medicamento não é nocivo nas condições específicas da respectiva utilização. No entanto, até mesmo uma longa tradição não exclui possíveis receios em relação à segurança do medicamento, motivo pelo qual as autoridades competentes podem solicitar toda a informação que considerem necessária para a avaliação da segurança do medicamento. Para facilitar o registo de determinados medicamentos à base de plantas, a directiva prevê a elaboração, por parte do Comité dos Medicamentos à Base de Plantas, de uma lista de substâncias derivadas de plantas, preparações e associações das mesmas, que em certas condições de utilização são consideradas seguras. Esta lista deve incluir, para cada substância derivada de plantas, a indicação terapêutica, a dosagem especificada e a posologia, a via de administração e quaisquer outros dados necessários para a sua utilização segura como medicamento tradicional. Assim, se um requerente apresentar um pedido de registo de utilização tradicional relativamente a uma substância derivada de plantas, preparação ou associações das mesmas constante desta lista, não necessitará de apresentar os dados especificados nas alíneas b), c) e d) do nº 1 do artigo 16º C, i.e., qualquer autorização ou registo, obtidos pelo requerente noutro Estado-Membro ou num país terceiro, com vista à introdução do medicamento no mercado, bem como pormenores sobre qualquer eventual decisão de recusa de concessão de autorização ou de registo, na Comunidade ou num país terceiro, e os motivos de tal decisão; dados bibliográficos ou pareceres de peritos que provem que o medicamento em questão, ou um medicamento correspondente, teve uma utilização terapêutica pelo menos durante os 30 anos anteriores à data do pedido, incluindo pelo menos 15 anos no território da Comunidade; uma revisão bibliográfica dos dados de segurança, acompanhada de um relatório pericial e, nos casos em que a autoridade competente, mediante pedido suplementar, assim o exija, os dados necessários para a avaliação da segurança do medicamento.

A qualidade de um medicamento é independente da sua utilização tradicional, pelo que os medicamentos tradicionais devem apresentar, tal como qualquer outro medicamento, os dados referentes aos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos.

O artigo 16º C descreve detalhadamente quais os dados e documentos que devem acompanhar o pedido de registo de utilização tradicional.

Causas de recusa de autorização

O registo de utilização tradicional deve ser indeferido se o pedido não cumprir todos os critérios necessários, ou seja, se o requerente e o titular de registo não estiverem estabelecidos na Comunidade Europeia; se o pedido de registo não incluir todos os dados e documentos requeridos; ou se se verificar, pelo menos, uma das condições que se seguem:

- A composição qualitativa e/ou quantitativa não serem as declaradas;
- As indicações não observarem as condições definidas no artigo 16º A;
- O medicamento poder ser nocivo em condições normais de utilização;
- Os dados sobre a utilização tradicional serem insuficientes, designadamente se os efeitos farmacológicos ou a eficácia não forem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data;

- A qualidade farmacêutica não ter sido devidamente demonstrada.

Rotulagem e folheto informativo

Além dos requisitos previstos para qualquer medicamento, a rotulagem e o folheto informativo devem conter uma menção que refira que:

- O produto é um medicamento tradicional à base de plantas para utilização na ou nas indicações especificadas, baseado exclusivamente numa utilização de longa data; e que
- O utilizador deve consultar um médico ou um profissional de cuidados de saúde qualificado se os sintomas persistirem durante o período de utilização do medicamento ou se surgirem efeitos adversos não mencionados no folheto informativo.

Além disso, os Estados-Membros poderão exigir que a rotulagem e o folheto informativo indiquem a natureza da tradição em questão.

Publicidade

Além dos requisitos previstos para qualquer medicamento, a publicidade dos medicamentos registados ao abrigo do presente capítulo deve conter a seguinte menção: medicamento tradicional à base de plantas, para utilização na ou nas indicações especificadas, baseado exclusivamente numa utilização de longa data.

Comité dos Medicamentos à Base de Plantas

O artigo 16ºH institui, na Agência Europeia de Medicamentos, o Comité dos Medicamentos à Base de Plantas. As competências atribuídas a este Comité são as seguintes:

Relativamente aos registos simplificados

- Emitir pareceres sobre a adequação das provas da longa utilização do medicamento, ou de um medicamento correspondente - a pedido do Estado-Membro onde foi apresentado o pedido de registo de utilização tradicional, o Comité dos Medicamentos à Base de Plantas elabora um parecer sobre a adequação das provas da longa utilização do medicamento, devendo o referido Estado-Membro apresentar documentos justificativos pertinentes.
- Decidir se um medicamento que tenha sido utilizado na Comunidade durante menos de 15 anos, mas que cumpra os outros requisitos necessários para poder ser considerado de utilização tradicional poderá beneficiar do registo simplificado – sempre que tal situação ocorra o Estado-Membro onde tiver sido apresentado o pedido de registo de utilização tradicional remete o medicamento para o Comité dos Medicamentos à Base de Plantas. Compete ao Estado-Membro apresentar os documentos justificativos pertinentes dessa remissão. O comité ponderará a questão de saber se estão satisfeitos todos os outros critérios de registo simplificado. Se o comité o considerar possível, elaborará uma monografia comunitária de plantas medicinais, que será tida em conta pelo Estado-Membro aquando da sua decisão final.
- Desempenhar as funções relacionadas com o procedimento de registo por reconhecimento mútuo.
- Preparar um projecto de lista de substâncias derivadas de plantas, preparações e associações das mesmas - esta lista deve incluir, para cada substância derivada de plantas, a indicação terapêutica, a dosagem especificada e a posologia, a via de administração e quaisquer outros dados necessários para a sua utilização segura como medicamento tradicional.
- Elaborar monografias comunitárias de medicamentos tradicionais à base de plantas.

Relativamente às autorizações de introdução no mercado

- Elaborar monografias comunitárias de plantas medicinais destinadas aos medicamentos à base de plantas (uso medicinal bem estabelecido).
-

Relativamente às arbitragens

- Encarregar-se de emitir parecer sobre as questões levantadas, em casos de arbitragem apresentados à Agência Europeia dos Medicamentos, durante um procedimento de reconhecimento mútuo.
- Sempre que a Agência seja consultada, durante um procedimento de reconhecimento mútuo, sobre outros medicamentos que contenham substâncias derivadas de plantas, deve, se necessário, dar um parecer sobre a substância derivada de plantas.

Outras

- O Comité dos Medicamentos à Base de Plantas desempenhará quaisquer outras funções que lhe sejam atribuídas pela legislação comunitária.

Transposição nacional

Para dar cumprimento ao estipulado na Directiva 2004/24/CE, todos os Estados-Membros, deveriam ter transposto esta Directiva para o seu direito interno até 30 de Outubro de 2005.

REFERÊNCIAS

Directiva 2004/24/CE, JO L 136, 30.04.2004
Directiva 2004/27/CE, JO L 136, 30.04.2004
Regulamento 726/2004, JO L 136, 30.04.2004
Directiva 2001/83/CE, JO L 311, 28.11.2001
Directiva 75/318/CEE, JO L 147, 09.06.1975
Directiva 75/319/CEE, JO L 147, 09.06.1975
Directiva 65/65/CEE, JO 22, 09.02.1965
Regulamento 2309/93, JO L 214, 24.08.1993

ANEXO I

General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine (WHO, 2000).
WHO Strategy on Traditional Medicine: 2002-2005 (WHO, 2002).
Annex 08 - Good Manufacturing Practices: Supplementary Guidelines for the Manufacture of Herbal Medicinal Products (WHO, 1996).
Annex 11 - Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines (WHO, 1996).
General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine (WHO, WHO/EDM, 2000).
Guidelines for the Appropriate use of Herbal Medicines (WHO/WPRO, 1998).
Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines (WHO/WPRO, 1993).
WHO guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine (WHO, 2004).
WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants (WHO, 2003).
WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems (WHO, 2004).
WHO/IUCN/WWF Guidelines on the Conservation of Medicinal Plants (IUCN, 1993).
Regulatory Situation of Herbal Medicines - A Worldwide Review (WHO/TRM, 1998).
Report of a WHO Consultation on Traditional Medicine and AIDS: Clinical Evaluation of Traditional Medicines and Natural Products (Geneva, 26-28 September 1990) (WHO, 1990).
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1 (WHO, 1999).
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2 (WHO, 2004).
Medicinal plants in China (WHO/WPRO, 1989).
Medicinal plants in the Republic of Korea (WHO/WPRO, 1998).
Medicinal plants in Viet Nam (WHO/WPRO, 1990).
Basic Tests for Drugs - Pharmaceutical Substances, Medicinal Plant Materials and Dosage Forms (WHO, 1998).
Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials (WHO, 1998).