

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Produtos de Saúde à base de plantas:  
contexto regulamentar em Portugal e na  
Europa**

**Ana Catarina Osório de Esteves Amaral**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Produtos de Saúde à base de plantas:  
contexto regulamentar em Portugal e na  
Europa**

**Ana Catarina Osório de Esteves Amaral**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutora Olga Maria Duarte Silva, professora  
associada**

**2017**



## Resumo

Desde a antiguidade que as plantas são utilizadas na terapêutica de várias doenças. O conceito de produtos de saúde à base de plantas designa no presente trabalho: medicamentos, suplementos alimentares, cosméticos e dispositivos médicos que as contenham. A regulamentação destes produtos de saúde tem como objetivos a salvaguarda da saúde pública e a harmonização da legislação entre os Estados-Membros da União Europeia. Ao nível europeu a legislação é desenvolvida pela Comissão Europeia. A avaliação científica, a supervisão e a monitorização dos medicamentos à base de plantas é realizada pela Agência Europeia do Medicamento. A nível nacional a regulamentação dos medicamentos, cosméticos e dispositivos médicos é da responsabilidade da Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde. Na União Europeia a avaliação dos suplementos alimentares à base de plantas está a cargo da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar. Em Portugal a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária define, executa e avalia as políticas relativas aos suplementos sendo a fiscalização do cumprimento das normas da responsabilidade da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica.

Existem três tipos de candidaturas que são usadas para obter uma autorização ou registo de comercialização de medicamentos à base de plantas: Autorização de Introdução no Mercado, pedido de Autorização de comercialização para medicamento de uso clínico estabelecido e Registo de Utilização Tradicional. Todos estes tipos de candidaturas têm de cumprir com os requisitos de qualidade, sendo a eficácia avaliada de modo diferente. O Registo de Utilização Tradicional foi introduzido pela Diretiva 2004/24/CE permitindo reduzir a necessidade de recorrer a ensaios clínicos pois a eficácia dos medicamentos é plausível tendo em conta o seu uso e experiência de longa data.

O Comité dos Medicamentos à base de plantas tem como principais funções o desenvolvimento de monografias e listas comunitárias e a preparação de guias científicos, onde estão estabelecidos a maioria dos requisitos de qualidade deste tipo de medicamentos.

A legislação relativa aos suplementos e a fiscalização do cumprimento desta legislação é menos exigente comparativamente à legislação dos medicamentos.

**Palavras-chave:** Produtos de saúde à base de plantas; Utilização tradicional; Legislação; Medicamentos à base de plantas; Suplementos alimentares à base de plantas.

## **Abstract**

Plants have been used in therapy of various diseases since ancient times. Herbal medicinal products means: medicines, food supplements, cosmetics and medical devices. The regulation of these products has the objectives of safeguarding public health and the harmonization of the legislation between member states. In Europe the legislation is developed by the European Commission. The scientific evaluation, supervision and monitoring of herbal medicines is made by European Medicines Agency. In Portugal, National Authority for Medicines and Health Products is responsible for the regulation of herbal medicines, cosmetics and medical devices. In the European Union, European Food Safety Authority is in charge of evaluating plant food supplements. At a national level, the Directorate-General for Food and Veterinary defines, executes and evaluates the policies related to supplements and the supervision of compliance with standards is the responsibility of Food and Economic Security Authority. There are three types of applications that are used to obtain a marketing authorization or marketing registration for an herbal medicine: Full marketing authorization application, Well-established use marketing authorization application and Traditional use marketing registration. The requirements on the quality of a medicine are the same for all applications but the requirements on the efficacy differ between the three applications. The Traditional use registration was introduced by the Directive 2004/24/EC allowing reducing the necessity of doing clinical trials because the efficacy of the medicine was plausible on the basis of long-standing use and experience.

Committee on Herbal Medicines Agency develops community monographs, list entries and guidelines, where are established the majority of quality requirements of medicines.

The legislation of plant food supplements and the supervision of its compliance are less strict than the legislation of herbal medicines.

**Keywords:** Herbal medicinal products; Traditional use; Herbal medicines; Legislation; Plant food supplements.

# Abreviaturas

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

AR- Relatório de Avaliação

ASAE- Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

CE- Comissão Europeia

CTD- Documento Técnico Comum

DGAV- Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

EDQM- Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos

EFSA- Autoridade Europeia de Segurança Alimentar

EMA- Agência Europeia do Medicamento

ESCOP- Cooperativa Científica Europeia em Fitoterapia

GACP- Boas Práticas de Agricultura e Colheita

GC/MS- Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa

GMP- Boas Práticas de Fabrico

HMPC- Comité dos Medicamentos à base de plantas

HPLC- Cromatografia Líquida de Alta Resolução

HPLC/MS- Cromatografia Líquida de Alta Resolução acoplada a Espectrometria de Massa

HPLC/UV- Cromatografia Líquida de Alta Resolução acoplada a Detetor Ultravioleta

ICH- Conferência Internacional de Harmonização

INFARMED- Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde

MLPW- Grupo de Trabalho de Monografias e Listas

OMS- Organização Mundial de Saúde

QDG- Grupo de Projeto de Qualidade

TLC- Cromatografia em Camada Fina

UE- União Europeia





# Índice

1. Introdução .....	9
2. Objetivos .....	16
3. Materiais e Métodos.....	17
4. Resultados .....	18
4.1 Medicamentos à base de plantas .....	18
4.1.1 Comité dos medicamentos à base de plantas .....	19
4.1.2 Monografias e Listas comunitárias .....	20
4.1.3 Registo de uso tradicional .....	23
4.1.4 Qualidade .....	25
4.2 Suplementos Alimentares à base de plantas .....	29
4.2.1 Rotulagem, apresentação e publicidade .....	29
4.2.2 Notificação às autoridades competentes .....	30
4.2.3 Qualidade .....	31
4.2.4 Avaliação da segurança.....	33
5. Discussão .....	35
6. Conclusões .....	39
7. Referências Bibliográficas .....	40

# 1. Introdução

As plantas são usadas desde a antiguidade na terapêutica de inúmeras doenças. Um terço dos medicamentos usados atualmente têm origem em plantas. Uma das características excepcionais das plantas é a produção de um amplo espectro de produtos naturais que interagem com o organismo humano. Enquanto que alguns compostos específicos têm sido isolados e reconhecidos e conseqüentemente desenvolvidos para se tornarem substâncias ativas de produtos medicinais, outras plantas ainda são usadas como uma mistura complexa de compostos (1).

Originalmente o uso de plantas medicinais tem sido documentado em livros com formulações ou passado oralmente de geração em geração (1). O primeiro registo documentado de plantas medicinais data de 60000 a.C e foi descoberto num sítio arqueológico do Iraque. Este registo fazia referência a: *Centaurea solstitialis*, *Ephedra altissima*, *Achillea* sp; *Althea* sp; *Muscari* sp; e *Senecio* sp. Ainda hoje em dia estas espécies são plantas medicinais importantes usadas para inúmeras indicações (2).

Na China, Japão, Índia e Indonésia os documentos escritos sobre plantas medicinais demonstram uma longa tradição do uso de fitoterapia. Um jardim de plantas medicinais era uma presença comum nos mosteiros da europa na idade média servindo para o crescimento de plantas com o objetivo de tratar os pacientes bem como ensinar a geração mais jovem acerca destas plantas. Muitas destas espécies continuam ainda a ser importantes nos dias de hoje. Na Grécia, é de realçar o trabalho do farmacognosista Dioscorides que descreveu mais de seiscentas plantas medicinais e publicou em 1478 a obra «De materia medica» (2).

O desenvolvimento da fitoquímica, surge no início do século XIX quando começou a ficar claro que as propriedades terapêuticas das plantas eram devidas a moléculas específicas que podiam ser isoladas e caracterizadas. Entidades químicas puras foram isoladas e as suas estruturas elucidadas. Foram então desenvolvidas em medicamentos ou quimicamente modificadas para uso medicinal. No século XIX verificou-se também o desenvolvimento de métodos para o estudo dos efeitos farmacológicos dos compostos e extratos de plantas. A síntese química é um processo que passa a ocorrer mais tarde (2).

O termo produtos de saúde à base de plantas designa medicamentos, suplementos alimentares, cosméticos e dispositivos médicos que contém na sua composição, como princípio ativo, uma preparação à base de plantas ou a própria planta medicinal.

Um medicamento à base de plantas define-se como sendo: «qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas 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» (3).

Preparações à base de plantas consideram-se: «preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extratos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados» (3).

Por substâncias derivadas de plantas entende-se: «quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, secos ou frescos e alguns exsudados não sujeitos a tratamento específico, definidas através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade, se existir, e o autor» (3).

Os suplementos alimentares são: «os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas, soluções, suspensões, saquetas de pó, apresentados sob a forma de ampolas de líquido, frascos de líquido com conta-gotas e outras formas similares que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida» (4).

É importante distinguir entre medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares à base de plantas. Os medicamentos à base de plantas tratam ou previnem doenças em seres humanos, tendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica. Pelo contrário, os suplementos alimentares não são destinados para o tratamento mas melhoram as funções fisiológicas ou reduzem o risco de doença em pessoas saudáveis (5). Devido à complexidade da composição dos suplementos

alimentares e dos medicamentos à base de plantas é bastante raro conseguir-se identificar e caracterizar totalmente a natureza dos componentes que têm efeitos homeostáticos ou que são responsáveis pela atividade terapêutica (6).

Um cosmético é «qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais» (7).

Um dispositivo médico é definido como: «qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios» (8). Um produto à base de plantas é considerado um dispositivo médico quando tem uma ação unicamente mecânica e não farmacológica, tal como proteção da membrana mucosa ou um efeito refrescante ou de aquecimento da pele (9).

Atualmente a população considera que é uma boa alternativa tratar problemas de saúde menores recorrendo a produtos de saúde à base de plantas por serem considerados substâncias «naturais» (2).

Tem havido também um aumento da procura deste tipo de produtos pelos idosos para ajudar a combater os problemas de envelhecimento. Os principais mercados europeus de produtos de saúde à base de plantas são a Rússia, Polónia, França e Itália (10).

Em relação aos suplementos alimentares tem-se assistido a um aumento considerável da sua da comercialização. No geral, uma alimentação saudável em situações normais fornece a um ser humano todos os nutrientes adequados nas quantidades certas para o seu desenvolvimento pleno e manutenção dum estado de saúde ótimo. Contudo, isto não está a ocorrer relativamente a todos os nutrientes nem em todos os grupos populacionais, devido em parte, ao estilo de vida. De modo a ultrapassar esta situação a população pode complementar as quantidades ingeridas de determinados nutrientes recorrendo ao consumo de suplementos alimentares (11).

O consumidor pode adquirir com relativa facilidade suplementos alimentares em farmácias, parafarmácias, ervanárias, supermercados, lojas de alimentação saudável, ginásios ou através da internet. Estão a emergir novos suplementos, consistindo em substâncias que normalmente estão contidas em baixas concentrações em componentes de plantas usadas na alimentação, que são agora extraídos e re-introduzidos em concentrações mais elevadas em produtos específicos (12). Outra mudança observada no mercado dos suplementos é a passagem de suplementos com um único ingrediente para suplementos com múltiplos ingredientes. As plantas mais utilizadas na composição dos suplementos alimentares nos países da união europeia são a equinácea, o alho e o ginseng. Os suplementos são utilizados pelos consumidores maioritariamente para as seguintes situações: terapêutica hormonal de substituição, melhoria das articulações e da função cognitiva e de tratamento de doenças da próstata, entre outras (13).

O objetivo principal da regulação e legislação relativa aos produtos de saúde à base de plantas é salvaguardar a saúde pública através de padrões bem estabelecidos de segurança, qualidade e informação ao paciente (1).

Em relação ao contexto regulamentar dos produtos de saúde à base de plantas a nível europeu ocorre o seguinte: a Comissão Europeia desenvolve a Legislação da União Europeia e o Parlamento Europeu em conjunto com o Conselho da União Europeia adota essa legislação. São então desenvolvidos Regulamentos e Diretivas (14,15). Os Regulamentos têm um carácter geral, sendo obrigatórios e diretamente aplicáveis a todos os Estados-Membros da União Europeia. As Diretivas têm como destinatários os Estados-membros, que devem dentro de um certo período de tempo, tomar as disposições necessárias para cumprir os objetivos das Diretivas. Estas são normas que vinculam os Estados-Membros destinatários apenas quanto aos resultados a atingir, sendo dada autonomia às autoridades nacionais para tomarem decisões quanto à escolha das formas e meios para esse efeito. Deste modo, para que as Diretivas vigorem nos Estados-Membros têm de ser transpostas (16).

Da Comissão Europeia faz parte a Direção-Geral da Saúde e da Segurança Alimentar que tem como principais objetivos proteger e melhorar a saúde pública e garantir que os géneros alimentícios na europa sejam seguros e saudáveis (17,18). A publicação «As regras que governam os produtos medicinais na União Europeia» estão compiladas

em 10 volumes, sendo que o primeiro volume contém a legislação farmacêutica da União Europeia para os produtos medicinais de uso humano, no qual se incluem os medicamentos à base de plantas (14,15).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é uma agência descentralizada da União Europeia, localizada em Londres e que iniciou as suas funções em 1995. Tem como responsabilidades a avaliação científica, a supervisão e a monitorização de medicamentos na União Europeia. A sua missão é a proteção e promoção da saúde pública dos 28 estados membros da União Europeia, bem como dos países da Área Económica Europeia (Noruega, Islândia e Liechtenstein) assegurando que todos os medicamentos que se encontram no mercado são seguros, efetivos e de qualidade (19). Possui sete comités científicos, entre os quais o Comité dos Medicamentos à base de Plantas (HMPC) que tem como funções compilar e avaliar os dados científicos das substâncias e preparações à base de plantas e suas combinações, apoiando a harmonização do mercado europeu (20). A EMA avalia as candidaturas para Autorizações de Introdução no Mercado submetidas através do procedimento centralizado, fornecendo assim a base para autorização de medicamentos na Europa. Esta agência monitoriza e supervisiona a segurança dos medicamentos ao longo do seu ciclo de vida, assegurando que os benefícios superam os seus riscos. Deste modo, desenvolve guias, supervisiona se a indústria cumpre com as suas obrigações de farmacovigilância e informa o público acerca da segurança dos medicamentos. No entanto, a EMA não estabelece leis para medicamentos, sendo isto realizado pela Comissão Europeia. A avaliação de dispositivos médicos e cosméticos não é da responsabilidade da agência, sendo estes avaliados a nível nacional (21).

A nível europeu a avaliação de suplementos alimentares à base de plantas está a cargo da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA). Esta é uma agência fundada pela União Europeia nos termos do Regulamento CE nº 178/2002. Atua de forma independente da Comissão, Conselho e Parlamento Europeu e dos estados membros da União Europeia. Foi criada em 2002 após uma série de crises no setor alimentar no final da década de 1990, com o objetivo de prestar aconselhamento científico e comunicar os riscos associados à cadeia alimentar. O Regulamento 178/2002 criou um sistema europeu de segurança alimentar no qual a responsabilidade de avaliação do risco e a gestão do risco estão separados. Compete à EFSA a avaliação científica do risco e a comunicação dos resultados científicos ao

público. O aconselhamento e as opiniões científicas da EFSA formam a base das políticas e legislação Europeia (22).

Em Portugal a regulamentação dos medicamentos, cosméticos e dispositivos médicos à base de plantas é da competência da Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde, adiante designado como INFARMED. Este é um instituto público que está integrado na administração indireta do estado, possuindo autonomia administrativa, financeira e património próprio, prosseguindo as atribuições do Ministério da Saúde, sob superintendência e tutela do respetivo ministro. O INFARMED tem sede em Lisboa e é um organismo central com jurisdição sobre todo o território nacional. Tem como missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos, cosméticos e dispositivos médicos, de acordo com os mais altos padrões de proteção da saúde pública e garantir o acesso dos cidadãos e profissionais de saúde a medicamentos, cosméticos e dispositivos médicos eficazes, seguros e de qualidade. O INFARMED possui, entre outras, as seguintes atribuições: contribuir para a formulação da política de saúde, inclusivamente na definição e execução de políticas dos medicamentos de uso humano, cosméticos e dispositivos médicos; Regulamentar, avaliar, autorizar, disciplinar, fiscalizar, verificar analiticamente como laboratório de referência, controlo da produção, distribuição, comercialização de medicamentos de uso humano, cosméticos e dispositivos médicos de acordo com os respetivos regimes jurídicos; assegurar a adequada integração e participação no âmbito do sistema da União Europeia no que diz respeito à avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano, incluindo a articulação com a Agência Europeia do Medicamentos e a Comissão Europeia e outras instituições europeias (23).

A nível nacional, a regulamentação dos suplementos alimentares à base de plantas é da responsabilidade da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, designada por DGAV, que é o organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar. A fiscalização do cumprimento das normas estabelecidas é da competência da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). A ASAE tem como objetivos a defesa dos consumidores e da saúde pública e é o organismo nacional de ligação com as entidades congéneres, a nível europeu e internacional (4).



Como já referido anteriormente a regulamentação dos produtos de saúde à base de plantas tem como intuito a salvaguarda da saúde pública. Um dos casos mais dramáticos de má utilização de produtos de saúde à base de plantas ocorreu na Bélgica em 1998, quando comprimidos usados para emagrecimento contendo a *Aristolochia fangchi* provocaram falência renal a cem mulheres e dezoito delas desenvolveram carcinoma urotelial. De modo a evitar que este tipo de situações ocorresse novamente e para proteger os consumidores, o parlamento europeu e o conselho adotaram a Diretiva de 2004/24/CE, que corrige a Diretiva 2001/83/CE (24). Em Portugal a Diretiva 2004/24/CE foi posteriormente transposta para o Decreto-Lei nº 176/2006 e depois para o Decreto-Lei nº 20/2013. Esta Diretiva tem como principais objetivos: proteger a saúde pública garantindo o acesso do público a medicamentos à base de plantas seguros e de qualidade; permitir aos cidadãos europeus o acesso a medicamentos à base de plantas com uma longa tradição cujo uso medicinal não possui dados de eficácia clínica de acordo com os requisitos atuais para o desenvolvimento de medicamentos inovadores de uso humano; facilitar o movimento de produtos no mercado europeu. A Diretiva tem duas dimensões: a avaliação pelas autoridades nacionais competentes (em Portugal, pelo INFARMED) das candidaturas submetidas pela Indústria para colocar os produtos no mercado dos Estados-Membros e a emissão de pareceres científicos pela EMA acerca do uso de substâncias e preparações à base de plantas como substâncias ativas nos tais produtos (25).

Quanto à legislação dos suplementos alimentares à base de plantas destaca-se a Diretiva 2002/46/CE, alterada pela Diretiva 2006/37/CE que em Portugal foi transposta para o Decreto-Lei nº 136/2003 e depois para o Decreto-Lei nº 296/2007. O seu objetivo é harmonizar a legislação e assegurar que os produtos são seguros e rotulados de forma apropriada para que os consumidores consigam efetuar escolhas informadas. O uso de plantas e preparações à base de plantas nos suplementos tem de cumprir com os requisitos dispostos no Regulamento (CE) nº 178/2002. Este Regulamento atribui às empresas a responsabilidade legal primária pela segurança dos produtos colocados no mercado (26).

## **2. Objetivos**

A elaboração desta monografia tem os seguintes objetivos: caracterizar a regulamentação dos produtos de saúde à base de plantas na Europa e posteriormente em Portugal; comparar e diferenciar a legislação dos produtos de saúde à base de plantas a nível europeu e nacional; salientar a importância e a necessidade de um sistema de regulamentação de produtos de saúde à base de plantas eficaz e eficiente; destacar as diretivas e decretos-lei mais importantes e qual o seu impacto; descrever os diversos tipos de autorizações de comercialização existentes para os medicamentos à base de plantas; caracterizar as especificações que têm de ser tidas em conta no controlo de qualidade dos medicamentos à base de plantas e destacar as guias mais importantes; referir os requisitos dispostos na legislação relativos à rotulagem, avaliação e publicidade de suplementos alimentares à base de plantas; descrever a avaliação da segurança de suplementos alimentares à base de plantas; comparar a legislação de medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares à base de plantas; apresentar sugestões para a melhoria da regulamentação existente e do controlo do cumprimento da legislação.

### **3. Materiais e Métodos**

Nesta monografia foi realizada uma caracterização da regulamentação dos produtos de saúde à base de plantas, principalmente dos medicamentos e suplementos alimentares à base de plantas. Primeiro foi feita uma caracterização da legislação europeia e posteriormente da legislação portuguesa.

No âmbito da realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa na base de dados pubmed utilizando as seguintes palavras chave: Herbal AND legislation, Traditional herbal medicinal products, Traditional Herbal medicines, Herbal medicines regulation e herbal supplements regulation (27). Esta pesquisa foi realizada entre 1 de Junho e 30 de Agosto de 2017 e conduziu à obtenção de inúmeros artigos, a maioria dos quais pertencentes ao «Journal of Ethnopharmacology» e que serviram de base à elaboração desta monografia.

A legislação da União Europeia relativa aos produtos de saúde à base de plantas, nomeadamente as diretivas e regulamentos foram consultados de modo a caracterizar a regulamentação deste tipo de produtos de saúde na Europa.

Foi realizada uma pesquisa no site EMA e houve também uma consulta neste site de guias clínicas, não clínicas e de qualidade relativas a medicamentos à base de plantas (28). Para caracterizar a regulamentação dos medicamentos à base de plantas em Portugal foi consultada a legislação farmacêutica compilada disponível no site do INFARMED.

No site da EFSA, «em botanicals» foi feita uma recolha de informação acerca de suplementos alimentares à base de plantas (29). A legislação portuguesa relativa a suplementos alimentares foi encontrada consultando o Diário da República em Agosto de 2017 (30).

## 4. Resultados

### 4.1 Medicamentos à base de plantas

A Diretiva 2004/24/CE que corrige a Diretiva 2001/83/CE introduziu o Registo de Utilização Tradicional de Medicamentos à base de plantas. Isto fornece um processo regulatório simplificado para os medicamentos à base de plantas na União Europeia (31). Anteriormente, não existia nenhum procedimento formal de autorização à escala da União Europeia, logo, cada Estado-Membro regulava este tipo de produtos a nível nacional (32). Esta Diretiva estabeleceu o Comité dos Medicamentos à base de plantas (HMPC) pertencente à EMA e que tem como principais funções a criação de monografias e de listas comunitárias de plantas medicinais relevantes para o registo simplificado e a autorização de medicamentos à base de plantas (31).

Existem três tipos de candidaturas que são usadas pelos candidatos que pretendem obter uma autorização ou registo de comercialização de medicamentos à base de plantas: pedido de Autorização de Introdução no Mercado normal, pedido de Autorização de comercialização para medicamento de uso bem estabelecido e Registo de Utilização Tradicional(33).

Todos os medicamentos devem ser seguros, eficazes e de qualidade. De uma forma geral, a segurança é demonstrada através dos estudos não clínicos (toxicológicos e farmacológicos) e a eficácia pelos ensaios clínicos. Assim, em todas as candidaturas devem ser apresentados dados clínicos, não clínicos (toxicológicos e farmacológicos) e de qualidade que sejam adequados. A documentação deve ser submetida no formato de Documento Técnico Comum (CTD) de acordo com a Conferência Internacional de Harmonização (ICH). Este formato é obrigatório para todos os tipos de produtos e candidaturas independentemente do procedimento usado (nacional, reconhecimento mútuo, descentralizado ou centralizado). Os requisitos para a documentação da qualidade farmacêutica do produto são os mesmos independentemente do tipo de candidatura que é utilizada bem como outros princípios fundamentais aplicáveis a todos os medicamentos: Boas Práticas de Fabrico, Farmacovigilância e requisitos de embalagem e rotulagem. Pelo contrário, os requisitos para a documentação da eficácia e segurança variam entre os três tipos de candidaturas referidas (33).

#### **4.1.1 Comité dos medicamentos à base de plantas**

O Comité dos medicamentos à base de plantas (HMPC) é um dos sete comités científicos da EMA e tem como funções compilar e avaliar os dados científicos das substâncias e preparações à base de plantas e suas combinações, apoiando a harmonização do mercado europeu. Este Comité é constituído por peritos científicos no campo das plantas medicinais e foi estabelecido de acordo com a Diretiva de 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. O HMPC prepara as opiniões da EMA acerca de substâncias e preparações à base de plantas juntamente com informação sobre usos recomendados e condições de segurança. Tem como principal tarefa o desenvolvimento de monografias comunitárias e listas da União Europeia de substâncias e preparações à base de plantas e suas combinações. Prepara guias científicas (sobre qualidade, segurança, aspetos clínicos e não clínicos), e orientação a nível regulamentar com o intuito de auxiliar as empresas a prepararem a Autorização de Introdução no Mercado e as candidaturas de registo a plantas medicinais. Emite pareceres sobre questões submetidas à EMA pelas autoridades nacionais competentes. Cooperar com a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (EDQM) nos padrões europeus da farmacopeia e na orientação da EMA sobre a qualidade das plantas medicinais. Fornece suporte científico e regulamentar às empresas que investigam e desenvolvem medicamentos à base de plantas (20).

Cada Estado-Membro nomeia, por um período de três anos, um membro efetivo e um membro suplente para o Comité. Estes membros representam as respetivas autoridades nacionais competentes (em Portugal, o INFARMED) e a sua seleção baseia-se no seu papel e experiência na avaliação deste tipo de medicamentos. O Comité pode ter no máximo de cinco membros suplementares cuja seleção é feita com base na sua competência científica específica (31).

#### **4.1.2 Monografias e Listas comunitárias**

As monografias comunitárias são um documento cujo propósito é fornecer um resumo científico de todos os dados disponíveis de segurança e eficácia da substância ou preparação à base de plantas destinada a uso humano. Compreendem a opinião científica do HMPC em relação a uma dada substância ou preparação à base de plantas ou à combinação destas substâncias ou preparações. Estas fornecem a base para a informação individual necessária do medicamento, como o sumário das características do produto (SmPc) e o folheto informativo. São publicadas em conjunto com outros documentos, incluindo o Relatório de Avaliação que descreve a avaliação científica que foi realizada. Podem cobrir tanto os medicamentos de uso bem estabelecido como os medicamentos tradicionais à base de plantas, sendo por isso divididas em duas secções. As monografias são então, constituídas pelas seguintes informações: planta/substância derivada de plantas; composição qualitativa e quantitativa; forma farmacêutica, indicações terapêuticas; posologia e modo de administração; contraindicações; advertências especiais e precauções de uso; interações com outros medicamentos e formas de interação; fertilidade, gravidez e aleitamento; efeitos na condução de veículos e utilização de máquinas; efeitos indesejáveis, overdose; propriedades farmacológicas (farmacodinâmicas, farmacocinéticas, dados de segurança pré-clínicos) e informações farmacêuticas (34).

As monografias são estabelecidas de acordo com uma lista prioritária para avaliação das substâncias à base de plantas. Esta lista é preparada anualmente pelo Grupo de Trabalho de Medicamentos à base de Plantas (HMPWP), conforme o seu programa anual de trabalho. Não são juridicamente vinculativas aos Estados-Membros da UE mas são vistas como uma forte recomendação que deve ser considerada aquando da avaliação das candidaturas pelas autoridades nacionais competentes (1,35).

As Listas Comunitárias são uma lista de substâncias derivadas de plantas, preparações e respetivas associações, que em determinadas condições de utilização e para as indicações aprovadas são consideradas seguras (36). As Listas Comunitárias são constituídas por várias informações: nome científico da planta; família botânica; nome comum da substância ou preparação à base de plantas; referência à monografia da farmacopeia europeia ou nacional; indicações; posologia especificada; via de administração; duração do uso ou qualquer restrição na duração de uso; contraindicações; advertências especiais e precauções de uso; interações com outros

medicamentos e formas de interação; fertilidade, gravidez e aleitamento; efeitos na condução de veículos e utilização de máquinas; efeitos indesejáveis; overdose; informações farmacêuticas. As Listas Comunitárias são juridicamente vinculativas, ou seja, são realizadas pelo HMPC e posteriormente adotadas e publicadas pela Comissão Europeia (34).

O processo de elaboração de monografias e listas comunitárias é constituído por várias etapas. Primeiro, o HMPC denomina um relator, que é responsável por elaborar a monografia ou lista. O HMPC convida o público a submeter dados científicos. Esta informação irá ser usada pelo Comité no desenvolvimento de monografias ou listas e é uma forma importante de se obter um conjunto completo de referências bibliográficas e dados científicos para uma determinada avaliação. O início do procedimento de avaliação dura entre seis a doze meses e inclui uma pesquisa abrangente na literatura. Na Reunião do Grupo de Trabalho de Monografias e Listas (MLPW) o relator apresenta o projeto da monografia ou lista juntamente com o Relatório de Avaliação (AR) e a lista de referências, sendo estes discutidos. O projeto da monografia ou lista é adotado pelo HMPC e publicado para ser consultado pelo público durante três meses, podendo as partes interessadas comentar ou submeter informações que estejam em falta. Os comentários são sistematicamente avaliados e no MLPW discute-se as alterações necessárias. Após a finalização de todos os documentos, estes são novamente submetidos ao HMPC para a adoção final e publicados no site da EMA (35,37). Assim, as monografias ou listas podem encontrar-se em várias fases de elaboração: relator designado (R), submissão de dados científicos pelo público (C), projeto em discussão (D), projeto publicado (P), avaliação próxima da finalização (PF) e opinião final adotada (F) (38).

A equipa dos medicamentos à base de plantas da Direção de Avaliação de Medicamentos do INFARMED elaborou algumas monografias (36).

Nem sempre é possível desenvolver uma monografia. Isto pode acontecer quando há falta de dados adequados, o conhecimento científico disponível não está em conformidade com os requisitos legais ou existem graves preocupações de segurança. Nestes casos os resultados não são publicados numa monografia, mas sim numa declaração pública (1). Esta situação não deve ser entendida como uma avaliação negativa da substância ou preparação à base de plantas. Por vezes, é considerado um

convite para as partes interessadas submeterem dados científicos adicionais, e com estes novos dados vir a ser possível o desenvolvimento de uma monografia (38).



### **4.1.3 Registo de uso tradicional**

A Diretiva 2004/24/CE introduziu o Registo de utilização tradicional que se destina a medicamentos à base de plantas com uma longa tradição, que não preenchem os requisitos para uma AIM. Estão sujeitos ao procedimento de registo de utilização tradicional os medicamentos que cumpram as seguintes condições: sejam destinados e concebidos para serem usados sem a supervisão de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento; tenham uma dosagem e posologia especificadas; sejam administrados por via oral, externa ou por inalação (não podendo ser usados como injetáveis); tenham tido um uso medicinal no mínimo de trinta anos incluindo pelo menos quinze anos na UE (31).

A longa tradição do medicamento permite reduzir a necessidade de recorrer a ensaios clínicos pois a sua eficácia é plausível tendo em conta o seu uso e experiência de longa data comprovados por evidências bibliográficas e por peritos. Se existir uma monografia ou lista comunitária a documentação necessária que comprova o uso tradicional pode ser substituída por uma referência a estes documentos. Para promover a harmonização os Estados-Membros devem reconhecer os registos de utilização tradicional que sejam baseados nas monografias e listas comunitárias concedidos por outros Estados-Membros (31). Todavia, se uma monografia ou lista comunitária não estiverem disponíveis, tem de se recorrer a outras fontes de informação. Os excertos de arquivos das autoridades nacionais competentes (autorizações/registos) podem ser usados como fontes de informação pois os produtos podem ter sido regulamentados por uma legislação anterior e terem tido outras designações. Uma pesquisa abrangente da literatura, em especial nas bases de dados toxicológicas fornece informação relativa aos aspetos de segurança. Documentação relacionada com o produto tal como estudos pós-marketing, folhetos de informações do produto, catálogos e estatísticas de vendas também pode ser útil. A pesquisa em manuais de medicina, farmácia, farmacologia, farmacognosia, fitoterapia permite a obtenção de dados acerca da indicação terapêutica, tipo de preparação, dosagem, posologia e segurança. As monografias da Farmacopeia Europeia ou das Farmacopeias nacionais oficiais fornecem aspetos relevantes em relação à qualidade. Podem também ser usadas como fontes de informação relatórios oficiais de comités

de especialistas ou monografias da Organização Mundial de Saúde (OMS) ou da Cooperativa Científica Europeia em Fitoterapia (ESCOP). Nestes documentos podem ser encontradas informações relativas a indicações terapêuticas, dosagem, tipo de preparação, posologia e segurança (39).

Como supracitado a Diretiva refere que este tipo de medicamentos são destinados a serem usados sem a supervisão de um médico. Logo, este tipo de medicamentos não podem ser usados para o tratamento de patologias graves. Assim, as áreas terapêuticas típicas dos medicamentos de uso tradicional são: tosse e constipação, insónias, distúrbios gastrointestinais, alterações do humor/stresse, doenças do trato urinário e ginecológico. As indicações terapêuticas que envolvam doenças, desordens ou condições tais como cancro, doenças psiquiátricas, hiperplasia benigna prostática, hepatite e doenças cardiovasculares não são aceitáveis (39).

A rotulagem e a bula devem referir que estes são medicamentos tradicionais à base de plantas. Alegações de saúde como «antioxidante» não são consideradas apropriadas. As alegações de saúde que se relacionam com parâmetros clínicos tais como os níveis de colesterol, pressão arterial, estado imunitário requerem dados científicos robustos e não são considerados adequados por essa razão. Indicações demasiado gerais e que possam induzir o consumidor em erro não são aceitáveis, por exemplo «Promoção da boa saúde» (39).

O Bronchodual ®, o Kaloba ®, o Premkor ®, o Harpadol ® e a Alcachofra arkocápsulas ® são alguns exemplos de medicamentos tradicionais à base de plantas comercializados em Portugal. O Bronchodual ® é constituído por extrato seco de tomilho e extrato líquido de raiz de alteia. É indicado para acalmar e suavizar os reflexos da tosse seca e com expetoração. O Kaloba ® contém extrato de raízes de *Pelargonium sidoides*, sendo usado para o alívio dos sintomas da constipação comum. O Premkor tem na sua composição extrato seco do fruto do fruto de *Agnus Castus* e é utilizado no alívio da síndrome pré-menstrual. O Harpadol contém *Harpagophyti radix* tendo como indicação o tratamento sintomático da dor articular ligeira. Alcachofra arkocápsulas é um medicamento sendo indicado para distúrbios digestivos (9,36).

#### 4.1.4 Qualidade

A maioria dos requisitos de qualidade dos medicamentos à base de plantas estão estabelecidos nas chamadas «Soft Laws». O termo «Soft laws» aplica-se às medidas da União Europeia, tais como as guias científicas e não têm força legal dentro da estrutura da legislação farmacêutica. No entanto, contribuem na prática para a harmonização demonstrando como os Estados-Membros e a EMA interpretam e aplicam os Regulamentos de qualidade estabelecidos nas «Hard Laws», isto é, as Diretivas e Regulamentos. Contudo, uma vez que as guias são consideradas uma posição comunitária harmonizada, um afastamento destas requer uma justificação apropriada (40).

O Grupo de Projeto de Qualidade (QDG) pertencente ao HMPC fornece orientação relativa à qualidade dos medicamentos à base de plantas. O QDG aconselha cientificamente a EMA em relação aos aspetos de qualidade deste tipo de medicamentos. Cooperar também com o EDQM desenvolvendo guias específicas para os medicamentos à base de plantas(40).

Relativamente às «Hard Laws» a Diretiva de 2003/63/CE refere que para as substâncias à base de plantas têm de ser fornecidas informações tais como nome, morada, responsabilidade de cada fornecedor, incluindo contratos, instalações envolvidas na produção, colheita e testes. Deve ser também fornecida uma descrição adequada da produção e colheita de plantas, incluindo a origem geográfica da planta, cultivo, colheita, secagem e condições de armazenamento. A nomenclatura da substância deve incluir o nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor), quimiótipo, partes da planta, definição da substância e outros nomes (sinónimos mencionados nas outras farmacopeias) (40).

Para as preparações à base de plantas são requeridos os detalhes do processo de produção e os controlos do processo, incluindo a descrição do processamento, solventes e reagentes, estados de purificação e padronização. A nomenclatura da preparação à base de plantas inclui o nome científico binomial da planta, quimiótipo (quando aplicável), partes das plantas, definição da preparação, a conversão da substância a preparação, o solvente de extração e outros nomes (40).

Segundo a Diretiva 2001/81/CE as monografias da Farmacopeia Europeia são juridicamente vinculativas. Estas abrangem os requisitos de qualidade para uma ampla variedade de substâncias, incluindo as substâncias e preparações à base de plantas. Além do mais, esta diretiva decreta que todos estes tipos de medicamentos têm de ser produzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabrico (GMP), sendo estes aplicados tanto para o produto acabado como para as substâncias ativas. Os fabricantes devem utilizar como materiais de partida apenas substâncias ativas que tenham sido produzidas de acordo com as GMP para materiais de partida e distribuídas segundo as Boas Práticas de Distribuição para substâncias ativas (40).

Em relação às «Soft Laws» salientam-se as guias: «Boas Práticas de Agricultura e Colheita (GACP) para materiais de partida que têm origem em plantas» e «especificações: procedimentos de teste, critérios de aceitação para substâncias

A guia da HMPC relativa a «Boas Práticas de Agricultura e Colheita (GACP) para materiais de partida que têm origem em plantas» contém instruções para o pessoal e sua educação; edifícios e instalações; equipamento; documentação; sementes e material de propagação; cultivo (solo e fertilização, irrigação, manutenção de culturas e proteção de plantas); colheita; processamento primário; acondicionamento; armazenagem e distribuição. O pessoal deve ter formação botânica adequada às suas tarefas e conhecimento suficiente em relação às plantas que colhem sabendo diferenciar as espécies a recolher das espécies morfológicamente semelhantes. Todos os processos e procedimentos que possam afetar a qualidade do produto devem ser documentados. A aplicação de substâncias como fertilizantes, pesticidas, herbicidas, fumigantes e promotores de crescimento deve ser registada bem como a localização geográfica da área de cultivo e o período de cultivo e de colheita. Todos os acordos entre o produtor e o comprador devem estar na forma escrita. Deve ficar documentado que o cultivo, colheita e produção foram realizados segundo estes requisitos. A informação mínima incluída nesta documentação deve cobrir a localização geográfica, país de origem e responsável pela produção. Os resultados das auditorias devem estar num relatório de auditoria que deve ser guardado pelo menos durante dez anos (41).

A guia desenvolvida pelo HMPC sobre «especificações: procedimentos de teste, critérios de aceitação para substâncias à base de plantas, preparações à base de plantas e medicamentos à base de plantas» refere que a qualidade das substâncias, preparações e produtos à base de plantas é determinada pela qualidade dos materiais

de partida, controlos em processo, controlo das GMP, validação dos processos e especificações aplicados ao longo do desenvolvimento e produção. As especificações são definidas como uma lista de testes, referências a procedimentos analíticos ou biológicos e critérios de aceitação apropriados que podem ser limites numéricos, intervalos ou outros critérios para os testes descritos (42).

Estas especificações estabelecem um conjunto de critérios para que as substâncias ou preparações à base de plantas ou os produtos à base de plantas devam estar em conformidade legal de modo a serem aceites para o uso destinado, assim as especificações são padrões de qualidade juridicamente vinculativos (42).

Alguns testes e critérios de aceitação são aplicados de uma forma geral, a todas as substâncias à base de plantas. É necessário existir uma declaração qualitativa da origem botânica, da parte da planta usada, origem geográfica e as condições nas quais a substância é obtida. Os testes de identificação devem permitir distinguir a substância de espécies semelhantes ou potenciais adulterantes, que sejam prováveis estarem presentes. Estes testes podem ser específicos para as substâncias à base de plantas e normalmente são uma combinação de procedimentos cromatográficos, reações químicas, caracterização macroscópica e microscópica. Assim, são requeridos os seguintes testes: matéria estranha, cinza total, cinza insolúvel em ácido clorídrico, matéria extratível, tamanho das partículas e conteúdo em água. São também requeridos testes relacionados com os contaminantes: impurezas inorgânicas; metais pesados; limites microbianos; micotoxinas (aflotoxinas, ocratoxina A); pesticidas; agentes fumigantes e radioatividade. Quando existentes os critérios de aceitação da Farmacopeia Europeia são aplicáveis (42).

Quanto às preparações à base de plantas é preciso definir a preparação através de uma declaração da origem botânica, conversão da substância à base de plantas a preparação genuína e tipo de preparação. O testes de identificação podem ser uma combinação de testes cromatográficos (por exemplo: HPLC e densimetria TLC ) ou uma combinação de testes num único procedimento (tal como HPLC/MS, GC/MS ou HPLC/UV detetor de matriz de díodos). São necessários realizar testes relacionados com impurezas como os resíduos de solvente, impurezas inorgânicas e metais, limites microbianos, micotoxinas (aflotoxinas e ocratoxina A), pesticidas e agentes fumigantes (42).

Em relação ao produto acabado é necessário fazer uma descrição qualitativa do aspeto do medicamento (tamanho, forma e cor). Os critérios de aceitação devem incluir qual é a aparência final aceitável do medicamento. Os testes de identificação também podem ser uma combinação de testes cromatográficos ou uma combinação de testes num único procedimento. Devem ser determinados os limites microbianos. Se as impurezas que surgem das substâncias e preparações à base de plantas tais como pesticidas, resíduos de fumigantes e metais tóxicos forem controladas nos testes realizados às substâncias e preparações não há necessidade em realizar testes para o produto final. Além disso, se os resíduos de solvente que surgem do processo de produção da substância à base de plantas tiverem sido apropriadamente controlados anteriormente não é preciso fazer testes ao produto final. Nos casos em que os produtos de degradação da substância ou preparação à base de plantas são evidentes, estes devem ser monitorizados no medicamento (42).

Além dos testes universais referidos anteriormente existem testes específicos que se aplicam apenas a algumas substâncias, preparações e medicamentos à base de plantas em algumas circunstâncias e que estão também contidos na guia supracitada (42).

## **4.2 Suplementos Alimentares à base de plantas**

### **4.2.1 Rotulagem, apresentação e publicidade**

De acordo com a Diretiva 2002/46/CE e subseqüentes alterações, a rotulagem dos suplementos alimentares deve conter: as categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência à natureza desses nutrientes ou substâncias; a toma diária recomendada do produto; um aviso para que não seja ultrapassada a dose diária recomendada; a indicação de que os suplementos alimentares não devem ser usados como substitutos de um regime alimentar variado e uma advertência de que os produtos devem ser mantidos fora do alcance das crianças. A rotulagem, apresentação e publicidade devem incluir com destaque suficiente a referência: «suplemento alimentar», de modo a identificar inequivocamente o produto. Assim, a rotulagem, apresentação e publicidade não podem atribuir aos suplementos alimentares propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades. É proibido que mencionem direta ou indiretamente que uma alimentação variada e equilibrada não é uma fonte suficiente de nutrientes em geral. Antes da colocação do produto no mercado, o fabricante deve enviar um modelo do rótulo usado para o produto à autoridade competente (em Portugal a DGAV) (11).

#### **4.2.2 Notificação às autoridades competentes**

Em Portugal, tal como referido anteriormente a autoridade competente é o DGAV e a fiscalização do cumprimento das normas é feita pela ASAE. O Decreto-Lei nº 118/2015 descreve o processo de notificação para os suplementos alimentares. A notificação é realizada por via eletrónica e deve-se usar o modelo de notificação que se encontra no site da autoridade competente, acessível através do Portal do Cidadão e do Portal da Empresa e deve ser seguido o procedimento descrito. Deve ser apresentada toda a documentação mencionada no procedimento, incluindo o modelo do rótulo do suplemento alimentar. Se esta documentação estiver em conformidade com o procedimento de notificação, a notificação é aceite, havendo depois uma apreciação. Se no prazo máximo de 60 dias a contar da receção da notificação o DGAV não informar o notificante da sua decisão, pressupõe-se que a decisão é favorável. No entanto, se a notificação for omissa ou forem necessárias informações complementares, é pedido ao notificante para, no prazo de 15 dias, juntar os documentos ou prestar as informações necessárias. Caso ocorra alguma alteração à composição, fabrico, distribuição, colocação no mercado, ou rotulagem de um suplemento, esta deve ser comunicada num prazo máximo de dez dias úteis após a sua ocorrência ao DGAV(4).

Em algumas situações, Diretor Geral de Alimentação e Veterinária pode requisitar aos notificantes a apresentação de estudos de qualidade e segurança dos suplementos efetuados por entidades com reconhecida competência técnica nestas áreas. Estas entidades não podem ter quaisquer interesses, diretos ou indiretos e são escolhidas de entre as que constam numa lista publicada no site do DGAV. Se for este o caso, o prazo de 60 dias a contar da receção da notificação fica suspenso até à receção destes estudos ou pareceres pelo DGAV e o notificante toma conhecimento desta suspensão (4).



### 4.2.3 Qualidade

A qualidade das plantas usadas nos suplementos e a do produto final é decisiva para a avaliação do risco da segurança (43).

Os elementos seguintes são exemplo dos que podem afetar a segurança dos suplementos alimentares à base de plantas: presença de compostos tóxicos, psicotrópicos ou aditivos; variantes genéticas entre as espécies de plantas; diferenças nas condições de produção e processamento; identificação errada da planta utilizada; adulteração com outras plantas; contaminação ambiental com metais pesados, pesticidas e resíduos de herbicidas; contaminação biológica com microrganismos e micotoxinas e adição de substâncias ilegais (43).

A natureza da planta (espécies e parte da planta que é usada), as condições de crescimento da planta (aderência às boas práticas de agricultura e limitação do uso de pesticidas), condições de armazenamento (humidade e temperatura), a sua preparação e as condições de uso (tempo de utilização e periodicidade de uso), têm impacto na segurança dos suplementos à base de plantas. Outros fatores a ter em conta são a parte da planta usada para a preparação (raízes, folhas, flores e frutos), os detalhes do procedimento de extração (destilação, solventes lipofílicos e tempo de duração do processo de extração) e o tipo de produto final (comprimidos, cápsulas, pastilhas ou líquidos). O conteúdo e a natureza dos componentes que constituem os suplementos à base de plantas podem ser muito diferentes se estes fatores forem alterados (43).

As plantas a serem usadas na constituição dos suplementos alimentares devem ser cultivadas e colhidas respeitando as Boas Práticas de Agricultura e as Boas Práticas de Colheita. Devem ser tidas em conta as guidelines da OMS sobre Boas práticas de Agricultura e Colheita (43).

A legislação europeia sobre suplementos alimentares refere que a a qualidade dos suplementos deve ser assegurada de acordo com as normas da Farmacopeia Europeia (6).

A planta utilizada deve ser corretamente identificada: nome científico (família da planta, género, espécie e se relevante, variedade e quimiótipo); nome comum; parte da planta utilizada e origem geográfica. Cada lote de plantas usado na produção deve ser identificado usando a examinação taxonómica (macroscópica e ou microscópica), testes químicos e bioquímicos (43).

A classificação dos Suplementos Alimentares à base de plantas como alimentos implica automaticamente que a sua produção tenha de ser realizada de acordo com os Regulamentos de Higiene que se encontram no Regulamento (CE) nº 852/2004 (6).

Os contaminantes mais importantes das matérias primas à base de plantas são os pesticidas, os metais pesados, as micotoxinas, os microorganismos, os hidrocarbonetos poliaromáticos (PAH) e as dioxinas. O Regulamento (CE) nº 396/2005 descreve o modo como são definidos e controlados os níveis máximos de pesticidas nos alimentos. Os metais pesados encontrados nas matérias primas à base de plantas incluem o Chumbo (Pb), o Cádmio (Cd) e o Arsénico (As) estando o níveis máximos destes metais definidos no Regulamento (CE) nº 629/2008. Nos suplementos alimentares à base de plantas as micotoxinas mais comuns são as aflotoxinas. A Farmacopeia Europeia fornece métodos validados para as aflotoxinas B1, B2, G1 e G2 e para a ocratoxina A, que são vastamente usados na Indústria. É responsabilidade da empresa que comercializa os suplementos realizar testes às matérias-primas à base de plantas para verificar a existência de micotoxinas e se estas estiverem presentes é da competência da mesma empresa determinar se os níveis detetados representam um risco para a saúde dos consumidores. Quanto aos microorganismos presentes nos suplementos à base de plantas não existem limites legais estabelecidos, podendo ser usados os métodos da Farmacopeia Europeia. Os níveis permitidos de Hidrocarbonetos Poliaromáticos (PAH) estão definidos no Regulamento (CE) nº 1881/2006. Atualmente não há evidência de que os níveis de Dioxinas sejam matéria de preocupação para os suplementos alimentares à base de plantas mas os níveis máximos de Dioxinas estão também descritos no Regulamento (CE) nº 1881/2006 (43).

#### **4.2.4 Avaliação da segurança**

Como mencionado anteriormente, o uso de plantas em suplementos é regulado pelo Regulamento Geral sobre Legislação alimentar (Regulamento CE 178/2002) que atribui a responsabilidade primária pela segurança dos produtos colocados no mercado aos operadores comerciais. Contudo, este Regulamento não fornece qualquer orientação sobre o modo de efetuar a avaliação da segurança dos produtos. Tem ocorrido uma expansão do volume do mercado e da variedade de produtos. Apesar de alguns destes produtos terem uma longa história de uso na Europa, existem preocupações acerca da sua segurança e qualidade, tais como o risco de contaminação química ou microbiológica e é preciso assegurar que as concentrações dos componentes estão dentro dos limites seguros. Assim, há a necessidade de melhorar a caracterização das plantas usadas como componentes dos suplementos e de harmonizar as abordagens de avaliação de risco e informações transmitidas aos consumidores (44).

Tal como referido na Introdução, é da competência da EFSA a avaliação do risco de suplementos alimentares à base de plantas. Em 2004, os membros do fórum consultivo da EFSA sublinharam a necessidade de orientações científicas para avaliar a segurança dos suplementos à base de plantas. Em 2008, foi estabelecido o Grupo de trabalho de Cooperação Científica da EFSA, que é composto por peritos identificados pelos membros do Fórum Consultivo e do Comité Científico da EFSA. A função deste Grupo de Trabalho é desenvolver o Compêndio de plantas que alegadamente contêm substâncias preocupantes: tóxicas, aditivas, psicotrópicas entre outras (44). O Compêndio integra as seguintes informações: a denominação botânica (binomial) da planta (género, espécie e em alguns casos variedade ou subespécie quando relevante), com os sinónimos usados; as partes da planta e substância de possível preocupação toxicológica; informação específica adicional relevante para a avaliação de risco (por exemplo, adulterações); referências, quer para a lista internacional/nacional existente de plantas que foram usadas para preencher o compêndio, ou para a literatura publicada quando as informações específicas foram agregadas (45).

Este Compêndio tem como objetivo assinalar as plantas, partes de plantas ou substâncias de possível preocupação para a saúde humana que estão presentes naturalmente nas plantas que se encontram na lista e por isso, requerem especial atenção enquanto se avalia a segurança do suplemento que contém estas plantas. Este

documento é periodicamente atualizado pela EFSA. É de salientar que o Compêndio não têm estatuto legal, sendo apenas usado para fornecer orientação acerca da avaliação da segurança dos componentes à base de plantas (45).

O Comité científico da EFSA propõe uma estrutura conceptual para a avaliação da segurança dos suplementos à base de plantas. Assim, aquando da avaliação dos dados existentes relacionados com as plantas ou preparações à base de plantas, se estas estiverem incluídas no Compêndio é porque existem preocupações de segurança. Mas existem plantas ou suas preparações que podem beneficiar de uma «presunção de segurança», não havendo necessidade de efetuar mais testes. Esta situação acontece quando os dados disponíveis permitem concluir que a exposição a níveis conhecidos de determinada planta tem ocorrido em grandes grupos populacionais sem efeitos adversos reportados (isto implica que os níveis usados e também os quimiótipos das plantas e a composição química sejam os mesmos que os usados historicamente). No entanto, para as plantas e suas preparações a que não é possível atribuir uma «presunção de segurança» estas têm de ser sujeitas a uma avaliação mais pormenorizada baseada em dados adicionais e realização de mais testes. Após esta avaliação, conclui-se se existem ou não preocupações de segurança quanto aquelas plantas ou suas preparações. Para suplementos alimentares que contém misturas complexas de várias plantas, o sistema de avaliação acima descrito pode ser realizado para cada substância individual que esteja presente, havendo a limitação desta abordagem não permitir avaliar os efeitos antagonistas ou sinérgicos. Este conjunto de ferramentas permite a avaliação de plantas e preparações destina-se tanto a avaliadores de risco como a fabricantes de suplementos que são responsáveis por garantir que os produtos que colocam no mercado são seguros (44).

Aos suplementos à base de plantas aplica-se a legislação de fortificação alimentar, que está no Regulamento (CE) 1925/2006 e contém um procedimento para situações em que surgem problemas de segurança com componentes de alimentos (6).

## 5. Discussão

Os produtos de saúde à base de plantas podem ser comprados entre outros em farmácias, parafarmácias, ervanárias, supermercados, lojas de alimentação saudável ou através da internet. Com a exceção das farmácias e parafarmácias, nestes locais não há a exigência de permanência de um profissional de saúde treinado disponível para prestar aconselhamento sobre estes produtos de saúde. Assim, em muitos casos os produtos de saúde à base de plantas são vendidos sem o envolvimento de um profissional de saúde. Por vezes, nestes locais o público não procura aconselhamento antes de comprar e usar estes produtos. Os produtos de saúde à base de plantas devem ser usados com precaução particularmente em idosos, crianças, grávidas e mulheres a amamentar. O uso deste tipo de produtos de saúde por pacientes que estão a tomar simultaneamente outros medicamentos pode ser preocupante devido à potencial ocorrência de interações entre medicamentos e plantas. Por exemplo, podem ocorrer importantes interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre o Hipericão (*Hypericum perforatum*) e alguns medicamentos. Geralmente, as informações relativas a interações entre os produtos de saúde à base de plantas e os medicamentos são limitadas apesar de terem já sido identificadas (2,13).

Este facto realça a necessidade dos profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos possuírem conhecimentos adequados relativamente a estes produtos e da necessidade de existência de uma regulamentação eficaz de modo a proteger a saúde dos consumidores e garantir a eficácia dos produtos de saúde à base de plantas (2).

Existem casos em que um produto pode ser colocado no mercado ao abrigo de uma legislação diferente (medicamentos ou suplementos alimentares), não sendo claro qual a legislação em que devem ser enquadrados. A legislação dos suplementos alimentares não proíbe que substâncias que possuam atividade farmacológica sejam incorporadas como constituintes de suplementos. Isto significa que podem existir no mercado produtos que contêm a mesma substância mas são produzidos e comercializados de acordo com requisitos distintos (legislação de medicamentos ou de suplementos alimentares). Este facto constitui uma preocupação para as empresas, Estados-Membros e Comissão Europeia uma vez que podem originar interpretações da legislação diferentes e assim constituir um risco para a saúde pública (46).

Assim, existem produtos de saúde à base de plantas com diferentes classificações mesmo entre países da UE. A situação seguinte é elucidativa dessa situação: a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) é comercializada na Bélgica como suplemento alimentar possuindo propriedades estabilizantes do humor, sem a menção de efeitos adversos. A mesma planta é comercializada pela mesma empresa em Espanha como medicamento mencionando os efeitos indesejáveis (5).

A legislação do setor alimentar na qual se enquadram os suplementos alimentares à base de plantas não é regulada de forma tão rigorosa como a legislação dos medicamentos à base de plantas. Deste modo, se alguns produtos de saúde à base de plantas não forem adequados para o registo de utilização tradicional podem não desaparecer do mercado, sendo comercializados dentro da estrutura da legislação alimentar como suplementos alimentares ou então como cosméticos ou dispositivos médicos. Embora a regulação dos medicamentos à base de plantas na maioria dos casos implique maiores encargos para as empresas candidatas, estando ligados a custos monetários mais elevados são a opção mais segura para os consumidores. Isto acontece porque os medicamentos à base de plantas só são colocados no mercado após a qualidade, eficácia e segurança terem sido avaliadas de acordo com o disposto na legislação, possuindo uma rotulagem adequada informativa para os pacientes e os profissionais de saúde (1,47).

Existem algumas preocupações relativamente à qualidade e segurança das plantas e preparações à base de plantas usadas na constituição dos suplementos alimentares. A contaminação (química e microbiológica) é um problema documentado e tem estado associada por exemplo a plantas provenientes da Ásia. Com o aumento do volume de vendas na União Europeia de produtos obtidos por fornecedores da Ásia surge a necessidade de uma verificação mais frequente e rigorosa do controlo de qualidade efetuado a estes produtos. Existem também potenciais problemas associados à estabilidade dos suplementos (12).

Constata-se que mesmo nos medicamentos à base de plantas ainda existe alguma falta de harmonização entre estados membros pois existem situações em que um medicamento tem uma autorização de uso tradicional num estado membro e uma autorização de uso bem estabelecido noutra estado membro (33).

A Diretiva de 2004/24/CE introduziu o Registo de utilização tradicional, que é um processo exigente envolvendo custos monetários. Desde a entrada em vigor desta Diretiva houve uma diminuição do número de medicamentos de uso tradicional autorizados em Espanha, que passaram a ser comercializados como suplementos alimentares enquadrando-se na legislação alimentar, que é menos exigente. Assim, por exemplo em Espanha esta Diretiva não teve os benefícios que eram esperados para a saúde pública, sendo estes suplementos vendidos através da internet com anúncios de saúde ilegais. Pelo contrário, na Alemanha esta diretiva provocou um aumento de medicamentos tradicionais à base de plantas autorizados e comercializados (48).

Em muitos países da UE os medicamentos à base de plantas de uso tradicional não são comparticipados nem reembolsados pelo Estado nem pelos sistemas privados de saúde. Para a indústria isto resulta em menos estimulação de investimento e consequentemente menos inovação e pesquisa (clínica e não clínica). A investigação nesta área pela indústria, universidades e instituições de investigação deve ser promovida (49).

O processo de registo de uso tradicional possui uma elevado grau de simplificação e acessibilidade quando estão disponíveis monografias ou listas comunitárias (47).

Por vezes, os Estados-Membros questionam o valor das monografias ou adicionam restrições (quanto aos limites de idade ou indicações). O número de Listas comunitárias desenvolvidas é baixo devido aos dados de genotoxicidade que estão incompletos para algumas plantas. Como as Listas comunitárias são juridicamente vinculativas têm de conter informação exaustiva antes de serem finalizadas (10).

De modo a atingir uma melhor harmonização dos medicamentos à base de plantas de uso tradicional e para que o Registo de uso tradicional seja mais simplificado e acessível é necessário tomar algumas medidas. Assim, as monografias devem ser aceites pelas autoridades nacionais competentes. As listas comunitárias devem ser desenvolvidas e adotadas durante um período de tempo mais curto pois estas são o melhor instrumento para atingir a harmonização e tornar o Registo de Uso tradicional mais atrativo. Mesmo que os dados de genotoxicidade estejam incompletos é preferível que as listas comunitárias sejam finalizadas para evitar que a mesma planta se encontre no mercado noutras categorias de produtos sem qualquer vigilância. É de

salientar que devem existir peritos dedicados à avaliação dos medicamentos à base de plantas em número suficiente e especializados em farmacognosia (10,47).



## 6. Conclusões

Os farmacêuticos e outros profissionais de saúde devem possuir um conhecimento adequado relativo aos medicamentos e suplementos alimentares à base de plantas de modo a saber aconselhar os consumidores sobre o uso apropriado, seguro e eficaz destes produtos (2).

A legislação atual da União Europeia em medicamentos à base de plantas é o resultado do desenvolvimento dos últimos 40 anos ,isto é, desde que a primeira Diretiva da Comunidade Económica Europeia foi introduzida em 1965 (50). A criação desta legislação trouxe inúmeras vantagens em termos de saúde pública pois os produtos que recebem um registo de uso tradicional ou uma autorização de comercialização de uso clínico bem estabelecido têm a sua a qualidade controlada e a segurança avaliada, sendo abrangidos pelo estatuto do medicamento (33).

Tem-se verificado que alguns dos produtos de saúde à base de plantas que não possuem os requisitos necessários para o registo de uso tradicional, são introduzidos no mercado como suplementos alimentares. A legislação relativa aos suplementos alimentares é regulada de forma mais permissiva que a legislação dos medicamentos à base de plantas (1,47). Ao contrário do que se verifica para os medicamentos à base de plantas, os fabricantes de suplementos alimentares não necessitam obrigatoriamente de apresentar estudos de qualidade e segurança, sendo estes apenas realizados quando requisitados pelas autoridades competentes (em Portugal, o DGAV) (4). Conclui-se que embora a legislação dos medicamentos à base de plantas implique maiores encargos e custos financeiros para as empresas, tem um papel crucial na proteção da saúde dos consumidores (47). De forma a salvaguardar a saúde dos consumidores a legislação referente aos suplementos alimentares deveria ser controlada de forma mais rigorosa. É de salientar que deveria ser estabelecida uma fronteira com os limites bem definidos entre medicamentos e suplementos à base de plantas (50).

Em suma, é bastante difícil que se consiga atingir cem por cento de harmonização ao nível da legislação europeia de medicamentos à base de plantas, mas a Comissão Europeia, a EMA e as autoridades nacionais competentes devem desenvolver estratégias para que exista a curto prazo, maior homogeneidade entre os Estados-Membros (25)

## 7. Referências Bibliográficas

1. Chinou Ioanna, Werner K. Regulation of medicinal plants for public health - European community monographs on herbal substances. *Planta Med.* 2012;78(12):1311–6.
2. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. Part A Fundamentals of Pharmacognosy 1. In: *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. Second. Elsevier Ltd; 2004. p. 1–22.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº20/2013, de 14 de fevereiro. Lisboa: Diário da República nº 32/2013, I Série; 2013 p. 4389–94.
4. Ministério da Agricultura e do Mar. Decreto-Lei nº 118/2015, de 23 de junho. Lisboa: Diário da República nº 120/2015, I Série; 2015 p. 4–9.
5. Lapenna S, Gemen R, Wollgast J, Worth A, Maragkoudakis P, Caldeira S. Assessing Herbal Products with Health Claims. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(13):1918–28.
6. Silano V, Coppens P, Larrañaga-Guetaria A, Minghetti P, Roth-Ehrang R. Regulations applicable to plant food supplements and related products in the European Union. *Food Funct.* 2011;2(12):710.
7. Infarmed. Cosméticos [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
8. Infarmed. Perguntas frequentes [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/dm>
9. Biagi M, Pecorari R, Appendino G, Miraldi E, Magnano AR, Governa P, et al. Herbal products in Italy: The thin line between Phytotherapy, nutrition and Parapharmaceuticals; a normative overview of the fastest growing market in Europe. *Pharmaceuticals.* 2016;9(4):1–10.
10. Craz H, Anquez-Traxler C. TradReg 2013: Regulation of herbal and traditional medicinal products - European and global strategies - International symposium. *J Ethnopharmacol.* 2014;158(PB):495–7.
11. Ministério da Agricultura. Decreto-Lei nº136/2003, de 28 de Junho. Lisboa:

- Diário da República nº 147/2003, I Série; 2003 p. 3724–8.
12. EFSA Scientific Committee. Discussion Paper on “Botanicals and Botanical Preparations widely used as food supplements and related products: Coherent and Comprehensive Risk Assessment and Consumer Information Approaches.” Brussels: EFSA Journal; 2004. p. 1–6.
  13. Vargas-Murga L, Garcia-Alvarez A, Roman-Viñas B, Ngo J, Ribas-Barba L, van den Berg SJPL, et al. Plant food supplement (PFS) market structure in EC Member States, methods and techniques for the assessment of individual PFS intake. *Food Funct.* 2011;2(12):731.
  14. União Europeia. Parlamento Europeu [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: [https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-parliament\\_pt](https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-parliament_pt)
  15. União Europeia. Comissão Europeia [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: [https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-commission\\_pt#overview](https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-commission_pt#overview)
  16. União Europeia. Diretivas da União Europeia [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=uriserv%3A114527>
  17. Comissão Europeia. Saúde Pública [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: [https://ec.europa.eu/info/topics/public-health\\_pt](https://ec.europa.eu/info/topics/public-health_pt)
  18. Comissão Europeia. Segurança dos Alimentos [Internet]. [cited 2017 Oct 30]. Available from: [https://ec.europa.eu/info/topics/food-safety\\_pt](https://ec.europa.eu/info/topics/food-safety_pt)
  19. EMA. About us [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000426.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=)
  20. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000264.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp)
  21. EMA. What we do [Internet]. [cited 2017 Oct 8]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general)

- \_content\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42
22. EFSA. About EFSA [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/aboutefsa>
  23. Infarmed. Apresentação [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
  24. Lancet T. Strengthening the regulation of herbal medicines in Europe. *Lancet*. 2011;377(9776):1466.
  25. Peschel W. The use of community herbal monographs to facilitate registrations and authorisations of herbal medicinal products in the European Union 2004-2012. *J Ethnopharmacol*. 2014;158(PART B):471–86.
  26. Parlamento Europeu. Regulamento (CE) N.º 178/2002, de 28 de Janeiro. *Jornal Oficial das União Europeia* 2002 p. 1–25.
  27. PubMed.gov [Internet]. [cited 2017 Jun 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
  28. EMA. EMA [Internet]. [cited 2017 Jun 1]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
  29. EFSA. EFSA [Internet]. [cited 2017 Aug 1]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/>
  30. Diário da República Eletrónico [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: <https://dre.pt/>
  31. Parlamento Europeu. Diretiva 2004/24/CE, de 31 de Março. *Jornal Oficial da União Europeia*; 2004 p. 10–21.
  32. Serafini M, Stanzione A, Foddai S, Anton R, Delmulle L. The European Role on Traditional Herbal Medicinal Products and Traditional Plant Food Supplements. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(October):S93–4.
  33. Claeson P. Requirements on efficacy of herbal medicinal products. *J Ethnopharmacol*. 2014;158(PART B):463–6.
  34. EMA. European Union monographs and list entries [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/genera>

- l\_content\_001132.jsp&mid=WC0b01ac0580033809
35. EMA. Procedures for monograph and list entry establishment [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001149.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001149.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9d)
  36. Martins JC. Medicamentos à base de Plantas: contributo para o aproveitamento dos recursos naturais nacionais. *Rev Port Farmacoter.* 2013;5(22):38.
  37. European Medicines Agency. Timelines for the establishment of a European Union herbal monograph and / or a European Union list entry [Internet]. London; 2014. p. 2–4. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001149.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001149.jsp)
  38. Qu L, Zou W, Zhou Z, Zhang T, Greef J, Wang M. Non-European traditional herbal medicines in Europe: A community herbal monograph perspective. *J Ethnopharmacol.* 2014;156:107–14.
  39. European Medicines Agency. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations [Internet]. London; 2006. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000830.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000830.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b)
  40. Kroes BH. The legal framework governing the quality of (traditional) herbal medicinal products in the European Union. *J Ethnopharmacol.* 2014;(PART B):449–53.
  41. European Medicines Agency/ Herbal Medicinal Products Committee. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin [Internet]. Emea. London; 2006. p. 1–11. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000727.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000727.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b)
  42. European Medicines Agency. Guideline on specifications : test procedures and

- acceptance criteria for herbal substances , herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [Internet]. London; 2011. p. 1–25. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000725.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000725.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b)
43. Sanzini E, Badea M, Santos A Dos, Restani P, Sievers H. Quality control of plant food supplements. *Food Funct.* 2011;2(12):740.
  44. EFSA Scientific Committee. Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA J.* 2009;7(9):1–19.
  45. EFSA. Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA J* [Internet]. 2012;10(5):2663. Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2012.2663>
  46. INFARMED. Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. *República Port.* 2016;1–10.
  47. Quintus C, Schweim HG. European regulation of herbal medicinal products on the border area to the food sector. *Phytomedicine.* 2012;19(3–4):378–81.
  48. Tejedor-García N, García-Pastor C, Navalmoral-Arenas E, Blas-Espada J, Madrigal-Martínez A, de Lucio-Cazana FJ. The effect of the European traditional use directive on the register of herbal medicinal products in Spain. *Gac Sanit.* 2015;29(3):221–3.
  49. Wiesner J, Knöss W. Future visions for traditional and herbal medicinal Products - A global practice for evaluation and regulation? *J Ethnopharmacol.* 2014;(PART B):516–8.
  50. Koski SM, Laitinen-Parkkonen P, Airaksinen M. Evolution of European Union legislation of herbal medicinal products and its transposition to national legislation in 1965-2007: Case Finland. *Int J Health Plann Manage.* 2015;30(3):260–75.

