

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

# Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos

Brasília – DF  
2008



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

# **Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fititerápicos**

**Série A. Normas e Manuais Técnicos**

Brasília – DF  
2008

© 2005 Organização Mundial da Saúde.

© 2008 Ministério da Saúde (Edição traduzida para o português).

A Organização Mundial da Saúde autorizou a tradução da obra para a língua portuguesa para Dirce Guilhem, como presidente e representante do Foro Latinoamericano de Comitês de Ética em Investigación en Salud – FLACEIS. [www.flaceis.org](http://www.flaceis.org)

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 2008 – 3.000 exemplares

Versão original publicada pela Organização Mundial da Saúde sem ISBN.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Departamento de Ciência e Tecnologia  
Espalanada dos Ministérios, bloco G,  
Edifício Sede, 8.º andar, sala 845  
CEP: 70058-900, Brasília-DF  
Tel: (61) 3315-3197  
Fax: (61) 3223-0799  
E-mail: [decit@saude.gov.br](mailto:decit@saude.gov.br)  
Home page: <http://www.saude.gov.br>

*Revisão e adaptação do texto para língua portuguesa:*

Damaris Silveira – Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília – UnB  
Wladimir Queiroz – Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Foro Latinoamericano de Comitês de Ética em Investigación

OPAS / OMS  
Setor de Embaixadas Norte Lote 19  
Brasília-DF  
Brasil 70800-400  
Tel: +55 (61) 3426 - 9595  
Fax: +55 (61) 3426 - 9591

*Revisão Final:*

Dirce Guilhem – Universidade de Brasília – UnB, Foro Latinoamericano de Comitês de Ética em Investigación en Salud – FLACEIS  
Fabio Zicker – Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais – TDR/OMS, Genebra, Suíça.

*Tradução:*

Rossana M F Pontes – Universidade de Brasília – UnB

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

#### Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde.

Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 20 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Tradução de: Operational guidance: Information needed to support clinical trials of herbal products

ISBN 978-85-334-1452-5

1. Medicamentos Fitoterápicos. 2. Ensaios Clínicos. I. Organização Mundial da Saúde. II. Título. III. Série

NLM WB 925

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação –  
Editora MS – OS 2007/0787

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Operational guidance: Information needed to support clinical trials of herbal products

Em Espanhol: Directrices Operacionales: información necesaria para la conducción de análisis clínicos en fitoterapia

## **| SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS, PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE (CMC) PARA FITOTERÁPICOS</b> .....	<b>6</b>
	2.1 Necessidade de evidências de CMC para subsidiar a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos .....	<b>6</b>
	2.2 Informação necessária para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS COM FITOTERÁPICOS</b> .....	<b>9</b>
	3.1 Introdução: informação necessária para um fármaco convencional .....	<b>9</b>
	3.2 Informação necessária para a condução de um ensaio clínico com fitoterápico .....	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>ESTUDOS CLÍNICOS CONDUZIDOS COM FITOTERÁPICOS</b> .....	<b>11</b>
	4.1 Introdução: informação necessária para uma intervenção padrão .....	<b>11</b>
	4.2 Informação necessária para conduzir ensaios de Fase II .....	<b>12</b>
	4.3 Informação necessária para conduzir ensaios de Fase III .....	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM FITOTERÁPICOS</b> .....	<b>14</b>
<b>APÊNDICE A</b>		
	Lista de colaboradores deste documento .....	<b>15</b>
<b>APÊNDICE B</b>		
	Glossário de termos-chave .....	<b>17</b>
	<b>NOTA DA REVISÃO</b> .....	<b>18</b>



# 1 INTRODUÇÃO

A fitoterapia e outras práticas farmacológicas tradicionais têm seu uso difundido em todo o mundo. Essa ampla utilização sugere, mas não assegura, que os medicamentos tradicionais apresentam uma relação risco-benefício favorável. No entanto, os medicamentos tradicionais podem ser considerados como um potencial e atraente recurso terapêutico. Persiste a necessidade de avaliar os reais benefícios e os possíveis riscos apresentados através da realização de ensaios clínicos conduzidos em conformidade com os princípios da ciência clínica atualmente praticada.

As justificativas para que sejam exigidos ensaios clínicos de um fármaco convencional envolvem, basicamente, quatro questões: o tripé da qualidade total no desenvolvimento, produção e controle de medicamentos, (do inglês Chemistry-Manufacturing-Control – CMC), os aspectos pré-clínicos, os aspectos clínicos e os questionamentos éticos. No entanto, as plantas medicinais e os fitoterápicos possuem duas características próprias: são misturas multicomponentes e, na maioria das vezes, sua utilização pelo homem precede a investigação formal. Estas características têm importantes ramificações para as quatro questões citadas acima: de qualidade total no desenvolvimento, produção e controle (CMC), pré-clínicas, clínicas e éticas.

Organizações internacionais e autoridades nacionais têm publicado normas para orientar a realização de ensaios clínicos com fitoterápicos nas quais as exigências requeridas para os fármacos convencionais têm sido adaptadas para o caso particular dos medicamentos tradicionais.

Estas normas são habitualmente amplas em sua cobertura, muito detalhadas, e frequentemente ultrapassadas. Além disso, normas e regulamentos nacionais atendem às necessidades regulatórias e ao formalismo de cada país. Dessa forma, torna-se necessário que uma organização internacional como o TDR/OMS defina de forma clara e concisa as informações necessárias para a condução de ensaios clínicos nos quais as plantas medicinais e os fitoterápicos serão avaliados para o diagnóstico ou para o tratamento das doenças.

O público-alvo para essas recomendações está essencialmente constituído de pesquisadores clínicos que desejam avaliar os benefícios e os riscos dos fitoterápicos. Em seguida, estão as agências regulatórias nacionais. Justamente por isso, as recomendações estão redigidas em termos amplos, de forma a atender aos pesquisadores clínicos, bem como à situação regulatória global. Espera-se que estas recomendações forneçam o embasamento adequado para a realização de ensaios clínicos com plantas medicinais e com fitoterápicos que possam ser aprovados pelas agências regulatórias nacionais. Esse processo aumentaria as chances de determinar quais são as plantas medicinais e os fitoterápicos que apresentam efetividade e segurança para o uso na prática clínica e no tratamento de doenças.

## **2 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS, PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE (CMC) PARA FITOTERÁPICOS**

Por convenção e de forma geral, medicamentos quimicamente definidos são aqueles para os quais existe a reprodutibilidade no processo e na qualidade, que se inicia com sua síntese e/ou purificação do ingrediente ativo, passa pela fabricação e finaliza com a sua administração para o paciente. Como os fitoterápicos são fabricados a partir de material vegetal, essas características e considerações devem ser traduzidas em termos apropriados à fonte vegetal.

### **2.1 Necessidade de evidências de CMC para subsidiar a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos**

**2.1.1** Ao contrário dos medicamentos quimicamente definidos, de forma geral, as plantas medicinais e os fitoterápicos têm sido utilizados pela humanidade muito antes de avaliações experimentais clínicas. Para aproveitar esta informação em protocolos para a avaliação desses produtos, é importante que a composição química, a forma de fabricação e o controle da qualidade do produto a ser utilizado imitem a formulação utilizada tradicionalmente.

**2.1.2** Da mesma forma, ao contrário dos medicamentos convencionais, os fitoterápicos são misturas de constituintes, ao menos em parte delas, sem caracterização química. Postula-se que o fato de estarem constituídos por uma mistura fornece vantagem terapêutica, pois os componentes desconhecidos podem combinar entre si e com aqueles já determinados de maneira aditiva ou sinérgica resultando em maior eficácia do que aquela apresentada pelo constituinte conhecido puro. Assim, na avaliação dos fitoterápicos não haveria a necessidade de purificação para se identificar ou mesmo isolar os constituintes químicos.

**2.1.3** Para fitoterápicos, a “análise do(s) ingrediente(s) farmacologicamente ativo(s)” pode ser melhor alcançada a partir da análise de um ou mais ingrediente(s) supostamente responsável(is) pela atividade, pela análise de um composto que se apresenta com um teor considerável em relação à composição total ou, ainda, pelo perfil cromatográfico dos ingredientes totais. As últimas duas análises são alternativas quando os constituintes responsáveis pela atividade biológica não estão definidos.

**2.1.4** As especificações para valores aceitáveis dos dados analíticos devem refletir os melhores padrões disponíveis. Para fitoterápicos, a variação do teor de um lote para outro pode ser um problema e vários procedimentos analíticos podem ser necessários para quantificar adequadamente seus constituintes.



**2.1.5** Pelo fato de os fitoterápicos serem originados de plantas, os níveis de contaminação por herbicidas e pesticidas, assim como as contaminações tóxicas, devem ser cuidadosamente considerados, da mesma forma que a presença de adulterantes.

**2.1.6** Muitos fitoterápicos são de fato poli-herbáceos. As plantas podem ser misturadas antes da extração ou os extratos podem ser combinados. Em qualquer dos casos, a informação sobre cada espécie presente deve ser fornecida.

**2.1.7** Os fitoterápicos para uso humano são objetos de ensaios clínicos e devem ser produzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Além disso, em muitos países, a planta utilizada para fabricação do princípio ativo tem de possuir o certificado atualizado de BPF.

## **2.2 Informação necessária para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos**

### **2.2.1** Informação sobre fitoterápicos propostos para ensaios FASES I e II:

Os ensaios FASE I e II com fitoterápicos são realizados com um número reduzido de participantes e sob supervisão médica rigorosa. Enquanto detalhes sobre as especificações e o controle da qualidade do produto usado no ensaio são necessários, os padrões de BPF para processo de desenvolvimento, produção e controle de qualidade (CMC) podem freqüentemente não ser requeridos neste estágio.

#### INSUMO DE ORIGEM VEGETAL, DROGA VEGETAL:

- descrição da planta: gênero, espécie (variedade quando apropriado), região(ões) e país(es) de origem; época da colheita; partes coletadas
- processamento da planta: secagem, fragmentação mecânica, solvente de extração (água, solventes orgânicos, outros)
- procedimentos analíticos
- especificação
- condições de armazenamento/ prazo de validade.

#### FITOTERÁPICO:

- teor do princípio ativo
- lista dos excipientes
- apresentação farmacêutica (tablete, cápsula etc.) e seu método de fabricação.
- análise do(s) ingrediente(s) ativo(s) através de parâmetros químicos ou biológicos
- análise de um constituinte químico abundante (marcador analítico, marcador químico)
- análise do perfil cromatográfico (marcadores analíticos)
- verificação de ausência de contaminação por pesticidas, herbicidas, metais pesados, adulterantes sintéticos do fitofármaco; verificação de ausência de contaminação microbiana e por toxinas etc.

- estudos de dissolução
- condições de armazenamento e estabilidade durante o período do ensaio.
- contra-prova com certificado de análise disponível antes do material do ensaio clínico ser liberado.

### **2.2.2** Informação sobre fitoterápicos propostos para Estudos de FASE III

Os ensaios de Fase III são executados com maior número de pacientes e frequentemente são realizados antes do registro e do uso geral do fitoterápico. Conseqüentemente, os padrões de BPF são necessários antes dos ensaios de Fase III. Na prática, isto geralmente significa que é preciso realizar os mesmos procedimentos necessários para os ensaios de Fases I e II, mas de forma mais extensa e com rigor redobrado.

#### ÍNSUMO DE ORIGEM VEGETAL, DROGA VEGETAL:

- mesmas especificações que aquelas exigidas para as Fases I e II.

#### *E ainda:*

- declaração de que a planta é cultivada de acordo com as Boas Práticas de Agricultura, ou colhida de acordo com as Boas Práticas de Colheita de Plantas Nativas
- lote de referência

#### FITOTERÁPICO:

- mesmas especificações que aquelas exigidas para as Fases I e II.

#### *E ainda:*

- estudo de impacto ambiental.

## **3 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS COM FITOTERÁPICOS**

### **3.1 Introdução: informação necessária para um fármaco convencional**

Informações pré-clínicas são geralmente necessárias para direcionar a realização de ensaios clínicos para um fármaco convencional. Consistem de dados relacionados à eficácia, à toxicidade e à farmacocinética.

A eficácia é demonstrada através de experimentos em enzimas/receptores, in vitro e em modelos animais.

A toxicidade é investigada:

- in vitro e em camundongos para avaliar a genotoxicidade
- in vitro para avaliar a citotoxicidade
- em roedores para avaliar a toxicidade aguda em dose única e a dose máxima tolerada;
- em um modelo de roedor e em um modelo não-roedor para investigar efeitos tóxicos de doses repetidas (1, 3, 6, 9 meses)
- em um modelo de roedor e em coelhos para avaliar a toxicidade na função reprodutiva;
- em rato para avaliar a carcinogenicidade.

As análises farmacocinéticas referem-se a:

- absorção do fármaco no intestino depois de, por exemplo, uma dose oral ou mobilização do local após a injeção
- distribuição do princípio ativo (API) no organismo
- taxa do metabolismo da droga, do envolvimento enzimático metabólico e da natureza dos metabólitos produzidos.

### **3.2 Informação necessária para a condução de um ensaio clínico com fitoterápico**

#### **3.2.1 Eficácia**

É recomendável a realização de uma extensa pesquisa bibliográfica sobre todas as evidências de eficácia divulgadas por literatura disponível. Exemplos de fontes bibliográficas são: periódicos médicos e científicos, farmacopéia, e os artigos sobre remédios tradicionais. Somente se houver lacunas óbvias na informação obtida ou se houver insuficiência de dados será necessário realizar novos experimentos sobre eficácia.

### **3.2.2 Toxicologia**

É imperativo que fontes bibliográficas apropriadas (citadas anteriormente) sejam pesquisadas quanto à detecção anterior da toxicidade do fitoterápico de uso humano ou quanto à existência de algum dado em modelo animal. A necessidade de realização de ensaios pré-clínicos adicionais antes dos ensaios clínicos depende das seguintes considerações:

- semelhanças entre preparações novas e antigas, no que se refere às características do produto e sua utilização na prática clínica;
- tamanho e exposição (dose/duração) dos novos estudos clínicos propostos;
- frequência e severidade de qualquer toxicidade conhecida.

Em geral, as exigências para os estudos pré-clínicos podem variar de nenhuma ou poucas avaliações das mesmas preparações utilizadas anteriormente em larga escala e sem problemas de segurança conhecidos, até uma lista completa de estudos de toxicologia convencionais para produtos relativamente novos em grandes ensaios clínicos da Fase III. Para muitos fitoterápicos, alguns ensaios pré-clínicos podem ser necessários; no entanto, podem ser conduzidos simultaneamente aos experimentos clínicos propostos.

### **3.2.3 Farmacocinética**

É tecnicamente difícil trabalhar nesta área porque frequentemente os princípios ativos – APIs são desconhecidos e provavelmente sejam numerosos. Além disso, o regime de dose necessário para os estudos clínicos pode ser deduzido a partir da metodologia tradicional, melhor do que pela farmacocinética animal. Conseqüentemente, a farmacocinética pré-clínica é absolutamente desnecessária.

## **4 ESTUDOS CLÍNICOS CONDUZIDOS COM FITOTERÁPICOS**

As Boas Práticas Clínicas (BPC) devem ser aplicadas em todos os estágios de experimentações clínicas para assegurar que os requisitos de qualidade e de ética para estudos clínicos sejam contemplados. É esperado que o terapeuta naturalista, familiarizado com o produto proposto para a investigação, seja um membro efetivo da equipe que desenvolverá o protocolo, sempre que estes terapeutas estiverem disponíveis. Para todos os ensaios clínicos, os bioestatísticos devem ser consultados para assegurar que o tamanho da amostra seja suficiente para satisfazer os objetivos fundamentais.

### **4.1 Introdução: informação necessária para uma intervenção padrão**

Estudos de Fase I são projetados para determinar a segurança associada a doses crescentes em voluntários saudáveis, como um teste preliminar dos estudos de Fases II e III. Além disso, os estudos de Fase I avaliam a ocorrência de efeitos tóxicos em condições nas quais os níveis do fármaco possam ser alterados (interações): ingestão versus aceleração de complicações renal e hepática. Mecanismos da ação são também investigados na Fase I.

Os estudos de Fase II avaliam a eficácia de uma faixa de doses em indivíduos que apresentam a doença. Estudos de Fase II são tipicamente iniciados a partir da determinação da dose máxima tolerada, previamente determinada em indivíduos saudáveis, na Fase I. Se esta dose é eficaz, uma avaliação envolvendo diluição seriada deve ser investigada. Se a dose avaliada na Fase I é ineficaz, é possível que doses mais elevadas demonstrem eficácia e baixa intolerância; assim, estudos envolvendo aumento de dose também devem ser conduzidos. Os estudos de Fase II envolvendo variação da dose utilizam um número relativamente pequeno de pacientes por grupo/dose. Grupos de placebo e de intervenção padrão podem ser incluídos. Se forem utilizados como parâmetros marcadores, substituindo a observação do final da doença na Fase II, pode ser necessário repetir os ensaios de variação da dose nos estudos Fase III, com endpoints mais válidos para a doença.

Os estudos de Fase III são experimentos expandidos da segurança e da eficácia. São realizados após a constatação de evidências preliminares sugerindo que existe eficácia para a intervenção. Têm como objetivo obter informações adicionais sobre eficácia e segurança, que são necessárias para uma ampla avaliação da relação risco-benefício na intervenção, e fornecem uma base adequada para o uso clínico geral. Estudos da Fase III geralmente incluem um número maior de participantes (várias centenas ou milhares) e podem envolver populações humanas com características mais diversificadas do que aquelas utilizadas nos estudos de Fase II. Exigem comparação estatística entre grupo de intervenção e grupo padrão (controle positivo) e/ou grupo de intervenção e grupo de placebo (controle negativo).

#### **4.1.1 Observações importantes sobre os estudos de Fase I, Fase II e Fase III**

Os estudos de Fase I que utilizam voluntários saudáveis são geralmente desnecessários para plantas medicinais e fitoterápicos de uso tradicional. O uso humano prévio envolvendo regime tradicional de doses geralmente proporciona uma razoável confiança em que tais regimes possam ser administrados com segurança a um pequeno número de participantes cuidadosamente monitorados nos experimentos de Fase II.

Cuidado especial deve ser tomado para que os estudos de Fase III não sejam iniciados prematuramente, mas somente após a disponibilização de resultados sobre a variação de doses obtidas nos estudos de Fase II. A finalidade de uma pesquisa clínica é a de avaliar determinada intervenção em condição clínica específica. Assim, os dados positivos ou negativos podem conduzir à recomendação ou não da utilização do tratamento avaliado. O uso de uma subdose que seja segura, mas ineficaz, não atende às necessidades da comunidade. Embora os estudos indiquem apenas que uma dose avaliada em particular demonstrou ser ineficaz, a comunidade pode concluir que todas as doses são ineficazes e, assim, os pacientes podem deixar de ter acesso aos possíveis benefícios de sua utilização. A rejeição inapropriada de uma amostra, “porque os estudos de Fase II não precederam um experimento de Fase III, e uma subdose foi usada nos experimentos dessa fase” é comum quando se trata de fitoterápicos.

Para alguns fitoterápicos, pode existir pesquisa anterior que determine a melhor dose para o tratamento. Para outros, estudos de Fase II envolvendo doses variadas serão necessários antes de se iniciarem os estudos mais extensos de Fase III. Conseqüentemente, se a literatura não apresentar dados sobre avaliação cientificamente válida de doses variadas, o pesquisador deve primeiramente executar ensaios de Fase II para gerar esses dados.

Para estudos com doses variadas, os pesquisadores clínicos devem consultar bioestatísticos para obter exemplos de esquemas de variação de dose e decidirem qual esquema melhor atende às necessidades do problema clínico em particular.

#### **4.2 Informação necessária para conduzir ensaios de Fase II.**

Embora os dados da experiência humana prévia possam sugerir confiança na segurança clínica do produto, é importante verificar a tolerância nos pacientes em estudos de Fase II. Tanto a revisão da literatura quanto os preparativos para o protocolo a ser executado devem enfatizar a revisão completa dos parâmetros clínicos de segurança. São exemplos de parâmetros de segurança:

<b>Sistema</b>	<b>Parâmetros de segurança</b>
<b>Neurológico:</b>	ausência de sintomas neurológicos
<b>Pele:</b>	evidências clínicas da ausência de reações alérgicas
<b>Músculo-esquelético:</b>	ausência de artrites ou mialgias, valores normais de CPK (creatina fosfoquinase)
<b>Gastrointestinal:</b>	evidência clínica de tolerância
<b>Fígado:</b>	valores normais de TGP (alaninaaminotransferase) e TGO (aspartato aminotransferase), ALP (fosfatase alcalina) e bilirrubina total
<b>Rim:</b>	valores normais de BUN (urobilinogênio) ou creatinina
<b>Sistema endócrino e metabolismo:</b>	valores normais de albumina ou proteína total, ácido úrico, glicose, colesterol, amilase ou lipase, sódio/potássio e cálcio
<b>Sistema cardiovascular:</b>	ECG e pressão sanguínea normais
<b>Sistema hematopoético:</b>	valores normais no hemograma total
<b>Adicionalmente:</b>	investigação mais intensa de algum sistema que possa ser afetado em particular pelo produto em particular

### **4.3 Informação necessária para conduzir ensaios clínicos de Fase III**

- Dados de segurança como os apresentados como no item 4.2. Se a população tiver características mais diversificadas, quando comparadas com as populações dos ensaios prévios, o perfil favorável de segurança mostrado para as populações restritas nos ensaios prévios pode ou não ser inferido para a população estudada nos ensaios de Fase III. A informação quanto à provável segurança do produto para a população mais ampla deve ser fornecida, e o protocolo da Fase III deve incluir uma nova avaliação dos parâmetros de segurança. Uma outra razão para reexaminar os parâmetros de segurança é a maior probabilidade de identificação de eventos adversos raros devido ao maior número de participantes incluídos na Fase III.
- Dados preliminares da eficácia das experimentações da Fase II.
- Evidências, a partir dos ensaios com variação de dose, de que a posologia escolhida é a que mais se assemelha à posologia considerada ótima no que diz respeito à segurança e à eficácia.

## 5 | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM FITOTERÁPICOS

Todos os princípios éticos fundamentais para a participação humana em pesquisas aplicam-se igualmente aos fitoterápicos e às pesquisas envolvendo esses compostos. O consentimento livre e esclarecido dos participantes deve ser obtido, a seleção dos sujeitos deve ser equitativa, os riscos e os benefícios devem ser ponderados e claramente favoráveis aos potenciais participantes, e o projeto experimental deve ser elaborado dentro do rigor científico e ético.

Preocupações que se aplicam particularmente às experimentações clínicas com fitoterápicos incluem:

- adulteração do produto (está documentada?)
- interações entre os fitoterápicos e outros medicamentos e produtos (raramente compreendidos)
- informações sobre a toxicidade ocasionada a órgãos e ao aparelho reprodutor (podem ser em pequena quantidade e pouco consistentes)
- resultados iniciais sobre a definição da dose (podem estar incompletos).

A incerteza nessas áreas deve ser claramente divulgada a todos os interessados, particularmente durante o processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido.

Em muitas regiões do mundo, a forte crença de que os fitoterápicos são benéficos e seguros pode induzir a vieses, que podem ser minimizados pela atenção cuidadosa direcionada ao desenho do estudo, incluindo grupos de controle apropriados.

Quando possível, a comunidade na qual o remédio se originou deve ser consultada durante a condução da pesquisa, e os resultados e benefícios provenientes da realização do estudo devem ser compartilhados com essa comunidade.

Da mesma forma que em outros tipos de pesquisa, um investigador bem treinado e que adota princípios éticos é a melhor garantia de segurança para o paciente/participante. Além disso, clínicos experientes devem ser escolhidos como pesquisadores para assegurar o imediato reconhecimento e o tratamento apropriado de qualquer evento adverso observado ou a identificação do agravamento de uma condição pré-existente.

Os comitês de ética em pesquisa devem ter a mesma atitude vigilante nos estudos desenvolvidos com fitoterápicos, como fazem nos protocolos de tratamento convencionais.



## **APÊNDICE A LISTA DE COLABORADORES DESTE DOCUMENTO**

**Dr Jonathan Berman** (Chair), Director, Office of Clinical and Regulatory Affairs, National Center for Complementary and Alternative Medicine, 6707 Democracy Blvd, Suite 401, Bethesda MD 20892, USA. Tel: +1 301 594 7105; Fax: +1 301 480 3621; E-mail: bermanjo@mail.nih.gov

**Dr Francis Crawley** (Principal Rapporteur), European Forum for Good Clinical Practice, Schoolbergenstraat 47, B-3010 Kessel-Lo, Belgium. Tel: + 31 16 3503 69; Fax: + 31 16 350 369; E-mail: fpc@pandora.be

**Dr Vasantha Muthuswamy** (Associate Rapporteur), Senior Deputy Director General & Chief, Division of Basic Medical Sciences, Indian Council of Medical Research, Post Box 4911, Ansari Nagar, New Delhi 110 029, India. Telefax: +91 11 26589791(O), 23092868(R); E-mail: muthuswamyv@icmr.delhi.nic.in or vasanthamuthuswamy@yahoo.co.uk

**Dr Angela Bowen**, President, Western Institutional Review Board (WIRB), 3535 Seventh Avenue, SW, Olympia, Washington 985002, USA. Tel: +1 360 252 2440; Fax: +1 360 252 2490; E-mail: abowen@wirb.com

**Dr Shaw Chen**, Associate Director for Special Product Review - Botanical Drug and Medical Officer, DHHS/FDA/CDER/OND/ODEV, CRP2 Room 103, Rockville MD 20850, USA. Tel: +1 301 827 2601; Fax: +1 301 827 2317; E-mail: shaw.chen@fda.hhs.gov

**Dr Vichai Chokevivat**, Director General, Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000, Thailand. Tel: +662 590 2603-4; Fax: +662. 590-2605; E-mail: vichai@health.moph.go.th

**Prof Win Gutteridge**, Consultant and Visiting Professor, LSHTM, 10 Soleoaks Drive, Sevenoaks, Kent, U.K. Tel: +44 1 732 454 923; E-mail: win.gutteridge@btopenworld.com

**Dr Zhang Lei**, Associate Professor and Head, Clinical Evaluation Group, Division of Traditional Medicine, Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Jia-1 Fuxing Road, Beijing 100038, People's Republic of China. Tel: +8610-68585566-455; Mobile: 13911331089; E-mail: zhanglei37@sina.com

**Ms Gugu Mahlangu**, Director, Medicines Control Authority of Zimbabwe, P.O. Box UA 559, Union Avenue, Harare, Zimbabwe. Tel: 263 4 736981/5; Mobile 263 91 303 178; Fax: 263 4 736 980; E-mail: mcaz@africaonline.co.zw

**Dr Jenny Mueller**, Head, Clinical Research/Drug Safety Affairs, German Pharmaceutical Industry Association, Robert-Koch- Platz 4, 10115 Berlin, Germany. Tel: +49 30 279 09-1 14; Fax: +49 30 279 09- 3 14; E-mail: jmueller@bpi.de

#### WHO/TDR SECRETARIAT

**Dr Juntra Karbwang**, Clinical Coordinator, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 791 3867; Fax: +41 22 791 4774; E-mail: karbwangi@who.int

**Dr Vladimir Lepakhin**, Assistant Director-General, Health Technology and Pharmaceuticals, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 791 4417/4804/4035; E-mail: lepakhinv@who.int

**Dr Robert Ridley**, Director, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 791 3803/3906; E-mail: ridleyr@who.int

## **APÊNDICE B GLOSSÁRIO DE TERMOS-CHAVE**

### **Boas Práticas Clínicas (BPC):**

Conjunto de diretrizes que asseguram que os procedimentos clínicos em um determinado ensaio sejam executados da melhor forma possível.

### **Boas Práticas de Fabricação (BPF):**

Conjunto de diretrizes que asseguram que o desenvolvimento, a produção e o controle da qualidade de um determinado produto sejam executados da melhor forma possível.

### **Fitoterápico:**

Medicamento ou preparação, originado de material vegetal, administrado aos participantes nos ensaios clínicos.

### **Ingrediente farmacologicamente ativo – princípio ativo (IFA):**

Constituinte químico responsável pela eficácia ou outro efeito terapêutico do insumo vegetal ou do fitoterápico.

### **Insumo vegetal:**

Material derivado de(s) planta(s) através de extração, de manipulação mecânica ou de algum outro processo.

### **Características químicas, produção e controle de qualidade (do inglês, CMC):**

Os processos químicos e produtivos, bem como o seu controle, envolvidos no desenvolvimento do insumo vegetal e do fitoterápico.

### **Sinônimos de fitoterápico:**

Medicamento à base de plantas, remédio vegetal, droga vegetal, droga botânica.

## **NOTA DA REVISÃO:**

No Brasil, existe normatização específica relacionada ao registro de medicamentos fitoterápicos. A Resolução RDC n.º 48, de 16 de março de 2004, contém definições específicas que apresentam conceitos diferenciados daqueles mencionados anteriormente e, por isso, foram incluídas nesse documento.\*

### **Droga vegetal:**

Planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

### **Derivado de droga vegetal:**

Produtos de extração da matéria prima vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco, e outros.

### **Fitoterápico:**

Medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos de fase III. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

### **Matéria-prima vegetal:**

Planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivados de droga vegetal.

### **Princípio ativo de medicamento fitoterápico:**

Substância, ou classe química (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos etc.), quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

---

\* Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº48, 16 de março de 2004. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=102.30>. Acesso em: 10 de agosto de 2007

O Foro Latinoamericano de Comités de Ética en Investigación en Salud (FLACEIS), criado em 2001, é uma organização não-governamental de cooperação técnica e de formação no campo da ética em pesquisa. O Foro faz parte da Iniciativa Estratégica para o Desenvolvimento de Capacidades para Revisão Ética (SIDCER), patrocinada pelo Programa Especial para Pesquisa e Capacitação em Doenças Tropicais (TDR/OMS). FLACEIS promove atividades para fortalecer a capacidade de avaliação ética e a proteção dos participantes de pesquisas em saúde na América Latina e no Caribe.

Endereço: Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Caixa Postal: 04554, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70910-900. Fax: 55 61 3273-3807. Home page: [www.flaceis.org](http://www.flaceis.org).  
Emails: [eticaempesquisa@unb.br](mailto:eticaempesquisa@unb.br) e [flaceis@flaceis.org](mailto:flaceis@flaceis.org)

Comentários e sugestões sobre qualquer aspecto relacionado com estas diretrizes são bem-vindos e serão considerados em futuras revisões do documento.

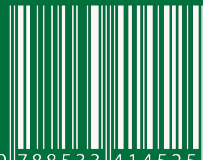
Dr Juntra Karbwang  
Clinical Coordinator  
Special Programme for Research and Training  
in Tropical Diseases (TDR)  
World Health Organization  
CH-1211 Geneva 27  
Switzerland

Tel: +41 22 791-3867 (8)  
Fax: +41 22 791-4774  
E-mail: [karbwangj@who.int](mailto:karbwangj@who.int)  
Website: [www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr)





ISBN 978-85-334-1452-5



9 788533 414525

**Dísque saúde**  
0800 61 1997

**Biblioteca Virtual em Saúde  
do Ministério da Saúde**  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



Produzido com apoio da:

**Secretaria de  
Ciência, Tecnologia e  
Insumos Estratégicos**

**Ministério  
da Saúde**

