

Química Farmacêutica

Um dos assuntos mais antigos abordados na Revista de Química Industrial, a Química Farmacêutica, segundo a IUPAC, está intimamente relacionada à invenção, descoberta, planejamento, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, a interpretação de seu modo de ação a nível molecular, estudo de seu metabolismo, o estabelecimento das relações estrutura-atividade, interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica.

Esta missão complexa envolve uma multiplicidade de fatores responsáveis pela resposta terapêutica de uma substância exógena (p.ex., fármaco) que precisa apresentar elevada eficácia, reflexo das propriedades farmacodinâmicas – aquelas que regem as interações responsáveis pelo reconhecimento molecular do fármaco pelo biorreceptor e resultam na resposta terapêutica desejada – e as farmacocinéticas – aquelas que governam os fatores de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco na biofase,

resultando no perfil de biodisponibilidade -, além de possuir reduzida toxicidade.

O processo da descoberta de fármacos sofreu profunda reestruturação e mudança de paradigmas quando comparado com o

modelo que predominou da década de 1950 até o final da década de 1980 em relação ao modelo hoje vigente. Ao longo das últimas décadas, o processo da descoberta de fármacos, segundo o paradigma industrial, presenciou e beneficiou-se do advento de várias novas tecnologias, acompanhadas da premissa de que sua introdução levaria à obtenção de um número maior de fármacos, com redução de custos.

A análise da produtividade da indústria farmacêutica, aferida por sua capacidade inovadora, revela uma tendência ao maior número de inovações incrementais em relação às inovações radicais. Entretanto, a descoberta de uma inovação radical aumenta os lucros e serve de modelo para a criação, posterior, de uma ou mais inovações incrementais. Esta nova realidade resulta do reconhecimento dos desafios, riscos e maior incidência de insucessos para a introdução no mercado de fármacos inovadores, utilizando o paradigma industrial de descoberta de fármacos.

Considerando aspectos como a elevação da expectativa de vida e a maior oferta de produtos visando os cuidados com nossa saúde, a RQI retoma este tema clássico convidando especialistas que falarão um pouco desta apaixonante e estratégica área de pesquisa e desenvolvimento. Para facilitar o entendimento por parte dos leitores, esta matéria está dividida em duas partes. Para a primeira delas, abordando aspectos gerais foram convidados: Adelaide Maria de Souza Antunes, Professora Emérita da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Especialista Sênior do INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial); Jorge Lima de Magalhães, Pesquisador Sênior em Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ); e os alunos



Adelaide Antunes



de graduação da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro Juliana de Simone Moraes e Mateus Pinheiro Ramos. Considerando a nossa rica biodiversidade e fonte de inúmeros fármacos em potencial, a segunda parte abordará a área fitoterápica. Para tal, foram convidados Rita de Fátima Favoreto Mendes, pesquisadora e colaboradora na FIOCRUZ, e o cientista e pesquisador sênior do Centro de Produtos Naturais de Farmanguinhos, da FIOCRUZ, o britânico Benjamin Gilbert, radicado no Brasil desde 1958.

Química Farmacêutica - aspectos gerais

A química farmacêutica pode ser entendida como a área 'Química Terapêutica' também chamada 'Química Medicinal' ou 'Farmacoquímica'. Agrega a ciência da análise farmacêutica e a biomédica para os fármacos.

Segundo a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o fármaco é definido como o insumo farmacêutico ativo como uma substância química ativa, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa, utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa na qual se administra. É o princípio ativo do medicamento.

Considerando a produção industrial

denominada farmoquímica, pode-se definir a química farmacêutica como o conjunto de todas as áreas que compreendem a identificação, análise, design, transformação e produção de um composto químico com propriedades terapêuticas sendo umas das indústrias que mais realizam P&D.

O Potencial do Brasil na área químico-farmacêutica pode ser visto de maneira macro pela estimativa do mercado farmacêutico global que alcançará: US\$ 1,5 trilhões em 2021, uma vez que o Brasil é o sexto mercado global tendo ascendido duas posições no ano de 2017, apesar de toda a crise econômica. O País somente está atrás de EUA, China, Japão, Alemanha e França, pelo IQVIA (multinacional americana que provê informações sobre a saúde, antigo IMS Health).

A importância da química farmacêutica para a sociedade é diretamente proporcional à saúde da população, que pode ser vista pelo número e diversidade de medicamentos genéricos oferecidos à população. Há grande potencial no mercado de genéricos, dado a maior confiança da população e políticas governamentais na área. A política dos genéricos, desde a promulgação da Lei 9787 em 1999, observa-se que as empresas de capital nacional estão capacitadas, e fazem muito bem, à produção de medicamentos genéricos.

Para o país, a importância da indústria farmacêutica também pode ser verificada pela transformação da P&D em tecnologia.

Esta pode ser medida pelo número de patentes depositadas e concedidas por residentes. Neste caso o país é bem incipiente e quem mais possui depósitos são as universidades que precisam de parcerias das empresas ou de Laboratórios Oficiais, para transformar a pesquisa em tecnologia e esta em inovação, com a entrada no mercado do fármaco e do medicamento.

Agrega-se à questão a oportunidade aos medicamentos com o fim da proteção patentária, ou próximos ao final da vigência e daqueles que não são patenteados no Brasil, que possibilitam a cópia e/ou o desenvolvimento de novas rotas químicas, inovações incrementais etc. Há um certo, movimento, mas ainda tímido, de empresas de capital nacional em direção a inovação incremental.

Ressalta-se, dentre as políticas, as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) pois estas constituem-se em ferramenta capaz de atender uma parte da demanda de inovação farmacêutica, pois, além da transferência de tecnologia dos medicamentos, há a transferência do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), fortalecendo tanto a produção nacional do fármaco quanto a produção do medicamento pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais. Desta forma, esta Política está voltada para o desenvolvimento e transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo o Ministério da Saúde, a PDP cumpre o objetivo de: (1) ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS; (2) reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender as necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo, prazos seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde; (3) racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no País de produtos estratégicos; (4) proteger os interesses da Administração Pública e

da sociedade ao buscar a economicidade e a vantagem, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais; (5) fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do CEIS(Complexo Econômico Industrial da Saúde) e para torná-las competitivas e capacitadas; (6) promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS; (7) buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do País, contribuir para redução do déficit comercial do CEIS e garantir o acesso à saúde; e (8) estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no País e do seu papel estratégico para o SUS.

Nestes aspectos surgem as oportunidades para a P&D para o futuro, uma vez que é vital diminuir a dependência crescente e preocupante de fármacos, adjuvantes farmacêuticos (insumo, excipiente com função organolépticas, adicionado na formulação do medicamento) e principalmente de medicamentos importados pelo Brasil.

Em 2017, segundo ABIQUIFI (Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos), no Brasil, a produção de fármacos e adjuvantes farmacotécnicos alcançou US\$ FOB 1.075,3 milhões e a exportação US\$ 752,5 milhões. Por outro lado, as importações destes alcançaram US\$ FOB 2.709,7 milhões. Já em termos de medicamentos, as exportações registraram um crescimento de 5,6% em relação ao ano de 2016, alcançando US\$ FOB 1.006,7 milhões mas as importações de medicamentos somaram US\$ FOB 6.196,9 milhões.

Cabe destacar, o esforço feito pelos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia do MCTI/CNPq (INCT). Estes possuem metas ambiciosas e abrangentes em termos nacionais nas diversas

áreas estratégicas que visa mobilizar e agregar, de forma articulada, os melhores grupos de pesquisa em prol do desenvolvimento desde escala da bancada à entrega para produção. Exemplifica-se aqui um caso na saúde – o INCT INOFAR coordenado pelo professor Eliezer Barreiro. Este instituto vem apresentando resultados promissores. Óbvio mencionar que a viabilidade de continuidade de recursos é necessária para alcance do objetivo maior, ou seja; completar todas as etapas do desenvolvimento de um fármaco e a necessária parceria com empresas, para que o produto seja disponível no mercado.

Outro importante projeto que merece destaque, é o “Brazilian Pharma Solutions”. Ele conta com apoio de diversos órgãos, com destaque para APEX (Agência Brasileira de Promoção de Exportações e Investimentos) que facilita a inserção de empresas brasileiras na arena global, incluindo a participação na CPhI Worldwide (feira mundial realizada anualmente englobando toda a cadeia produtiva farmacêutica).

Apesar dos avanços destacados, as empresas de capital nacional ainda não aparecem nos principais produtores de medicamentos dos mercados emergentes, como ocorrem com as empresas da Coreia, Vietnã e Indonésia.

Portanto, há um considerável campo de importância para o presente e futuro envolvendo um trabalho multidisciplinar em todas as áreas da ciência devido a era exponencial de dados que o século 21 apresenta e na área das Ciências da Vida isto não é diferente. Vivemos no mundo VUCA, devido a volatilidade (Volatility), a incerteza (Uncertainty), a complexidade (Complexity) e a ambiguidade (Ambiguity) nos diversos contextos e de qualquer situação. Precisamos estar abertos para novos desafios e novas possibilidades de pensar o mundo (oportunidades de inovar). A época de "marasmo", da ciência "fechada" já há muito está ultrapassada - vivemos na era da AGILIDADE e tempos de resposta urgentes para problemas jamais

existentes. Não há mais chance de tentar resolver problemas novos com ferramentas triviais. Portanto, ser rápido em reagir diante de situações inusitadas e trabalhar em rede seja com qualquer área da ciência, é o mínimo que se espera em tempos de Big Data, ciência aberta e mundo VUCA. Assim, o campo das doenças crônicas, degenerativas, doenças que perpetuam as condições de pobreza são áreas que a química farmacêutica tem oportunidades para aderir e, obviamente, desafios a vencer na P&D.

Portanto, a Química farmacêutica é uma área fascinante para os jovens, pois necessita de vigor, inteligência, persistência, visão de futuro e empreendedorismo, ingredientes natos nos jovens futuros, profissionais.

Química Farmacêutica - A fitoterapia, um recurso subutilizado pela indústria farmacêutica nacional (*Phytotherapy, a resource underexploited by the pharmaceutical industry*)

RQI: Qual é a importância da área fitoterápica no âmbito da química farmacêutica?



De acordo com Benjamin e Rita, "O emprego de plantas e seus derivados em medicina data da pré-história (PETROVSKA 2012; FABRICANT e FARNSWORTH, 2001) e, segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011) continua sendo a prática de 65-80% da população mundial conforme a região (PALHARES et al., 2015). Allkin escrevendo em State of the World's Plants (ALLKIN. 2017) estima que haja mais que 28 mil espécies em uso medicinal no mundo.

Métodos modernos genéticos, analíticos e farmacológicos permitem que a prática de fitoterapia passou da tradicional para o cientificamente comprovada e na Alemanha se estima que 80% da população use plantas medicinais (FABRICANT e FARNSWORTH, 2001). Em 2015 Palhares et al. (2015) estimam o mercado mundial de derivados de plantas medicinais a ser de US\$ 80 bilhões."

"A moderna base científica começa com a identificação da espécie, e muitas vezes de um variedade genética dela. O controle pelo que se chama do código de barras de DNA é descrita por Palhares et al. (2015). Análise química por cromatografia de alta precisão - HPLC, acoplada a espectrometria de massa permite padronizar o extrato ou óleo essencial em termos de conteúdo químico quantitativo daquela parte da planta que o uso tradicional ou pesquisa exploratória indica como ativa. Assim, com essa definição e padronização a distinção entre a fitoterapia e a aloterapia diminui e tende a desaparecer."

"Muito antes do desenvolvimento destes métodos modernos procurou-se aproveitar substâncias químicas ativas isoladas de plantas medicinais como medicamentos. Por exemplo, o médico grego Hipócrates, 400 anos antes de Cristo, recomendou a infusão da casca de salgueiro para dores de parto, baseando-se em uma tradição que voltava a 4000 anos antes de Cristo (MAHDI, 2010). O primeiro ensaio clínico registrado no mundo ocidental seria o do médico inglês Edward Stone (1763) no tratamento, com esta infusão, de febres de várias origens, especialmente causadas por malária. Logo o uso se estendeu à inflamação, reumatismo (MACLAGAN, 1876) e outras dores. A história do princípio ativo salicina, um glicosídeo convertido à saligenina, ou álcool salicílico, no trato alimentar e daí ao verdadeiro produto ativo, ácido salicílico, por metabolismo na corrente sanguínea é contada por vários autores (HEDNER e EVERTS, 1998, LEVESQUE e LAFONT, 2000, NORN et al., 2009, MAHDI, 2010) Em contraste com salicina (AKAO et

al., 2008), o produto natural, o ácido salicílico se provou irritante ao estômago e para aliviar este efeito o já conhecido derivado acetilado, menos ácido que o próprio salicílico, foi preparado nos laboratórios da Bayer e lançado comercialmente (1899) sob o nome aspirina, rapidamente se tornando uma das drogas mais vendidas na época para dor, febre e inflamação. Assim se vê que o produto comercial da aloterapia não é necessariamente idêntico ao produto ativo da planta da qual ele originou. Curiosamente ensaios da toxicologia que seguiram a observação do sangramento da mucosa gástrica causado por ácido salicílico (BINZ, 1893) conduziram à observação que o ácido acetilsalicílico, aspirina, possuía propriedades anticoagulantes e assim ao seu uso como preventivo de coagulação vascular e de enfarto do miocárdio (HEDNER e EVERTS, 1998), uma segunda aplicação que não veio da medicina tradicional."

"O desenvolvimento de uma monodroga, que pode ser sintetizada, como aspirina, ou parcialmente sintética como taxol (paclitaxel, câncer de mama, de ovário, e de outros órgãos), ou complexo demais para sintetizar industrialmente, como vimblastina (Hodgkin's linfoma), nos leva a certas considerações (NEWMAN e CRAGG, 2012)."

"No primeiro lugar, exemplificado por aspirina, o produto final por não ocorrer como tal na planta, pode ser patenteado, ou seu uso patenteado. Segundo, se for sinteticamente prático, a droga pode ser produzida por síntese (novamente o caso de aspirina) em escala dificilmente atingível por extração e purificação a partir de um extrato vegetal. Terceiro, a síntese parcial, como foi o caso de taxol (paclitaxel), permitiu a produção dessa droga a partir de um precursor de estrutura semelhante obtida das folhas da abundante "yew" europeia em vez de sacrificar milhares da espécie mais rara californiana de "yew" que portava a substância na casca (GUENARD et al., 1993; BRANDÃO et al. 2010). Modernamente, taxol é produzido por cultura de células dessa árvore (NATIONAL CANCER

INSTITUTE, sem data), a venda tendo chegada a US\$ 1.6 bilhão em 2000 (Wikipedia, Paclitaxel, 2008) que dá uma ideia do potencial comercial de certos produtos naturais."

"O fato que a FDA, e agências de vários países que regulamentam a produção de medicamentos, favorecem substâncias puras sobre extratos, estimula o isolamento de princípios ativos, chamados fitofármacos. Múltiplas investigações, no entanto, demonstram que o isolamento diminui a atividade biológica desses princípios em termos da dose administrada (GILBERT e ALVES, 2003)."

"Para entender essa redução de atividade, deve se lembrar que o produto de metabolismo secundário de uma planta normalmente está presente num determinado órgão da planta, como uma defesa contra algo que poderia atacar a planta naquele local. Frequentemente é um inibidor de alguma função metabólica de um potencial predador. É justamente esta propriedade que pode ser a base da sua utilidade farmacológica em combate a um agente etiológico de uma doença humana. Na planta, outros metabólitos presentes têm o papel de fazer o princípio ativo chegar inalterado ao sítio de ação (GILBERT e ALVES, 2003). Esse sinergismo atua no transporte ativo do princípio através de membranas celulares, no bloqueio de enzimas metabolizantes do tipo dos citocromos-P450, e na inibição do mecanismo que resulta em resistência multi-droga-MDR. Toda esta formulação de apoio permite uma redução de dose por um fator de até 50 vezes. Se nos isolamos o princípio ativo nos descartamos esta valiosa formulação. É esta a razão talvez mais importante que justifica a recuperação da medicina baseada no extrato total de plantas medicinais, que dominava nas primeiras décadas do século passado mas decaiu com a entrada das drogas sintéticas industrializáveis nas décadas de 1950 em diante."

"O movimento na direção de extratos totais já se nota em vários países industrializados. Rodrigues (2016) relata que enquanto o mercado mundial de



medicamentos sintéticos aumenta em 4% ao ano, o dos medicamentos fitoterápicos aumenta em 15% ao ano. Na Alemanha o extrato da casca do salgueiro voltou a ser usado para dor na região lombar. No Brasil, seguindo esta tendência, e considerando a excepcional riqueza da flora nacional, causa estranheza o fato que dos fitoterápicos registrados na ANVISA em 2008 somente 25% provêm de plantas nativas da América do Sul, apesar do Brasil possuir por volta de 20% da flora mundial. Isto significa que o balanço do comércio do setor é negativo quando poderia ser fortemente positivo. Castro e Albiero (2016) ilustram esta distorção do mercado mostrando a grande preponderância de importações da Alemanha sobre a produção brasileira. Rodrigues (2016) relata as barreiras regulamentares que em parte desestimularam a indústria nacional, mas as modificações na lei, especialmente do CGEN (Ministério do Meio Ambiente) e da ANVISA, diminuíram substancialmente essas barreiras. ANVISA, inclusive, criou uma legislação específica para plantas medicinais de uso tradicional (BRASIL 2015; ANVISA 2014)."

RQI: Que potencial tem o Brasil nesta área?

"Em 2008 ANVISA registrava 512 medicamentos fitoterápicos, 432 destas, chamados simples, derivam cada de uma única planta, os

outros sendo de associações de mais de uma espécie (CARVALHO et al., 2008, 2013). Esses 432 se derivam de 162 espécies botânicas, das quais somente uma quarta parte provém da América do Sul, enquanto mais da metade provém da Eurásia. Das 13 espécies com maior número de registros apenas 3 são brasileiras. Esta distorção diante da riqueza da flora brasileira reflete em parte a preferência que os atuais fabricantes têm pelos extratos prontos padronizados oferecidos pelos fornecedores internacionais, e em parte pelas barreiras regulamentares já mencionadas que estavam em pleno vigor no ano (2008) da publicação de Carvalho et al."

"Agora, se examinarmos a fitoterapia tradicional do país, registrada em documentos desde 1648 até o presente, encontramos uma riqueza extraordinária de plantas medicinais que abrangem um largo espectro de doenças e condições adversas. Por exemplo dentre as 264 plantas citadas para tratamento de doenças da classe bronco-pulmonar, 165, ou bem acima da metade, são espécies nativas (com aplicações abrangendo alergia respiratória e rinite, amigdalite, asma, inflamação da garganta e tosse, resfriado e bronquite nas suas várias manifestações, catarro na garganta ou pulmão como expectorante, coqueluche, congestão nasal, sinusite, faringite, gengivite, laringite, gripe, halitose, pneumonia e infecções do pulmão, entre as quais tuberculose, e para alívio de diversos problemas das vias respiratórias e da voz). Dessas 165 espécies, 11 já constam da lista das espécies registradas na ANVISA em 2008, e para 4 mais, consta o mesmo gênero com espécie distinta. A impressão existe que há uma forte possibilidade de desenvolver novos fitoterápicos registrados para o mercado, somente nesta área."

"Examinando a área de doenças gastro-intestinais o quadro é semelhante; 323 espécies nativas entre 494 plantas citadas para o tratamento de 20 condições adversas identificadas, entre elas

diarreia, constipação, perturbações digestivas, gases, cólica abdominal, gastrite e úlcera gástrica."

"Um padrão semelhante é encontrado com outras classes como dor, hiperglicemia e hipertensão, má função hepática, reumatismo e artrite, feridas e dermatoses, algumas viroses, tumores, inclusive alguns malignos, doenças venéreas, perturbações mentais, como ansiedade e depressão e problemas associados com o aparelho reprodutor feminino. Ainda 47 espécies são reportadas capazes de neutralizar venenos de cobras, algumas de ação comprovada experimentalmente e outras em uso regular até em clínicas oficiais na Amazônia aproveitando a tradição indígena. Quatro plantas nativas são listadas que estimulam o sistema imunológico e por volta de uma centena como tônicas."

"Entre os autores dessas publicações se encontram médicos que clinicaram no Brasil durante longos períodos antes de 1900, entre eles Willem Pies ou Piso (Pisonis) no século 17 (PISONIS e MARCGRAVE, 1648, PICKEL, 2008) no Nordeste, da Matta em Manaus (da MATTA, 1913) e Chernoviz na segunda metade do século 19 no Rio de Janeiro (CHERNOVIZ, 1897, (1920)1996, RICARDO et al., 2017). A informação que apresentam em grande parte é de experiência própria e Chernoviz e seu filho publicaram guias médicas desde 1850 até 1916. Outro clínico foi Monteiro da Silva (1912) que, em 1912 fundou a empresa Flora Medicinal e deixou publicada extensa informação inclusive bulas originais e um livro sobre os medicamentos que a empresa passou a produzir."

"O primeiro fabricante industrial de fitoterápicos, entretanto, foi a Casa Granado, fundada em 1870 baseada em uma botica no Rio de Janeiro que Granado adquiriu. Essa empresa procurou colocar no mercado preparados de qualidade que incorporaram 381 espécies medicinais documentadas pelos pioneiros (OLIVEIRA e GILBERT, 2015). Apesar de não mais encontrados no mercado, os produtos da Granado e

Produtos da Granado



as bulas e guias médicos são conservados no museu da companhia. As bulas da Flora Medicinal também foram conservadas. O fato de serem utilizados durante meio século evidencia a eficácia desses medicamentos e Rodolpho Albino Dias da Silva, diretor técnico da Granado, foi o autor da primeira Farmacopeia do Brasil (1929) que oficializou 67 dos produtos da companhia.

Não há dúvida que o país tem um potencial em fitoterapia comparável à Medicina Tradicional Chinesa ou à Ayurvédica da Índia. O interesse mundial em tudo que é natural torna essa flora medicinal atraente não somente para a saúde pública no país mas também como um produto de exportação."

RQI: Que oportunidades de P & D se abrem para o presente e o futuro?

"Quais são os próximos passos? O primeiro é de levantar a literatura técnico-científica sobre as espécies identificadas como de longo uso histórico. Experiência em compilar monografias de algumas destas espécies revela, entre teses e publicações

em revistas indexadas, uma abundância de revisões científicas abrangendo botânica, química analítica e a farmacologia In vitro e in vivo. Muitas vezes o mecanismo da ação, isto é, a relação entre o efeito farmacológico e as substâncias presentes na planta, e efeitos toxicológicos são abordados. Em vários casos essas monografias permitiram, à ANVISA, colocar os fitoterápicos derivados nas listas de espécies de Registro Facilitado ou no Formulário Nacional."

"Uma lista ilustrativa de espécies monografadas na Tabela a seguir aponta algumas oportunidades que existem, mas, entre as centenas de plantas relatadas na literatura certamente existem muitas outras espécies para as quais existem estudos pré-clínicos que aguardam o levantamento da literatura científica. Nota-se que em muitos casos há por volta de 30 a 50 trabalhos científicos publicados relevantes ao seu registro como fitoterápicos. O Brasil é um dos maiores produtores no mundo de trabalhos científicos sobre plantas medicinais e várias instituições governamentais como as universidades e organizações como a dos autores – Farmanguinhos-FIOCRUZ, estão a dispor da indústria nacional para elaborar dossiês, baseados nessa literatura. Nota-se que a parceria com instituições oficiais facilita também o cumprimento dos requisitos da legislação ambiental e sanitária. Essa lista não é exaustiva mas indica plantas para as quais a informação pré-clínica sugere desenvolvimento como fitoterápicos.

Algumas plantas medicinais nativas pelas quais constam monografias

Espécie	Nome vulgar	Usos medicinais principais	Referência
<i>Acmella oleracea</i> (L.) R.K.Jansen	Jambu	Dor de dente, anestésico, diurético, gastro protetor, antimicrobiano	GILBERT et al., 2018 no prelo
<i>Alpinia speciosa</i> (Blume) D. Dietr e A. zerumbet (Pers.) BL Burt & RMSM.	Colônia, galanga	Hipertensão, diurético (<i>A. speciosa</i>) Osteo-artrite (<i>A. zerumbet</i>) Espasticidade em crianças (<i>A. zerumbet</i>)	Ministério de Saude, 2014a
<i>Arrabidaea chica</i> (humb & Bonpl.) B. Verlot	Crajiru	Cólica intestinal, diarreia, inflação. Dermatoses e chagas	BEHRENS et al., 2012
<i>Bauhinia forficata</i> Link,	Pata-de vaca	Diabetes 2, hipoglicemiante	LOPEZ, SANTOS 2015; AMARAL et al., 2005; GILBERT et al., 2018 no prelo
<i>Bidens pilosa</i> L.	Picão	Hepatite, malária, várias formas de câncer	GILBERT et al., 2013, 2018 no prelo; LUCCHETTI et al., 2009

Espécie	Nome vulgar	Usos medicinais principais	Referência
<i>Carapa guianensis</i> Aublet	Andiroba	Anti-inflamatório, repelente de mosquito	AMARAL et al., 2005
<i>Copaifera</i> spp.	Copaíba	Cicatrizante, anti-inflamatório	AMARAL et al., 2005
<i>Cordia</i> (=Varronia) <i>verbenacea</i>	Erva baleeira	Anti-inflamatório	GILBERT et al., 2018 no prelo
<i>Croton lechleri</i> Muell. Arg. <i>C. dracoides</i> Muell. Arg. <i>C. lanjouwensis</i> Jabl.	Sangue de dragão Sangue de drago	Diarreia, inclusive assoc. a HIV, lesões de Herpes simplex	AMARAL et al., 2005
<i>Echinodorus grandifolius</i> Cham. & Schlttdl) Michel; <i>E. macrophyllus</i> (Kunth.) Micheli	Chapeu de couro	Diurético, eliminação de ácido úrico, inflamação do sistema urinário, reumatismo e gota	AMARAL et al., 2005; GILBERT et al., 2018 no prelo
<i>Erythrina velutina</i> Willd., <i>E. verna</i> Vell., <i>E. mulungu</i> Mart. ex Benth., <i>E. falcata</i> Benth., <i>E. speciosa</i> Andrews	Mulungu	Ansiedade e insônia, hipnótico e sedativo	GILBERT et al., 2018 no prelo
<i>Geispermum</i> spp.	Pau pereira	Câncer da próstata, problemas gastro intestinais e hepáticos	1ª Farmacopeia CAMARGO et al., 2013
<i>Kalanchoe brasiliensis</i> Cambess.; <i>K. (Bryophyllum) pin-nata</i> (Lam.) Pers.	Saião (<i>K.b.</i>) Folha da fortuna (<i>K.p.</i>)	Cicatrizante de lesões da pele, queimaduras, úlceras do estômago (<i>K.b.</i>), leishmaniose (<i>K.p.</i>)	AMARAL et al., 2005
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br ex Britt & Wilson	Erva cidreira	Doenças bronco-pulmo-nares, anticonvulsivante, ansiolítica e sedativa	GILBERT et al., 2005
<i>Lippia sidoides</i> Cham.	Alecrim pimenta	Antimicrobiano, fungicida, contra infecções da pele e garganta, sarna	GILBERT et al., 2005
<i>Maytenus ilicifolia</i> (Schrad.) Planch.	Espinheira santa	Gastrite, úlcera gástrica, câncer da pele	AMARAL et al., 2005
<i>Mikania glomerata</i> Sprengel; <i>M. laevigata</i> Schulz Bip. ex Baker	Guaco	Expectorante, catarro na garganta, relaxamento da traqueia e na pleura	GILBERT et al., 2005
<i>Passiflora edulis</i> var. <i>flavicarpa</i> Sims. e outras spp.	Maracujá (cultivo comercial)	Ansiedade, insônia, ansiolítica e antiespasmódica	GILBERT et al., 2018 no prelo
<i>Phyllanthus niruri</i> L., <i>P. amarus</i> Schum., <i>P. tenellus</i> Roxb., <i>P. urinaria</i> L.	Quebra pedra	Hepatite, cálculos renais, hidropisia/diabetes 2	GILBERT et al., 2005
<i>Physalis angulata</i> L.	Camapu	Imuno-estimulante, reumatismo, diurético, leishmaniose	AMARAL et al., 2005
<i>Piper umbellatum</i> L. e <i>P. peltatum</i> L.	Pariparoba	Perturbações hepáticas, biliares e estomacais, epilepsia	SPONCHIADO JR. et al., 2007, GILBERT et al., 2018 no prelo

Notas do autor:

→ Os pesquisadores podem ser contatados por meio de seus endereços eletrônicos:

aantunes@inpi.gov.br

jorgemagalhaes@far.fiocruz.br

benjamingilbert1@gmail.com

→ Os Currículos Lattes dos pesquisadores podem ser acessados clicando nos links:

<http://lattes.cnpq.br/5168823546200073>

<http://lattes.cnpq.br/9829199474735249>

<http://lattes.cnpq.br/2760251445872458>

<http://lattes.cnpq.br/7440717262020884>

→ Referências complementares - aspectos gerais da química farmacêutica:

LIMA, Lídia M. Química Medicinal Moderna: desafios e contribuição brasileira. *Quím. Nova*, 30(6), 1456-1468, 2007.

Portaria Ministerial 3916/MS/GM:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html

- Referências complementares – fitoterápica:

AKAO T, YOSHINO T, KOBASHI K, HATTORI M. Evaluation of salicin as an antipyretic prodrug that does not cause gastric injury. *Planta Med.*, 68, 714-718, 2002.

ALLKIN, B. Useful Plants – Medicines, em Willis KJ, Editor. *State of the World's Plants 2017*. Royal Botanic Gardens, Kew, London, 2017.

AMARAL, A.C.F., SIMÕES, E.V., FERREIRA, J.L.P. *Coletânea científica de plantas de uso medicinal*. FIOCRUZ, editora ABIFITO: Curitiba, 2005.

ANVISA Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Instrução Normativa N° 4, de 18 de junho de 2014.

- BEHRENS, M.D.; TELLIS, C.J.M. CHAGAS, M.S. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot (Bignoniaceae). *Revista Fitos*, 7, 236-244, 2012.
- BIEGELMEYER, R., HENRIQUES, A.T.. Monografia Da Espécie *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) Ministério da Saúde, Brasília, 2014
- BINZ C. Ueber wirkung der salicylsäure auf die gessarmutter. *Berl. Klin. Wochr.*, 30, 85-87, 1893.
- BRANDÃO, H.N., DAVID, J. P., COUTO, R.D., NASCIMENTO, J.A.P., DAVID, J.M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Química Nova*, 33, 1359-1369, 2010.
- BRASIL, Presidência da República Casa Civil - Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015.
- CAMARGO, M.R.M., AMORIM, R. C. N., ROCHA e SILVA, L.F., CARNEIRO, A.L.B., VITAL, M.J.S., POHLIT. Composição química, etnofarmacologia e atividade biológica de espécies de *Geissospermum* Allemão (Apocynaceae Juss.). *Revista Fitos*, 8, 73-160, 2013.
- CARVALHO, A. C. B. et al. Regulation of herbal medicines in Brazil: advances and perspectives. *Braz. J. Pharm. Sci.*, São Paulo, 47, 467-473, 2011.
- CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 18, 314-319, 2008.
- CASTRO, R.A., ALBIERO, A.L.M. O mercado de matérias primas para a indústria de fitoterápicos. *Revista Fitos*, 10, 1-93, 2016.
- CHERNOVIZ, P.L.N. *Formulário e Guia Médico*, 16th ed. Livraria de A. Roger e F. Chernoviz: Paris, 1897.
- CHERNOVIZ, P.L.N. [1920]. *A Grande Farmacopeia Brasileira. Formulário e Guia Médico*, vol. 2., 19ª ed. Itatiaia, Belo Horizonte. Rio de Janeiro. 1996.
- FABRICANT, D.S., FARNSWORTH, N.R. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environmental Health Perspectives*, 109 Supplement 1, 2001.
- GILBERT, B., ALVES, L. F., Synergy in plant medicines. *Curr. Med. Chem.*, 10, 13-20, 2003.
- GILBERT, B., ALVES, L.F., Favoreto, R.F. *Bidens pilosa* L. Asteraceae (Compositae; subfamília Heliantheae). *Revista Fitos*, 8, 53-67. 2013.
- GILBERT, B., FAVORETO, R.F. *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Revista Fitos*, 6, 43-56, 2011
- GILBERT, B., FERREIRA, J. L. P., ALVES, L.F., Monografias de Plantas Medicinais brasileiras e aclimatadas. Volume I. Fundação Oswaldo Cruz, editora ABIFIT, 2005.
- GILBERT, B., ALVES, L.F., FAVORETO, R.F., Monografias de Plantas Medicinais brasileiras e aclimatadas. Volume 2. Fundação Oswaldo Cruz, 2018, no prelo.
- GUENARD, D., GUERITTE-VOEGELEIN, F., POTIER, P. Taxol and taxotere: discovery, chemistry, and structure-activity relationships. *Acc. Chem. Res.*, 26, 160-167, 1993.
- HEDNER, T., EVERTS, B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clinical Rheumatology*, 17, 17-25, 1998.
- LEVESQUE, H., LAFONT, O., L'aspirine a` travers les sie` cles: rappel historique. *La Revue de Médecine Interne*, 21, 8s-17s, 2000.
- LOPEZ, R.E.S., SANTOS, B.C. *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). *Revista Fitos*, 9, 217-232, 2015.
- LUCCHETTI, L., TEIXEIRA, D. F., BARBI, N. S., SILVA, A. J. R. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae). *Revista Fitos*, 4, 60-70, 2009.
- MACLAGAN, T. J. The treatment of rheumatism by salicin and salicylic acid. *Lancet*, I, 342, 1876.

- MAHDI, J.G. Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin Discovery. *Journal of Saudi Chemical Society*, 14, 317–322, 2010.
- MATTA, A. DA Flora Medica Braziliense: Imprensa oficial, 1913, (republicado pela Editora Valer Manaus), 2003.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monografia das espécies *Alpinia speciosa* e *Alpinia zerumbet* (galanga), (DAF/SCTIE/MS)/2012. Brasília, 2014a.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monografia da espécie *Schinus terebinthifolius* (DAF/SCTIE/MS)/2012. Brasília, 2014b.
- (NATIONAL CANCER INSTITUTE, sem data)
https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/success_stories/S2_taxol.htm
- NEWMAN D.J., CRAGG G.M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 75, 311–335, 2012.
- NORN S, PERMIN H, KRUSE PR, KRUSE E. From willow bark to acetylsalicylic acid *Dan Medicinhist Arbog.*, 37, 79-98, 2009.
- OLIVEIRA; P. J. M., GILBERT; B. Reconhecimento das Plantas Mediciniais de uso tradicional no Brasil: A relevância e o pioneirismo da Casa Granado. *Revista Fitos*, 9, 293-296, 2015
- PALHARES, R.M., DRUMMOND, M.G. BRASIL, B.S.A.F., COSENZA, G.P., BRANDÃO, M.G.L., OLIVEIRA, G. Medicinal Plants Recommended by the World Health Organization: DNA Identification Associated with Chemical Analyses Guarantees Their Quality. *PLoS One*, 10, 2015.
- PETROVSKA, B.B. Historical review of medicinal plants' usage *Pharmacognosy Review*, 6, 1–5, 2012.
- PICKEL, D. B. J. Flora do Nordeste do Brasil segundo Piso e Marcgrave no século XVII. Argus Vasconcelos de Almeida (Editor). Recife: EDUFRPE, 2008.
- PISONIS, G. E MARCGRAV, G, *Historia Naturalis Brasiliae*, compreendendo Medicina Brasiliensi, 4 volumes; *Historiae Rerum naturalium Brasiliae*, 8 volumes, Ed. Laet. Elsevier: Amsterdam, 1648.
- POHLIT, A. M., PINTO, A. C. S. MAUSE, R *Piper aduncum* L.: Planta pluripotente e fonte de substâncias fitoquímicas importantes. *Revista Fitos*, 2, 7-18, 2006.
- RICARDO, L. M.; PAULA-SOUZA, J.; ANDRADE, A., BRANDAO, M. G. L.. Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812–1881). *Rev. Bras. Farmacogn.*, 27, 388-400, 2017.
- RODRIGUES, W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil, *INTERAÇÕES*, Campo Grande, 17, 267-277, 2016.
- SPONCHIADO JÚNIOR, E.C., PEREIRA, J. V., PEREIRA, J. O. FRANÇA, S. C. *Pothomorphe umbellata* (Caapeba). *Revista Fitos*, 3, 31-37, 2007.
- VALENTE, L. M. M. Unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.: Um panorama sobre seus aspectos mais relevantes. *Revista Fitos*, 2, 48-58, 2006.
- VALVERDE, S.S., OLIVEIRA, T.B., SOUZA, S.P *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). *Revista Fitos*, 7, 1431-136, 2012.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) The World Traditional Medicines Situation, in *Traditional medicines: Global Situation, Issues and Challenges*, Genebra 3, 1-14, 2011.