



Universidade de Brasília – UnB
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Farmácia

Gislane dos Santos Ribeiro

**Avaliação da qualidade do fitoterápico garra do diabo
(*Harpagophytum procumbens* DC) comercializado em Brasília-DF**

BRASÍLIA

2017

Gislane dos Santos Ribeiro

**Avaliação da qualidade do fitoterápico garra do diabo
(*Harpagophytum procumbens* DC) comercializado em Brasília-DF**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de farmacêutico, na
Universidade de Brasília.

**Orientadora: Prof. Dra. Yris Maria
Fonseca-Bazzo**

Coorientadora: Dâmaris Silveira

BRASÍLIA

2017

Gislane dos Santos Ribeiro

**Avaliação da qualidade do fitoterápico garra do diabo
(*Harpagophytum procumbens* DC) comercializado em Brasília-DF**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de farmacêutico, na
Universidade de Brasília.

Aprovado em ____ de _____ de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Dâmaris Silveira

Dra. Paloma Michelle Sales

Ribeiro, Gislane dos Santos

Avaliação da qualidade do fitoterápico garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* DC) comercializado em Brasília-DF/ Gislane dos Santos Ribeiro; Orientado pela Prof. Dra. Yris Maria Fonseca-Bazzo – Brasília: Universidade de Brasília, 2017. 58 f.

Trabalho de Conclusão de Curso

dos Santos Ribeiro, Gislane
dD724a Avaliação da qualidade do fitoterápico garra do
diabo (*Harpagophytum procumbens* DC) comercializado
em Brasília-DF / Gislane dos Santos Ribeiro;
orientador Yris Maria Fonseca-Bazzo. -- Brasília,
2017.
58 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade
de Brasília, 2017.

1. Controle da qualidade. 2. Fitoterápicos. 3.
Harpagophytum procumbens DC. 4. Garra do diabo. I.
Fonseca-Bazzo, Yris Maria, orient. II. Título.

Este trabalho faz parte do projeto: Avaliação da qualidade e interações de medicamentos fitoterápicos de interesse para o SUS, financiado pela FAP-DF, por meio do edital nº 03/2014, processo FAP/DF nº 193.000.860/2014. Coordenadora do projeto: Prof. Dra. Yris Maria Fonseca-Bazzo, da Universidade de Brasília, campus Darcy Ribeiro.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutica, na
Universidade de Brasília.

BRASÍLIA

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder a vida e a oportunidade de aprender todos os dias através dos desafios impostos.

Aos meus pais e familiares tanto de sangue quanto de coração pelo amor, confiança, apoio e incentivo que me dedicam todos os dias, sem vocês não teria chegado até aqui.

Ao meu amigo e namorado, Gustavo, por me incentivar a ser cada dia melhor e me dar forças nos momentos de desânimo.

Aos meus amigos que compartilharam os momentos de alegria e desespero da vida acadêmica, principalmente a Andressa e Nélio e aos amigos Yuri, Hélia Victória e Samanta por torcerem por mim.

À professora Yris Maria Fonseca-Bazzo pela orientação, paciência e todo o conhecimento transmitido.

À professora Dâmaris Silveira por todo o conhecimento e pela orientação na reta final deste trabalho.

A todos que me ajudaram do Laboratório de Produtos Naturais e de Controle da qualidade de medicamentos, em especial, à Amanda, Patrícia e Júlia. Muito obrigada pela paciência e disponibilidade em ajudar.

À CAPES, FAP/DF, Ministério da Saúde e CNPq pelo apoio financeiro.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas químicas dos compostos isolados do <i>H. procumbens</i>	22
Figura 2 - Amostras das três marcas para análise organoléptica.....	38
Figura 3 - Peso dos comprimidos da marca A e limites de variação.....	39
Figura 4 - Peso dos comprimidos da marca B e limites de variação.....	40
Figura 5 - Peso dos comprimidos da marca C e limites de variação.....	40
Figura 6 - Perfil cromatográfico das amostras de <i>Harpagophytum procumbens</i> DC por cromatografia em camada delgada.....	43
Figura 7 - Perfil cromatográfico e espectro da marca A de <i>Harpagophytum procumbens</i> DC.....	44
Figura 8 - Perfil cromatográfico e espectro da marca B de <i>Harpagohytum procumbens</i> DC.....	44
Figura 9 - Perfil cromatográfico e espectro da marca C de <i>Harpagophytum procumbens</i> DC.....	45
Figura 10 - Perfil cromatográfico do padrão de harpagosídeo e seu espectro obtido por CLAE.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de avaliação da determinação do peso de comprimidos revestidos.....	29
Tabela 2 – Gradiente de eluição do método por CLAE.....	31
Tabela 3 – Medicamentos fitoterápicos da garra do diabo de três marcas diferentes obtidas em Brasília-DF	32
Tabela 4 - Vigência dos registros das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	33
Tabela 5 - Análise dos rótulos das embalagens secundárias das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	33
Tabela 6 - Análise dos rótulos das embalagens primárias das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	34
Tabela 7 - Análise das bulas das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	35
Tabela 8 - Características organolépticas dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	38
Tabela 9 - Peso médio dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	39
Tabela 10 – Dureza dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	41
Tabela 11 - Tempo de desintegração dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo.....	42
Tabela 12 - Tempo de retenção, área e similaridade do marcador harpagosídeo nas marcas de <i>Harpagophytum procumbens</i> DC.....	46
Tabela 13 - Teor de harpagosídeo declarado no rótulo/bula e o determinado experimentalmente.....	46
Tabela 14 - Dose diária determinada a partir da relação da bula com teor determinado experimentalmente.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Conclusão quanto aos resultados da avaliação da qualidade das três marcas do fitoterápico garra do diabo comercializados em Brasília-DF.....	50
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE	Anti-Inflamatório não Esteroidal
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBPFC	Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLAE-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de Arranjo de Diodos
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
CRT	Certificado de Responsabilidade Técnica
CV	Coeficiente de Variação
DF	Distrito Federal
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
EUA	Estados Unidos da América
FB	Farmacopeia Brasileira
FS	Faculdade de Ciências da Saúde
HCl	Ácido Clorídrico
IL-6	Interleucina-6
IL-16	Interleucina-16
IN	Instrução Normativa
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase Indutível
MF	Medicamento Fitoterápico
N	Newton
NaOH	Hidróxido de Sódio
NF-$\kappa$$\beta$	Fator Nuclear κ β
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PTF	Produto Tradicional Fitoterápico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

RE	Resolução Específica
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
r^2	Coefficiente de determinação
Rf	Fator de retenção
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
t_R	Tempo de retenção
UnB	Universidade de Brasília
UV	Ultravioleta

RESUMO

No Brasil, os medicamentos fitoterápicos, assim como os convencionais, devem possuir registro na Anvisa e seguir todas as normas sanitárias, a fim de que seja garantido o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade comprovada. A falta de controle eficiente durante o desenvolvimento, produção e comercialização acarreta desvios de qualidade, que podem gerar problemas de ineficácia terapêutica, nocividade, intoxicações, agravamento de enfermidades e, em casos extremos, a morte dos usuários. O uso de fitoterápicos tem apresentado um crescimento significativo, o que exige normatização adequada para assegurar a qualidade em todas as etapas de produção desses medicamentos. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a qualidade do fitoterápico garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* DC) disponível no mercado farmacêutico de Brasília-DF. Para tal, foram realizados testes preconizados na Farmacopeia Brasileira – 5ª edição (2010) e em monografias presentes em outras farmacopeias oficiais. Foram avaliados rótulos e bulas, características organolépticas, peso médio, desintegração, compostos majoritários e marcadores fitoquímicos. Alguns desvios foram observados na análise de bula, no teste de desintegração e na análise do teor do marcador. Esses desvios são significativos e comprometem a eficácia terapêutica do medicamento fitoterápico.

Palavras-chave: Controle da qualidade; fitoterápicos; *Harpagophytum procumbens* DC; garra do diabo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. FITOTERÁPICOS.....	13
1.2. REGULAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL.....	14
1.3. CONTROLE DA QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS	17
1.4. <i>Harpagophytum procumbens</i> DC.....	19
2. OBJETIVOS	27
2.1. OBJETIVO GERAL.....	27
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3. MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1. OBTENÇÃO DOS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.....	28
3.2. VERIFICAÇÃO DO REGISTRO.....	28
3.3. ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS	28
3.4. MÉTODOS GERAIS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	28
3.4.1. Caracterização organoléptica.....	28
3.4.2. Determinação do peso médio.....	29
3.4.3. Determinação da resistência mecânica de comprimidos	29
3.4.4. Teste de desintegração.....	29
3.4.5. Preparação de amostras e padrão na CCD e CLAE	30
3.5. MÉTODOS ESPECÍFICOS.....	30
3.5.1. Determinação de compostos majoritários.....	30
3.5.2. Identificação e quantificação de marcadores fitoquímicos por CLAE-DAD	31
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5. CONCLUSÃO	50
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

INTRODUÇÃO

1.1. FITOTERÁPICOS

Há muitos anos as plantas não somente suprem as necessidades básicas do ser humano, mas são usadas também no tratamento de enfermidades. Essa terapia com plantas medicinais é baseada em achados empíricos, sendo estudada ao longo dos anos, para avaliar seus potenciais efeitos farmacológicos. Tal terapia tradicional com plantas medicinais é utilizada em grande número de países e deu origem a diversos fármacos importantes, cujo uso persiste até os dias de hoje (GURIB-FAKIM, 2006).

Medicamentos fitoterápicos são aqueles obtidos com emprego único de matérias-primas vegetais cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas (BRASIL, 2010b). Os fitoterápicos, por serem produtos de plantas, são equivocadamente considerados inofensivos, apesar de serem compostos de substâncias com diferentes funções orgânicas. Tais substâncias, após serem ingeridas, são metabolizadas, o que sugere risco, assim como qualquer medicamento (SILVA et al., 2016).

Planta medicinal é a espécie vegetal utilizada para fins terapêuticos (BRASIL, 2014b). Droga vegetal, por sua vez, é definida como partes da planta medicinal (ou ela como um todo) que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica após os processos de coleta/colheita, estabilização e secagem, estando em sua forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. (BRASIL, 2014b)

O consumo de medicamentos fitoterápicos cresce notoriamente em países desenvolvidos e em países em desenvolvimento (TERRA JUNIOR et al., 2015). Dados de 2001 mostraram que, nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 38% dos adultos e 12% das crianças faziam uso de fitoterápicos. Em países em desenvolvimento, o uso é ainda maior. No Brasil, por exemplo, cerca de 85% da população utiliza algum tipo de fitoterápico ou planta medicinal (BRASIL, 2006a; MOURA et al., 2016). O mercado farmacêutico brasileiro, em 2011, gerou um faturamento de aproximadamente \$1,1 bilhão, sendo que, nesse faturamento, 43 milhões de fitomedicamentos foram vendidos (ALVES, 2013).

1.2. REGULAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

No Brasil, o órgão regulador responsável pela normatização, controle e fiscalização de medicamentos e outros produtos e serviços de interesse para a saúde é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Em 1976, com a publicação da Lei nº 6.360 – que regulamenta os fitoterápicos e plantas medicinais no país e promove ações a fim de garantir segurança e acesso aos produtos e serviços de saúde (BRASIL, 1976) , a avaliação de segurança de fitoterápicos e plantas medicinais ocupava papel de destaque.

Os produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, são sujeitos também ao Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, que regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, bem como o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária. Nesse decreto, apresenta-se que as plantas medicinais sob a forma de droga vegetal são dispensadas de registro (BRASIL, 2013).

Atualmente, a norma que regulamenta o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos é a RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. As principais diferenças encontradas entre o medicamento fitoterápico (MF) e o produto tradicional fitoterápico (PTF) estão na comprovação de segurança e eficácia/efetividade (para o MF, a comprovação ocorre por estudos clínicos; para o PTF, ocorre por demonstração de tempo de uso), boas práticas de fabricação (para o MF, segue-se a RDC nº 17/2010; para o PTF, segue-se a RDC nº 13/2013), informação do fitoterápico para o consumidor final (para o MF, deve-se disponibilizá-la na bula; para o PTF, deve-se disponibilizá-la no folheto informativo) e formas de obter a autorização de comercialização junto à Anvisa (para o MF, por registro ou registro simplificado; para o PTF, por registro, registro simplificado ou notificação) (BRASIL, 2014b).

Para o registro de medicamentos fitoterápicos, a empresa responsável por sua produção deve ter autorização de funcionamento e Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) válidos, além de Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT) atualizado (BRASIL, 2014b).

Dentre as exigências do relatório técnico, uma parte da documentação necessária para registro deve apresentar dados da(s) matéria(s)-prima(s) vegetal(is), layout dos rótulos de embalagens e bula, documentação referente a cada local de fabricação, relatório do estudo de estabilidade, relatório de produção, relatório de controle da qualidade, relatório de segurança e eficácia/efetividade, descrição do sistema de farmacovigilância e laudo de controle de qualidade de um lote do produto para cada um dos fornecedores (BRASIL, 2014b).

O relatório de controle da qualidade deve conter ainda o laudo de análise de todas as matérias-primas utilizadas e do produto acabado, bem como o método utilizado, especificação e resultados obtidos, especificações do material de embalagem primária e controle dos excipientes utilizados na produção do fitoterápico (BRASIL, 2014b).

Além disso, devem ser descritas todas as referências farmacopeicas, consultadas, conforme a RDC nº 37 de julho de 2009, a qual trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Quando as referências utilizadas não forem reconhecidas pela Anvisa, deve ser enviada a documentação técnico-científica utilizada para dar embasamento ao método analítico aplicado (BRASIL, 2009d). Esses métodos devem então ser validados de acordo com a RE nº 899, de 29 de maio de 2003, que dispõe o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos (BRASIL, 2003).

Os testes de controle da qualidade, quando terceirizados, devem ser realizados em laboratórios habilitados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou outras empresas fabricantes que tenham Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2004; VEIGA et al., 2005).

Dentre as exigências das RDC nº 48/2004, nº 14/2010 e nº 26/2014 estão a necessidade de controle da qualidade, no qual o laudo de análise do produto acabado deve conter os resultados de todos os testes feitos no controle da qualidade, de acordo com a forma farmacêutica; do perfil cromatográfico com comparação, a fim de verificar a identidade das matérias-primas vegetais; e de análise quantitativa dos marcadores específicos da espécie. É exigida, também, a comprovação de segurança de uso, inclusive com estudos de toxicidade pré-clínica (BRASIL, 2004; BRASIL, 2010a; BRASIL, 2014b; VEIGA et al., 2005).

Complementando a RDC nº 26/2014, a Instrução Normativa nº 02, de 13 de maio de 2014, apresenta a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado (BRASIL, 2014c).

Outra resolução que regulamenta os fitoterápicos é a RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Os artigos de 591 a 607 apresentam as BPF relativas aos fitoterápicos, contendo capítulos que tratam da garantia de qualidade, sanitização e higiene, validação, auto-inspeção, treinamento, higiene pessoal, equipamentos, amostras e padrões de referência, documentação e controle da qualidade (BRASIL, 2010b).

Os medicamentos fitoterápicos devem seguir as normas sanitárias e possuir registro na Anvisa como qualquer outro medicamento convencional (OLIVEIRA et al., 2013). O registro tem validade de cinco anos e, para sua obtenção e renovação, verificam-se os principais aspectos

referentes ao processo produtivo, controle da qualidade, ensaios de segurança e eficácia, dados legais da empresa, além da rotulagem e bula. Além disso, é exigido o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) para as linhas de produção da empresa (CARVALHO et al., 2007).

Para confirmar a veracidade e a confiabilidade das informações fornecidas ao paciente, essas devem estar corretas e de acordo com a literatura científica (SILVA et al., 2016). As bulas e as embalagens, tanto primárias quanto secundárias, são os principais materiais informativos fornecidos aos quais os usuários possuem acesso. Em virtude disso, faz-se necessário também avaliar a qualidade desse material. A legislação que regulamenta bulas é a RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, e a que regulamenta a rotulagem é a RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009.

Visando prever, determinar ou acompanhar o prazo de validade dos medicamentos, a RE nº 01, de 29 de julho de 2005, apresenta um guia para a realização de estudos de estabilidade, uma vez que fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e propriedades físicas e químicas relacionados ao produto podem afetar sua estabilidade (BRASIL, 2005). Além disso, quanto a propaganda, publicidade, informação e outras práticas, há a RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008, que apresenta as regras para divulgação ou promoção comercial de medicamentos (BRASIL, 2008).

O governo brasileiro, a partir das recomendações da OMS, vem implementando os fitoterápicos e plantas medicinais no SUS por meio de políticas públicas de saúde, tais como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, a Política Nacional de Medicamentos, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e a própria Lei Orgânica da Saúde (BRASIL, 2006b; BRASIL, 1998; BRASIL, 2001; BRASIL, 2006a; BRASIL, 1990). Pela Portaria nº 971/2006, ocorreu a aprovação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde, que recomenda às Secretarias de Saúde estaduais e municipais a implantação e programação de ações que integrem a Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos (BRASIL, 2006c).

Além disso, em fevereiro de 2009, o Ministério da Saúde publicou a RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS), que apresenta as plantas de uso medicinal popular cuja eficácia necessita de maiores investigações. Atualmente, a lista possui 71 espécies (BRASIL, 2006a).

Por meio da Portaria nº 533, de 28 de Março de 2012, foi estabelecida a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), ferramenta imprescindível à promoção do uso racional de medicamentos que padroniza os medicamentos indicados para atendimento de doenças e agravos – Trata-se, portanto, da relação de medicamentos a serem disponibilizados e ofertados

aos usuários do SUS (BRASIL, 2012). Desde 2010, o SUS começou a financiar a garra do diabo a partir da publicação da Portaria nº 2.982, de 26 de novembro de 2009, a qual aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Além da garra do diabo, outros onze fitoterápicos (espinheira-santa, guaco, alcachofra, aroeira, cáscara-sagrada, isoflavona de soja, unha de gato, hortelã, babosa, salgueiro e plantago) fazem parte do Elenco de Referência Nacional do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009a; MARMITT et al., 2016).

1.3. CONTROLE DA QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS

O controle da qualidade é um requisito para garantir a oferta de medicamentos eficazes e seguros à população. As características do produto e o cumprimento das normas de boas práticas de fabricação determinam a qualidade de um medicamento (OLIVEIRA et al., 2013). Tal controle, portanto, pode ser definido como o conjunto de operações que visam verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, através de alguma análise ou medição (MENDES, 2000).

Realizar o controle da qualidade é de fundamental importância para assegurar não somente a qualidade, mas a segurança, a eficácia e a credibilidade dos medicamentos. Para alcançarem esses requisitos, as indústrias precisam cumprir as determinações da Anvisa (ROCHA; GALENDE, 2014). A qualidade deve ser alcançada após o controle de matérias-primas, produto acabado, materiais de embalagem, formulação farmacêutica e, por fim, estudos de estabilidade (NETTO et al., 2013).

Grande número de problemas pode comprometer a qualidade dos medicamentos: implantação de processo de fabricação impróprio, falta de cumprimento das BPF, utilização de embalagens inapropriadas ao produto e matéria-prima de baixa qualidade são alguns deles. Além disso, a exposição excessiva à luz, calor e umidade durante manuseio, armazenamento e transporte influencia a qualidade, podendo resultar na alteração das propriedades organolépticas e na formação de precipitados, por exemplo (MARIANO, 2015; ANSEL, 2000).

Alguns dos problemas mais frequentes que acometem os fitoterápicos desde a matéria-prima até o produto acabado, afetando sua qualidade, são erros na identificação botânica, falta de uniformidade na composição química, presença de contaminantes e inadequação na embalagem e bula (OLIVEIRA et al., 2013). A determinação dos critérios de qualidade nas técnicas de plantio e manejo e o conhecimento agrônomo são necessários à obtenção de

matérias-primas vegetais para uso farmacêutico. São, portanto, essenciais em virtude de afetarem sua qualidade (BASSANI et al., 2013).

O controle da qualidade de fitoterápicos tem início com a determinação de métodos analíticos quantitativos e qualitativos para avaliar marcadores – substâncias ou grupos de substâncias, que podem ser ativas quando relacionado à ação farmacológica, ou analíticas, quando não tem relação com a atividade farmacológica - os quais devem estar presentes tanto na matéria-prima quanto nos produtos intermediários do processamento e no produto final (BRASIL, 2014b). Esses métodos analíticos, após escolhidos, devem ser validados (BASSANI et al., 2013).

Além disso, a matéria-prima e o produto acabado sofrem diversas transformações tecnológicas que podem afetar a eficácia e/ou segurança do produto. Por essa razão, é enfatizada a necessidade de controle da qualidade físico-química e microbiológica rigoroso, além de ensaios farmacológicos e toxicológicos *in vitro* e *in vivo* para verificar se ocorrem desvios de qualidade terapêutica (BASSANI et al., 2013).

A identificação química é feita a partir do perfil cromatográfico, sendo requerida para droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado ao se realizar o registro para a identificação da espécie vegetal e sua diferenciação de outras espécies. Isso auxiliará a avaliação da qualidade e identidade de cada lote (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c). Essas técnicas são utilizadas para análise qualitativa e quantitativa dos marcadores no produto acabado, a fim de comprovar que não houve degradação ou interferência dos excipientes (NETTO et al., 2013)

Uma técnica utilizada para identificação química é a cromatografia em camada delgada (CCD). Nessa técnica, o extrato vegetal apresenta um padrão de bandas exclusivo, conhecido como *fingerprint*, que ocorre em razão de os constituintes realizarem migrações diferentes, que ocorrem devido a diversas interações entre duas fases: a fase móvel e a fase estacionária. A CCD é classificada como cromatografia planar, que utiliza a técnica de adsorção líquido-sólido, ou seja, a separação ocorre devido a diferença de afinidade dos constituintes de uma mistura pela fase estacionária. Para a identificação de um componente, é importante realizar uma eluição paralela a padrões na mesma placa, averiguando, assim, uma possível similaridade (NETTO et al., 2013; DEGANI et al., 1998; SHARAPIN, 2000).

A cromatografia líquida de alta resolução (CLAE) é uma técnica amplamente utilizada para análise de produtos à base de plantas. Uma das vantagens dessa técnica é a possibilidade de acoplamento a diferentes detectores (TISTAERT et al., 2011). Além disso, tal técnica possibilita uma análise qualitativa e quantitativa com eficácia, formando um cromatograma com determinado perfil cromatográfico ou *fingerprint*, devido à presença de tempos de retenção e intensidade de

absorção diferentes, caracterizando os constituintes devido as diferentes interações destes com a fase móvel e estacionária (NETTO et al., 2013; SHARAPIN, 2000). Estes constituintes possuem estruturas moleculares e grupos funcionais distintos, que apresentam determinada afinidade com a fase móvel e estacionária, por isso, a velocidade de migração e o desenvolvimento da separação vão ocorrer de forma diferente para cada substância, determinando o perfil cromatográfico (CHUST, 1990).

1.4. *Harpagophytum procumbens* DC

A nomenclatura botânica descrita e aceita é *Harpagophytum procumbens* DC. Essa espécie pertence à família Pedaliaceae, à classe Equisetopsida e ao gênero *Harpagophytum* DC. ex Meisn (TROPICOS, 2016). A família Pedaliaceae possui aproximadamente 17 gêneros e 80 espécies, sendo que, destes, 8 gêneros e 31 espécies são nativos das regiões semi-áridas do sul da África (NAIDOO et al., 2014). A espécie *Harpagophytum procumbens* DC é popularmente conhecida como garra do diabo devido ao aspecto do fruto, que apresenta barbas semelhantes a garras (GRANT et al., 2007). Além disso, o nome *Harpagophytum* vem do grego *Harpago*, significando gancho, o que também caracteriza o nome popular da planta (MILLS; BONE, 2000).

O *H. procumbens* é originário do deserto de Kalahri, Namíbia, Botswana e África do Sul, e é caracterizado como uma planta herbácea perene, ou seja, apresentando um ciclo de vida longo (GRANT et al., 2007; MCGREGOR et al., 2005). Após as primeiras chuvas, emergem as folhas e flores com amplo crescimento e desenvolvimento, até que morrem nos meses de inverno durante períodos de seca (STEWART; COLE, 2005).

Um dos métodos de dispersão das sementes é o que ocorre quando o fruto se prende na lã, cauda ou pés dos animais, sendo as sementes posteriormente depositadas em solos arenosos. Esse método também pode ser uma das origens do nome popular, visto que algumas pessoas consideraram a dança atormentada dos animais uma maneira de se livrarem dos frutos presos a seus corpos (MNCWANGI et al., 2012; MOATTI et al., 1983).

As raízes secundárias do *H. procumbens* são utilizadas na medicina tradicional sul-africana na forma de decocções, infusões, tinturas ou extratos. A partir da etnomedicina, o uso popular é recorrente para o tratamento de anorexia, indigestão, diabetes mellitus, hipertensão, câncer de pele, gota, febre, doenças infecciosas, alergias, osteoartrite e reumatismo. Há relatos de que, se tomadas diariamente, apresentam efeito laxante (VAN WYK; GERICKE, 2000); além disso, são empregadas no controle de epilepsia e convulsões na infância. Essa atividade anticonvulsivante foi avaliada no estudo de Mahomed e Ojewole (2006), o qual mostra que o

extrato da planta pode ter utilidade no controle e/ou tratamento das convulsões por adiar o início da convulsão, assim como as drogas de referência como fenobarbital e diazepam. No entanto, os dados obtidos não apresentam provas conclusivas sobre a atividade anticonvulsivante, carecendo de mais estudos (MAHOMED; OJEWOLE, 2006).

Há séculos, o *H. procumbens* é utilizado para o tratamento de variadas condições, porém, apresenta evidência clínica apenas para atividade anti-inflamatória, analgésica e adjuvante no tratamento de artrite reumatoide ou osteoartrite (EDWARDS et al., 2015; GRANT et al., 2007; MNCWANGI et al., 2012). Há também indicações para dispepsia, além de funcionar como estimulador de apetite (BRAUN; COHEN, 2014).

A garra do diabo, no Brasil, é comumente indicada para tratamento de osteoartrite e dor lombar baixa aguda. Na IN nº 2, de 13 de maio de 2014, está indicada para alívio de dores articulares moderadas e dor lombar baixa aguda (BRASIL, 2014c).

Devido ao amplo reconhecimento da potência anti-inflamatória como remédio popular para queixas de artrite, os efeitos de extratos da garra do diabo têm sido investigados por quase 60 anos em estudos clínicos (PARK, 2016). Estudos clínicos adicionais avaliaram e confirmaram os efeitos positivos de preparações contendo harpagosídeo no tratamento da osteoartrite e dor lombar baixa aguda (GAGNIER et al., 2004; GAGNIER et al., 2007). Um estudo clínico comparou a eficácia e tolerância de um fitoterápico contendo *H. procumbens* às da diacereína, um Anti-inflamatório não-esteróide (AINE) utilizado para o tratamento de artrite. Constatou-se que o fitoterápico é comparável em eficácia e superior em segurança ao AINE (CHANTRE et al., 2000).

Seu efeito analgésico é considerado de leve a moderado, e a relevância de sua utilização clínica continua a ser objeto de discussão (CONROZIER et al., 2014). Um estudo investigou e sugeriu que o *H. procumbens* tem potencial analgésico nos casos de dor pós-operatória aguda e dor neuropática crônica em ratos, mas são necessários mais estudos farmacológicos e toxicológicos para encontrar o mecanismo de ação e realizar a avaliação da segurança (LIM et al., 2014).

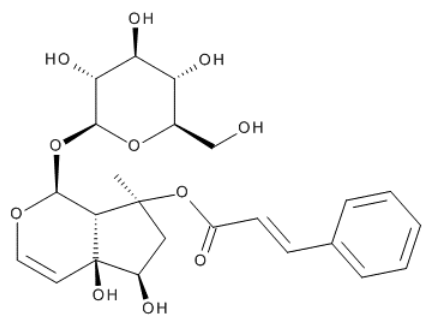
Diversos estudos foram feitos no intuito de elucidar o mecanismo molecular para a atividade anti-inflamatória do harpagosídeo. Alguns estudos *in vitro* têm se concentrado na ciclooxigenase (COX), iNOS e o fator nuclear κ - β (NF- κ β) como alvos moleculares. Estudos clínicos demonstraram atividades anti-inflamatórias através da inibição da expressão de COX-1 e COX-2, da atividade de iNOS e/ou translocação nuclear de NF- κ β e a subsequente redução da produção de mediadores inflamatórios tais como TNF- α , PGE₂, IFN- γ , IL-16 e IL-6 (PARK, 2016; HASEEB et al., 2016; GHASEMIAN et al., 2016; INABA et al., 2010; SCHOPHOL et al., 2016).

Foram realizados estudos também para investigar o efeito anti-osteoporótico em células *in vitro* e *in vivo* em ratos, concluindo-se que o harpagosídeo e harpagídeo presentes em extratos do *H. procumbens* são potenciais candidatos para o tratamento da perda óssea e da osteoporose pós-menopáusia (CHUNG et al., 2016a; 2016b).

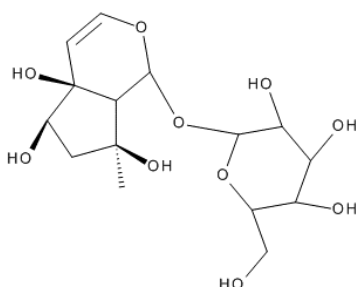
Os principais constituintes químicos são encontrados nas raízes secundárias da planta. O principal constituinte é o glicosídeo iridoide harpagosídeo, que apresenta um gosto amargo (STEWART; COLE, 2005). O harpagosídeo, o isoharpagosídeo, o harpagídeo e o procumbídeo são glicosídeos iridoídeos que representam cerca de 0,5% a 3,0% dos constituintes; além destes, há os açúcares, que representam cerca de 50%, triterpenos, fitoesteróis, ácidos fenólicos e flavonoides (MILLS; BONE, 2000).

Os primeiros glicosídeos iridoídeos isolados foram o harpagosídeo, harpagídeo e procumbídeo: em 1983, o procumbosídeo, *8-O-p-cumaroilharpagídeo* e *6'-O-p-cumaroilprocumbídeo* (KIKUCHI et al., 1983); em 1987, glicosídeos fenólicos, acteosídeo, isoacteosídeo e β -(3,4'-diidroxifenil)-O- α -rhamnopiranosil(1 \rightarrow 3)- β -D-glicopiranosídeo (BURGER et al., 1987); em 2003, dois glicosídeos acetilfenólicos: *2,6-diacetilacteosídeo* e *6-acetilacteosídeo* (MUNKOMBWE, 2003), este último usado para distinguir a espécie *H. procumbens* da espécie *H. zeyheri* (CHRUBASIK, 2004; MAHOMOODALLY, 2013); também em 2003, *8-feruloilharpagídeo*, *8-cinamoilmiosporosídeo*, pagosídeo, ácido cinâmico e ácido cafeico (BOJE et al., 2003), e dois diterpenos (+)-8,11,13-totaratrien-12,12-diol e (+)-8,11,13-abietatrien-12-ol (ferruginol) (CLARKSON et al., 2003); em 2005, foram caracterizados os regioisômeros isobáricos dos glicosídeos iridoídeos: *6'-O-p-cumaroilharpagídeo* (6'-PCHG) e *8-p-cumaroilharpagídeo* (8-PCHG) (SEGER et al., 2005); em 2006, *12,13-diidroxichina-8,11,13-trien-7-ona* e *6,12,13-triidroxichina-5,8,11,13-tetraen-7-ona*. Essas estruturas são instáveis e suscetíveis a degradação por oxidação (CLARKSON et al., 2006); também em 2006, dois novos glicosídeos iridoídeos: *Harprocumbídeo A* (6''- α -D-galactopiranosilharpagosídeo) e *Harprocumbídeo B* (6''-cis-p-cumaroilprocumbídeo). Também foi observado o *6-O- α -galactopiranosil harpagosídeo* (QI et al., 2006a), Nigaichigosídeo F1, Nigaichigosídeo F2, Chebulosídeo II e Martinosídeo (QI et al., 2006b; 2007).

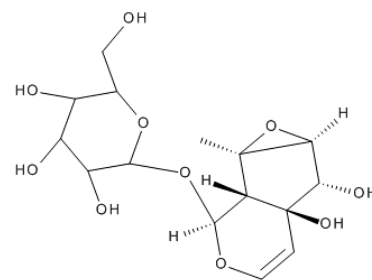
Figura 1 - Estruturas químicas dos compostos isolados do *H. procumbens*



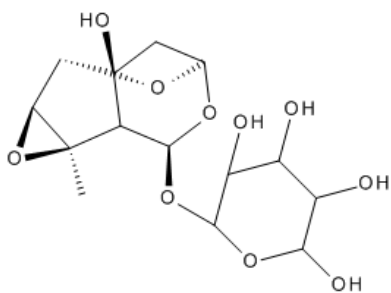
Harpagosideo



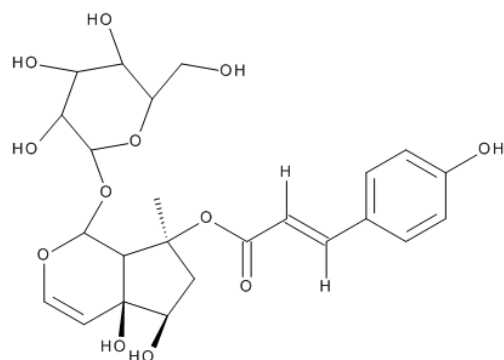
Harpagideo



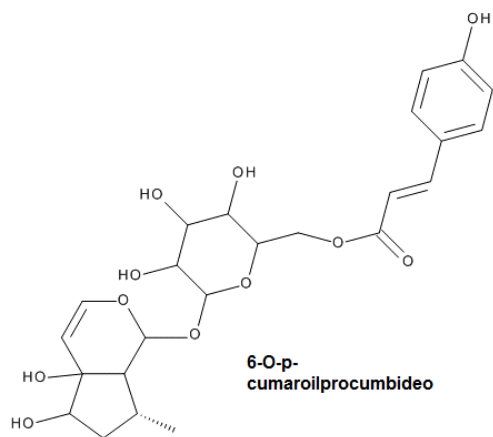
Procumbideo



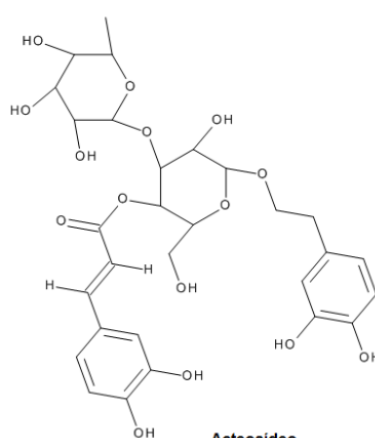
Procumbosideo



8-O-p-cumaroilharpagideo

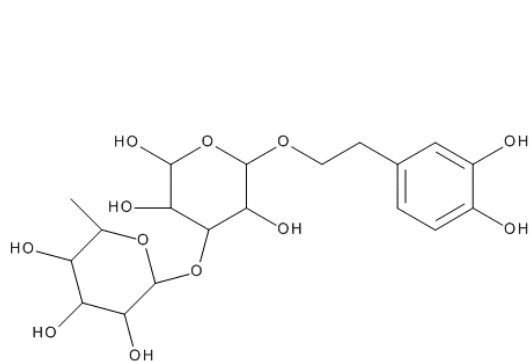


6-O-p-cumaroilprocumbideo

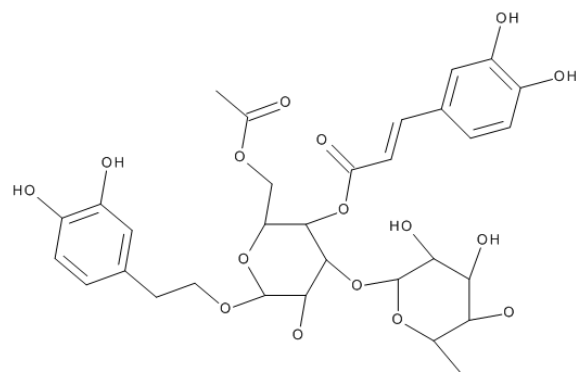


Acteosideo

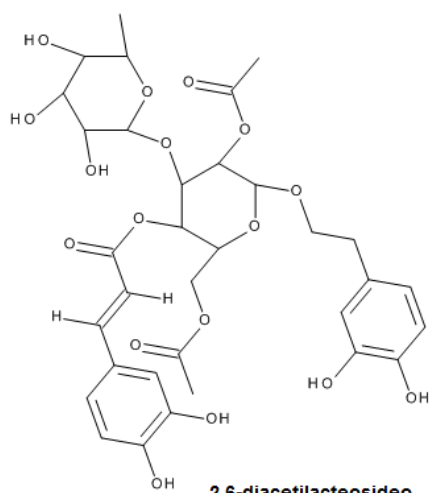
Figura 1 - Estruturas químicas dos compostos isolados do *H. procumbens* (continuação)



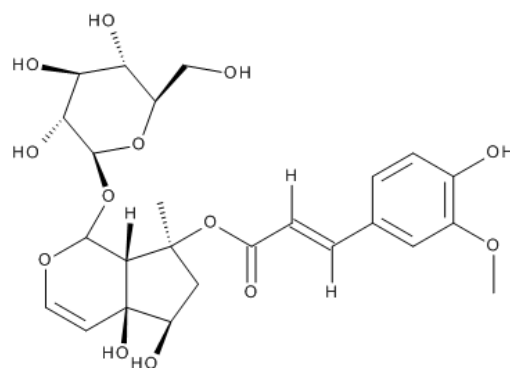
$\beta(3,4\text{-dihidroxiifenil})\text{-O-}\alpha\text{-rhamnopiranosil}(1\rightarrow3)\text{-}\beta\text{ D glicopiranosideo}$



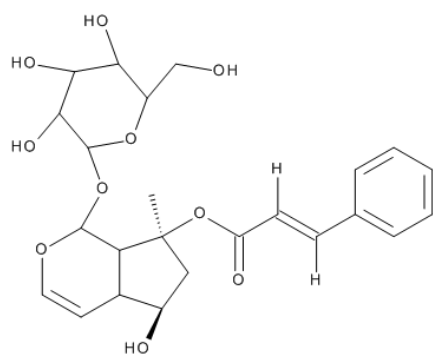
6'-O-acetilacteosideo



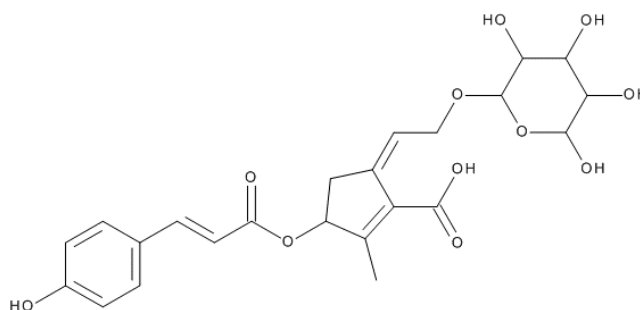
2,6-diacetilacteosideo



8-feruloilharpagideo

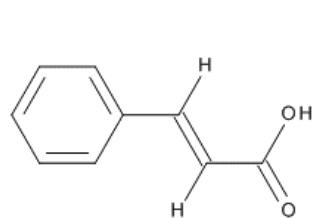


8-cinamoilmiosporosideo

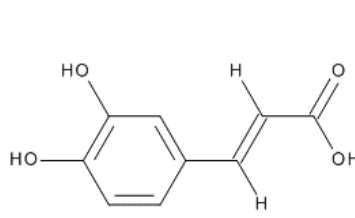


Pagosideo

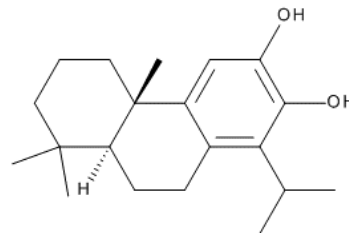
Figura 1 - Estruturas químicas dos compostos isolados do *H. procumbens* (continuação)



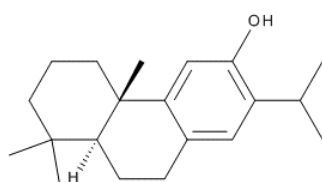
Ácido Cinâmico



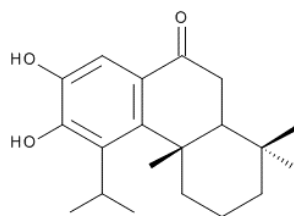
Ácido Cafeico



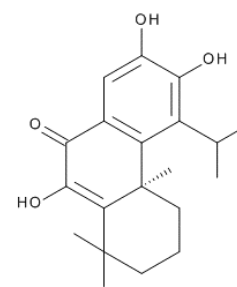
(+)-8,11,13-totaratrien-12,12-diol



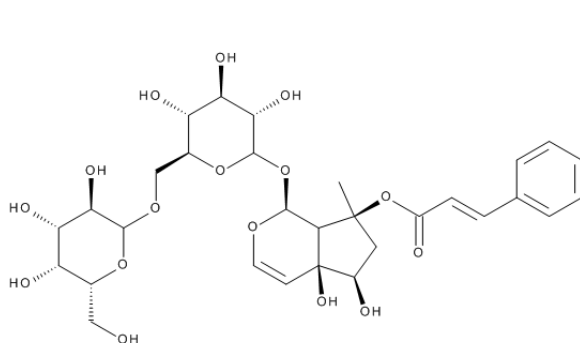
(+)-8,11,13-abietatrien-12-ol (ferruginol)



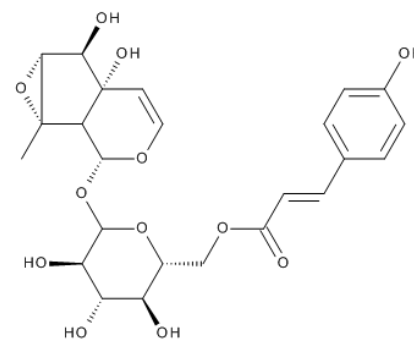
12,13-dihdroxichina-8,11,13-trien-7-ona



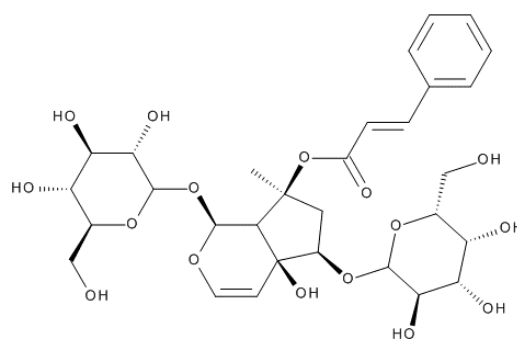
6,12,13-trihdroxichina-5,8,11,13-tetraen-7-ona



Harprocumbideo A

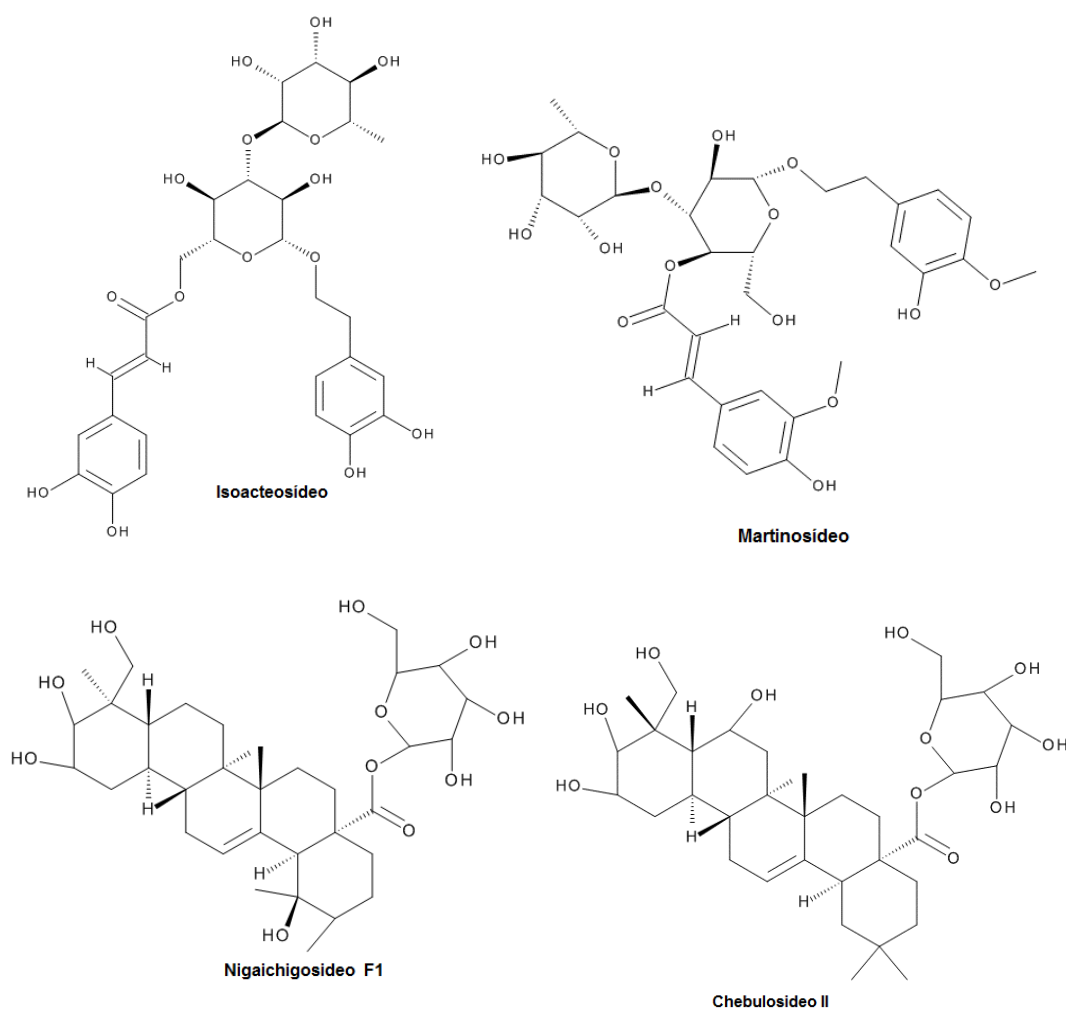


Harprocumbideo B



6-O-α-galactopiranosil harpagosideo

Figura 1 - Estruturas químicas dos compostos isolados do *H. procumbens* (continuação)



Os iridoides são terpenoides encontrados em uma variedade de plantas com efeitos benéficos e responsáveis pela atividade farmacológica de fitoterápicos. Atuam como repelentes de insetos e são muitas vezes intermediários no processo de biossíntese de alcaloides. Eles são tipicamente encontrados em plantas como glicosídeos, na maioria das vezes ligados a glicose, como é o caso do harpagosídeo (AVASTHI et al., 2013; PARK, 2016).

Acredita-se que o harpagosídeo seja o principal composto bioativo relacionado à eficácia anti-inflamatória do *H. procumbens*, e seu teor é utilizado para padronizar produtos comerciais, os quais, de acordo com a Farmacopeia Europeia, devem conter pelo menos 1,2% do composto (PARK, 2016).

O *Harpagophytum zeyheri* é taxonomicamente próximo ao *Harpagophytum procumbens*; o que diferencia ambos é a ausência do componente químico 6-acetilacteosídeo no *H. zeyheri* e

sua presença no *H. procumbens*. Comercialmente, a espécie *H. procumbens* apresenta maior utilização por conter níveis mais elevados dos constituintes relacionados à ação farmacológica. Em razão dessa semelhança, a matéria-prima do *H. procumbens* é frequentemente adulterada, o que pode ter impacto na eficácia dos fitoterápicos que utilizam essa matéria-prima com qualidade inadequadamente controlada (MNCWANGI et al., 2012).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar a avaliação da qualidade do fitoterápico garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* DC) disponível no mercado farmacêutico de Brasília-DF.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar a vigência de registro junto à Anvisa;
- b) Analisar rótulos e bulas de acordo com RDCs específicas;
- c) Avaliar a qualidade dos medicamentos quanto a:
 - Características organolépticas
 - Peso médio
 - Resistência mecânica (dureza)
 - Desintegração
 - Compostos majoritários
 - Marcadores fitoquímicos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. OBTENÇÃO DOS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

No mercado farmacêutico de Brasília-DF foram adquiridas quantidades suficientes para as análises de três marcas do fitoterápico garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* DC). Tais amostras foram obtidas no período de outubro a dezembro de 2016.

3.2. VERIFICAÇÃO DO REGISTRO

No mês de dezembro de 2016 foi realizada a verificação do registro dos fitoterápicos, com consulta ao banco de dados do portal da Anvisa (ANVISA, 2016). foram verificadas a vigência dos registros e a concordância das informações do registro com as presentes no rótulo e bula dos medicamentos.

3.3. ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS

A análise de rótulos foi feita com base nos dados exigidos na RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009 (BRASIL, 2009b), tanto para as embalagens primárias quanto para as embalagens secundárias. A avaliação das bulas foi feita a partir dos critérios exigidos na RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009 (BRASIL, 2009c).

3.4. MÉTODOS GERAIS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Os métodos gerais aqui utilizados para a avaliação da qualidades dos fitoterápicos foram feitos de acordo com o preconizado na Farmacopeia Brasileira – 5ª edição (BRASIL, 2010c). Os métodos utilizados foram o de caracterização organoléptica, determinação do peso médio, dureza e tempo de desintegração.

3.4.1. Caracterização organoléptica

As amostras foram avaliadas quanto a seu aspecto geral e cor, sendo dispostas em superfície plana de fundo branco (BRASIL, 2010c).

3.4.2. Determinação do peso médio

A determinação do peso médio foi feita pesando, individualmente, vinte comprimidos em balança analítica (Shimadzu® modelo AY220). O peso médio foi calculado a partir da divisão da somatória dos pesos individuais pelo total de 20 unidades. Em relação ao peso médio, foram toleradas até duas unidades fora dos limites especificados na tabela apresentada a seguir. Nenhuma medida acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas foram aceitas (BRASIL, 2010c).

Tabela 1 – Critérios de avaliação da determinação do peso de comprimidos revestidos (BRASIL, 2010c)

Peso médio	Limite de variação
80 mg ou menos	± 10,0%
Mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
250 mg ou mais	± 5,0%

3.4.3. Determinação da resistência mecânica de comprimidos

A determinação da resistência mecânica dos comprimidos foi feita utilizando o teste de dureza. O teste de friabilidade não foi realizado, por ser um teste que se aplica unicamente a comprimidos não revestidos (BRASIL, 2010c). Um total de 10 comprimidos foi submetido à ação do equipamento durômetro (Ethik Technology® modelo 298/ATTSE), sendo testados individualmente e colocados sempre na mesma orientação, de acordo com a forma, e tendo seus resíduos eliminados antes de cada determinação.

3.4.4. Teste de desintegração

O teste de desintegração foi realizado por meio de um desintegrador (Nova Ética® modelo 301-6) contendo sistema de cestas e tubos, recipiente para líquido de imersão, termostato para manter esse líquido a $37 \pm 1^\circ \text{C}$ e mecanismo que movimenta a cesta e os tubos no líquido de imersão verticalmente e com frequência constante.

No caso dos comprimidos revestidos com filme, foram utilizados seis comprimidos dispostos em cada um dos seis tubos da cesta. Foi acrescentado um disco a cada tubo. O líquido de imersão utilizado foi água mantida a $37 \pm 1^\circ \text{C}$. O movimento das cestas foi cessado quando todos os comprimidos apresentavam-se totalmente desintegrados.

No caso dos comprimidos com revestimento entérico (gastroresistentes), foram utilizados seis comprimidos dispostos em cada um dos seis tubos da cesta. O líquido de imersão utilizado foi ácido clorídrico 0,1 M mantido a $37 \pm 1^\circ \text{C}$ por 60 minutos. O movimento das cestas foi interrompido e nenhuma unidade poderia estar desintegrada, com rachaduras ou sinais de amolecimento. Posteriormente, foram acrescentados os discos a cada tubo e utilizou-se como líquido de imersão uma solução tampão fosfato pH 6,8 mantida a $37 \pm 1^\circ \text{C}$ por 45 minutos. Ao final desse intervalo, todos os comprimidos deveriam estar completamente desintegrados.

3.4.5. Preparação de amostras e padrão na CCD e CLAE

Foram pesados aproximadamente 107,57 mg de amostra da marca A, 74,96 mg da marca B e 83,82 mg da marca C, que correspondem a 40 mg do extrato vegetal. O solvente utilizado para solubilizar as amostras e padrão foi o metanol. A amostra foi transferida para um balão de 10 mL e o volume foi completado com metanol, resultando em uma amostra de 4 mg/mL. O padrão harpagosídeo foi preparado na concentração de 100 µg/mL em metanol.

3.5. MÉTODOS ESPECÍFICOS

3.5.1. Determinação de compostos majoritários

Esta determinação foi realizada por meio de uma análise por CCD. Foram utilizadas placas de alumínio com gel de sílica F_{254} com 0,20 mm de espessura e 8,5 cm x 5,5 cm de dimensão (Sorbent Technologies®).

Para a aplicação das amostras na CCD foram utilizados capilares de vidro, esgotando por cinco vezes seu conteúdo. As amostras foram aplicadas a 1 cm da borda inferior da placa. O cromatograma foi feito com quatro aplicações: padrão, marca A, marca B e marca C. A distância entre uma aplicação e outra foi de 1 cm.

O sistema eluente utilizado foi clorofórmio:metanol (90:30). As placas foram colocadas em uma cuba saturada com esse sistema eluente. Após a passagem do eluente pela placa e o desenvolvimento do cromatograma, as placas foram secas e visualizadas.

Foi utilizado o reagente anisaldeído/ácido sulfúrico como revelador químico. esse revelador é composto por duas soluções: uma solução A de anisaldeído a 2% e ácido acético, e uma solução B etanólica de ácido sulfúrico a 20% (WOLF, 2008; WAGNER; BLADT, 2001). Após a aplicação do revelador químico, as placas foram aquecidas a 100° C. Por fim, calculou-se o fator de retenção (Rf) de cada mancha, comparado ao padrão.

3.5.2. Identificação e quantificação de marcadores fitoquímicos por CLAE-DAD

A identificação e quantificação dos marcadores fitoquímicos foi realizada a partir de metodologia validada anteriormente no Laboratório de Controle da Qualidade e Produtos Naturais – FS/UnB, utilizando CLAE-DAD com posterior interpretação dos cromatogramas, avaliando área do pico e tempo de retenção.

A análise foi feita utilizando-se cromatógrafo La-Chrom Elite (Hitachi, Tóquio, Japão) equipado com detector L2455 DAD (Hitachi, Tóquio, Japão), injetor L2200, bomba L2130 e forno para coluna L2300. O cromatograma foi extraído em 280 nm. A fase móvel do sistema gradiente de eluição foi constituída de ácido fosfórico 1% (Bomba A) e acetonitrila (Bomba B). O fluxo da fase móvel foi de 0,6 mL/min. O volume de injeção foi de 10 µL. A coluna utilizada foi a Purospher®Star RP C18e (150 x 4,6 mm, 5 mm, Merck, Germany). O software EZChrom Elite (version 3.3.2 SP1 Scientific Software, Inc.) foi utilizado para obtenção dos dados.

Os solventes utilizados foram grau HPLC, obtidos da Tedia e Sigma-Aldrich. As amostras foram filtradas utilizando filtro de 0,45 µm. O padrão harpagosídeo, da marca Sigma-Aldrich®, foi preparado na concentração de 100 µg/mL em metanol.

Tabela 2 – Gradiente de eluição do método por CLAE

Tempo (min)	Bomba A (%)	Bomba B (%)
0 - 20	80	20
20 - 21	50	50
21 - 25	80	20
25 - 30	80	20

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. OBTENÇÃO DOS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

No mercado farmacêutico de Brasília-DF, de acordo com a disponibilidade, foram obtidas amostras de três marcas diferentes do fitoterápico garra do diabo. A tabela 3 detalha os fitoterápicos obtidos e suas especificações.

Tabela 3 – Medicamentos fitoterápicos da Garra do Diabo de três marcas diferentes obtidas em Brasília-DF

Fitoterápico	Marca	Forma farmacêutica	Concentração do derivado vegetal
Garra do diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC)	A	Comprimidos revestidos	200 mg
	B	Comprimidos revestidos gastrorresistentes	400 mg
	C	Comprimidos revestidos	450 mg

Todas as amostras se apresentaram na forma de comprimidos, das quais duas amostras apresentaram-se na forma de comprimidos revestidos com filme, e uma amostra com revestimento entérico. Além disso, todas as amostras diferiram na concentração do derivado vegetal e na concentração declarada de marcador.

4.2. VERIFICAÇÃO DO REGISTRO

Na data da compra de cada fitoterápico, foi feita a verificação da vigência dos registros. Todos os medicamentos apresentaram registros dentro do seu prazo de validade, como detalhado na tabela abaixo.

Tabela 4 – Vigência dos registros, na Anvisa, das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

Fitoterápico	Marca/Lote	Situação do registro
Garra do diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC)	A	Vigente – vencimento em 01/2018
	B	Vigente – vencimento em 12/2017
	C	Vigente – vencimento em 07/2018

4.3. ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS

Na análise dos rótulos das embalagens secundárias, foi observado que todas as rotulagens analisadas cumpriam as exigências da RDC nº 71/2009.

Tabela 5 – Análise dos rótulos das embalagem secundárias das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

Dados exigidos	Marca A	Marca B	Marca C
Nome comercial	P	P	P
Nomenclatura botânica	P	P	P
Concentração do derivado vegetal	P	P	P
Relação real do derivado vegetal e marcadores	P	P	P
Via de administração	P	P	P
Quantidade total de peso líquido, volume e unidades	P	P	P
Quantidade total de dosadores	NA	NA	NA
Forma farmacêutica	P	P	P
Restrição de uso por faixa etária em caixa alta	P	P	P
Cuidados de conservação	P	P	P
Nome e endereço da empresa titular do registro	P	P	P
CNPJ do titular de registro	P	P	P

Dados exigidos	Marca A	Marca B	Marca C
Expressão “Indústria Brasileira”	P	P	P
Nome do responsável técnico com nº de inscrição do CRF	P	P	P
Telefone do SAC	P	P	P
Sigla “MS” e o respectivo nº de registro	P	P	P
“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças” em caixa alta	P	P	P
“Informações ao paciente, indicações, contra-indicações e precauções: vide bula”	P	P	P
Nome comercial em braile	P	P	P
Lacre ou selo de segurança	P	P	P
Faixa vermelha com a frase “Venda sob prescrição médica”	P	P	P
“MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”	P	P	P
Lote, data de fabricação e validade	P	P	P

P: informação presente; NA: não se aplica

Após a análise dos rótulos das embalagens primárias dos medicamentos, foi verificado que todas as rotulagens analisadas apresentaram todas as informações solicitadas pela RDC nº 71/2009.

Tabela 6 – Análise dos rótulos das embalagens primárias das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

Dados exigidos	Marca A	Marca B	Marca C
Nome comercial	P	P	P
Nomenclatura botânica	P	P	P
Concentração do derivado vegetal	P	P	P

Dados exigidos	Marca A	Marca B	Marca C
Concentração de cada princípio ativo por unidade de medida ou unidade farmacotécnica	P	P	P
Via de administração	P	P	P
Nome da titular de registro ou logomarca	P	P	P
Telefone do SAC	P	P	P

P: informação presente

Em relação às bulas, apenas 66,7% daquelas analisadas apresentaram-se completas, com todas as informações descritas corretamente.

As bulas da marca C apresentaram informações incompletas e erros de digitação, com omissão de palavras. Além disso, uma das exigências da RDC nº 47/2009 é a de que a via de administração deve estar em caixa alta e negrito; a marca C, apesar de apresentar a via de administração, não a apresentou da forma exigida. A Tabela 7 detalha os requisitos e as irregularidades encontradas.

Tabela 7 – Análise das bulas das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

Dados exigidos	Marca A	Marca B	Marca C
Nome comercial	P	P	P
Nomenclatura botânica	P	P	P
Espécie vegetal	P	P	P
Parte da planta utilizada	P	P	P
Forma farmacêutica	P	P	P
Concentração por unidade de medida ou unidade farmacotécnica	P	P	P

Dados exigidos	Marca A	Marca B	Marca C
Quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas	P	P	P
Via de administração, usando caixa alta e negrito	P	P	I
“Uso adulto acima de...”	NA	NA	NA
Composição real indicando a relação real da matéria-prima vegetal utilizada	P	P	P
Correspondência em marcadores	P	P	P
“Para quem este medicamento é indicado?”	P	P	P
“Como este medicamento funciona?”	P	P	P
“Quando não devo usar este medicamento?”	P	P	I
“Este medicamento é contra-indicado para uso por...” em negrito	P	P	P
“O que devo saber antes de usar este medicamento?”	P	P	P
“Interações medicamentosas”	P	P	P
“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento” em negrito	P	P	P
“Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde” em negrito	P	P	P
“Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?” Indicação dos cuidados específicos para o armazenamento, informando o prazo de validade	P	P	P
“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem” em negrito	P	P	P
“Não use medicamento com o prazo de validade vencido” em negrito	P	P	P
“Guarde-o em sua embalagem original”	P	P	P

Dados exigidos	Marca A	Marca B	Marca C
“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento”	P	P	I
“Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo”	P	P	P
“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças”	P	P	P
Como devo usar este medicamento?	P	P	P
“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento”	P	P	P
“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico”	P	P	P
“Este medicamento não deve ser partido ou mastigado”	P	P	P
O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?	P	P	P
“Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista”	P	P	P
Quais os males que este medicamento pode me causar?	P	P	P
“Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento”	P	P	P
“Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC)”	P	P	P

P: informação presente; A: informação ausente; I: informação insuficiente; NA: não se aplica

4.4. MÉTODOS GERAIS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

4.4.1. Características organolépticas

As amostras das três marcas de *H. procumbens* apresentaram divergência na coloração e formato dos comprimidos revestidos. Os comprimidos da marca A apresentaram forma circular e coloração bege; os comprimidos da marca B apresentaram formato oblongo e coloração amarela; os comprimidos da marca C apresentaram formato oblongo e coloração laranja. Todas as marcas apresentaram na bula a descrição das características físicas, permitindo comparação. Apenas a marca A apresentou informação quanto ao odor.

Na bula da marca B, constava que os comprimidos são de coloração bege, em discordância com o que foi observado. As outras marcas, por sua vez, apresentaram concordância com o descrito na bula.

Tabela 8 – Características organolépticas dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

Marca	Cor	Formato
A	Bege	Circular
B	Amarelo	Oblongo
C	Laranja	Oblongo

Figura 2 – Amostras das três marcas para análise organoléptica. A: marca A, B: marca B e C: marca C



4.4.2. Determinação do peso médio

A Tabela 9 apresenta os pesos médios das amostras, a variação aceitável e as variações máximas. De acordo com a Farmacopeia Brasileira – 5ª Edição, todas as amostras analisadas encontravam-se dentro dos limites especificados, como visualizado nas figuras 3, 4 e 5.

Tabela 9 – Peso Médio dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

Marca	PM (mg)	DP	CV (%)	Varição aceitável
A	537,86	4,97	0,92	± 5,0 %
B	749,62	6,48	0,86	± 5,0 %
C	943,02	17,51	1,85	± 5,0 %

Figura 3 – Peso dos comprimidos da marca A e limites de variação

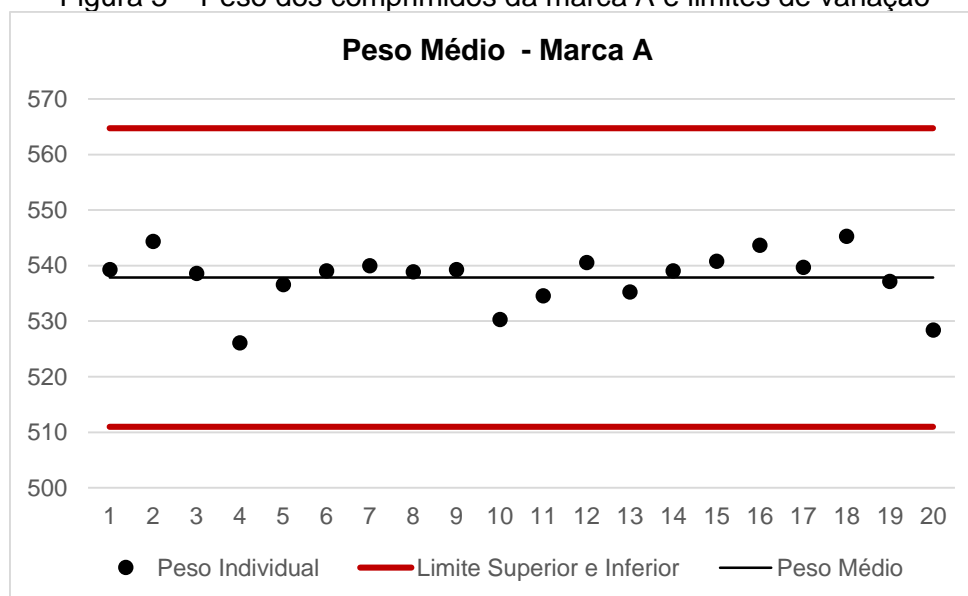


Figura 4 – Peso dos comprimidos da marca B e limites de variação

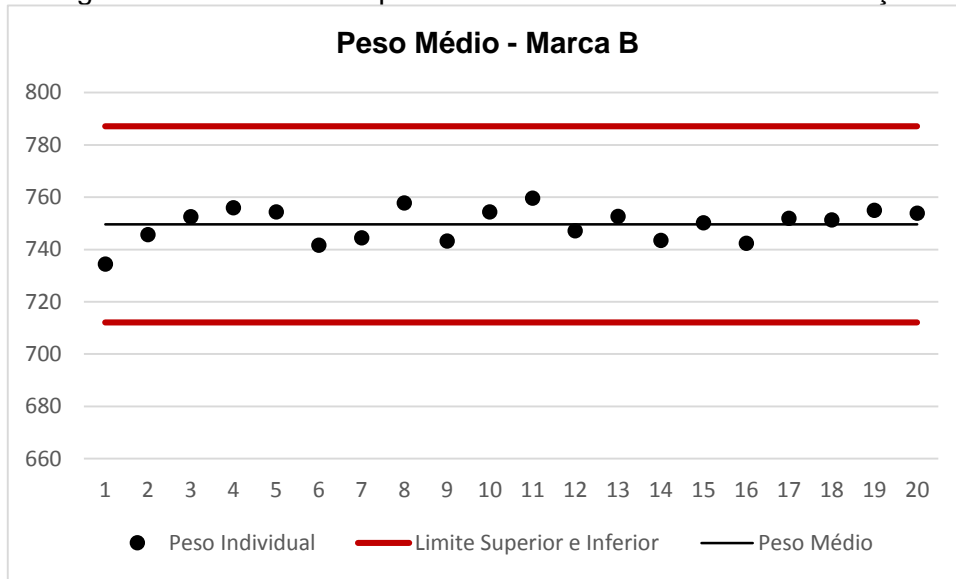
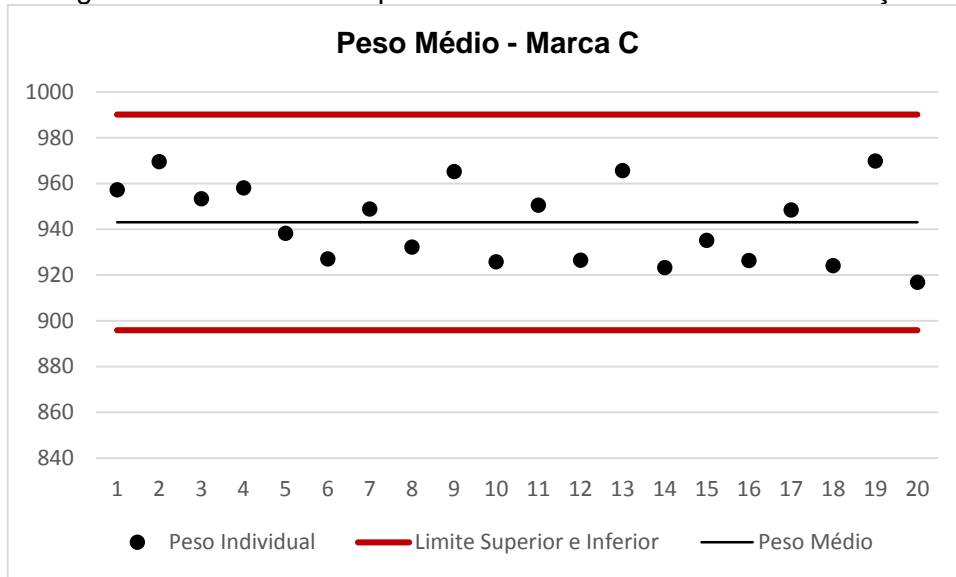


Figura 5 – Peso dos comprimidos da marca C e limites de variação



4.4.3. Resistência mecânica

A resistência mecânica foi avaliada pelo teste de dureza. A Tabela 10 apresenta o resultado expresso como a média dos valores obtidos nas determinações. Segundo a Farmacopeia Brasileira – 5ª edição, o resultado deste teste é informativo (BRASIL, 2010c). Os comprimidos devem ser suficientemente duros para resistir a choques mecânicos nos processos

de revestimento, embalagem e transporte; e devem ser frágeis o bastante para se desintegrarem e conseqüentemente ocorrer a dissolução do marcador/princípio ativo (MESSA et al., 2014).

Tabela 10 – Dureza dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

	Marca A	Marca B	Marca C
Dureza Média (N)	224,12	214,82	363,47
DP	28,48531	15,64955	28,04924
CV (%)	12,7098	7,2850	7,7171

4.4.4. Desintegração

A formulação de um comprimido inclui ingredientes ativos farmacêuticos junto a outros ingredientes, tais como aditivos ou excipientes. Após a ingestão, o comprimido deve ser capaz de liberar o ingrediente ativo através da desintegração em pequenas partículas capazes de serem dissolvidas e absorvidas pelo trato gastrointestinal (DESAI et al., 2016). O teste de desintegração permite determinar o tempo que os comprimidos ou cápsulas levam para desintegrar em determinadas condições.

A Farmacopeia Brasileira – 5ª Edição estabelece como limite de tempo para comprimidos revestidos com filme 30 minutos, e para comprimidos com revestimento entérico (gastrorresistentes) 60 minutos, utilizando um meio ácido; nenhuma unidade pode apresentar qualquer sinal de desintegração; com a mudança para um meio mais alcalino, após 45 minutos todas as unidades devem estar completamente desintegradas. As marcas B e C apresentaram tempo de desintegração dentro dos limites estabelecidos; a marca A, após 30 minutos, não apresentou nenhum sinal de desintegração. Seguindo os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira – 5ª Edição, novos comprimidos foram testados substituindo-se a água por ácido clorídrico 0,1 M, porém não houve desintegração, de maneira que não se cumpriu o limite especificado. Os tempos de desintegração resultantes e seus respectivos limites de especificação estão descritos na tabela 11.

Tabela 11 – Tempo de desintegração dos comprimidos das três marcas obtidas do fitoterápico garra do diabo

Marca	Forma farmacêutica	Tempo de desintegração	Limite de especificação
A	Comprimido revestido	Não desintegrou	30 min
B	Comprimido revestido gastrorresistente	29:54 min	45 min
C	Comprimido revestido	20:48 min	30 min

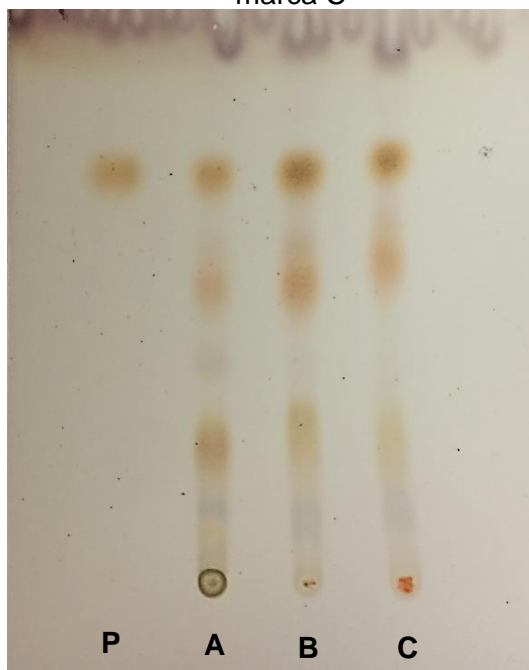
Em decorrência de não haver ocorrido a desintegração dos comprimidos da marca A, foi realizado então o teste de desintegração destinado a comprimidos com revestimento entérico. Como resultado, após os 60 minutos com HCl 0,1 M não houve desintegração; entretanto, quando utilizado tampão fosfato pH 6,8, a desintegração ocorreu em 35 minutos e 46 segundos. Isso indica que o comprimido recebeu um revestimento gastrorresistente não informado nas embalagens secundária e primária, tampouco na bula do medicamento.

4.5. MÉTODOS ESPECÍFICOS

4.5.1. Determinação de compostos majoritários

O perfil cromatográfico das amostras de *H. procumbens* apresentou uma banda marrom de Rf 0,76, correspondente à banda do padrão de harpagosídeo, o principal marcador.

Figura 6 - Perfil cromatográfico das amostras de *Harpagophytum procumbens* DC por cromatografia em camada delgada. P: padrão de harpagosídeo; A: marca A; B: marca B; C: marca C



4.5.2. Teor de marcadores fitoquímicos

Com os perfis cromatográficos, foi possível identificar e quantificar o marcador fitoquímico harpagosídeo nos fitoterápicos *Harpagophytum procumbens* DC. Foi observada uma semelhança entre as três marcas quanto aos perfis cromatográficos.

Figura 7 – Perfil cromatográfico e espectro da marca A de *Harpagophytum procumbens* DC. Cromatograma e espectro do marcador harpagosídeo sobreposto ao espectro do padrão obtido por CLAE-DAD com detenção a 280 nm. A: Harpagosídeo

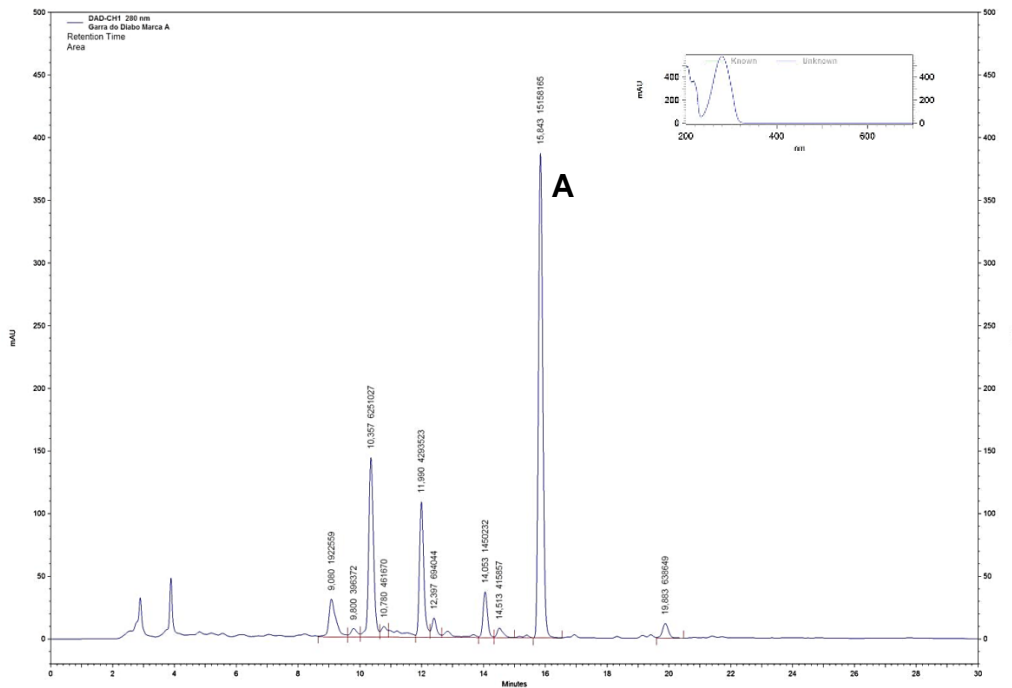


Figura 8 – Perfil cromatográfico e espectro da marca B de *Harpagophytum procumbens* DC. Cromatograma e espectro do marcador harpagosídeo sobreposto ao espectro do padrão obtido por CLAE-DAD com detenção a 280 nm. A: Harpagosídeo

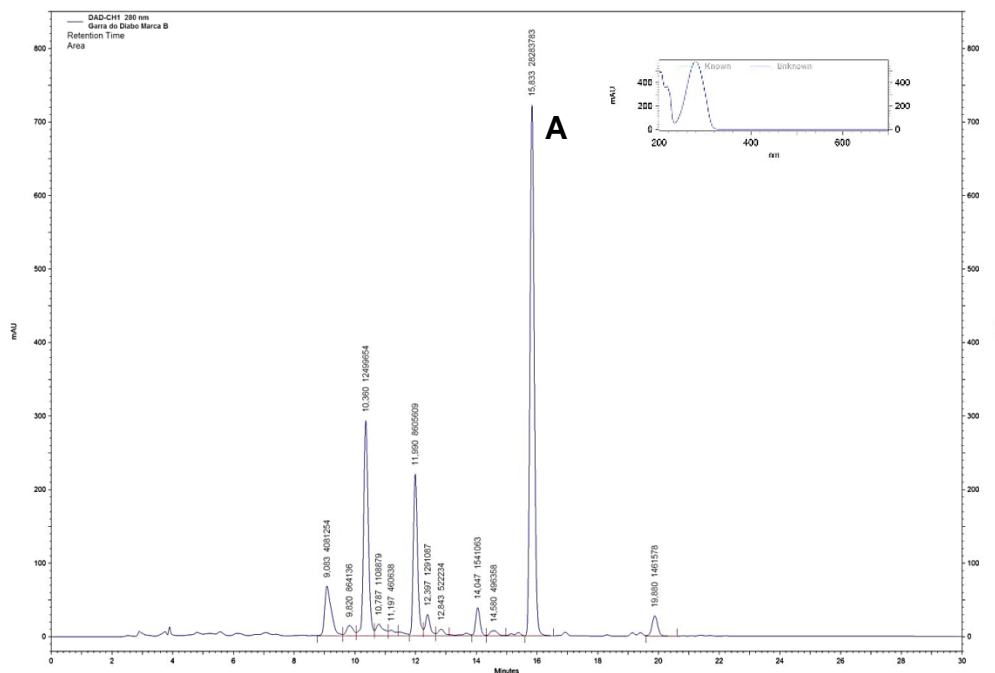


Figura 9 – Perfil cromatográfico e espectro da marca C de *Harpagophytum procumbens* DC. Cromatograma e espectro do marcador harpagosídeo sobreposto ao espectro do padrão obtido por CLAE-DAD com detenção a 280 nm. A: Harpagosídeo.

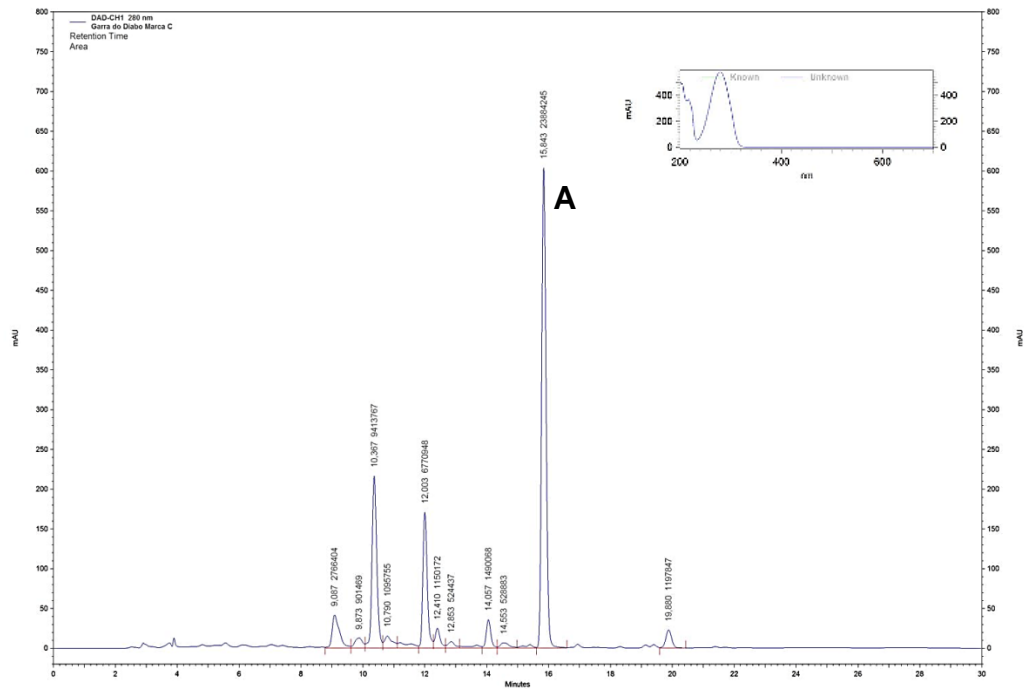
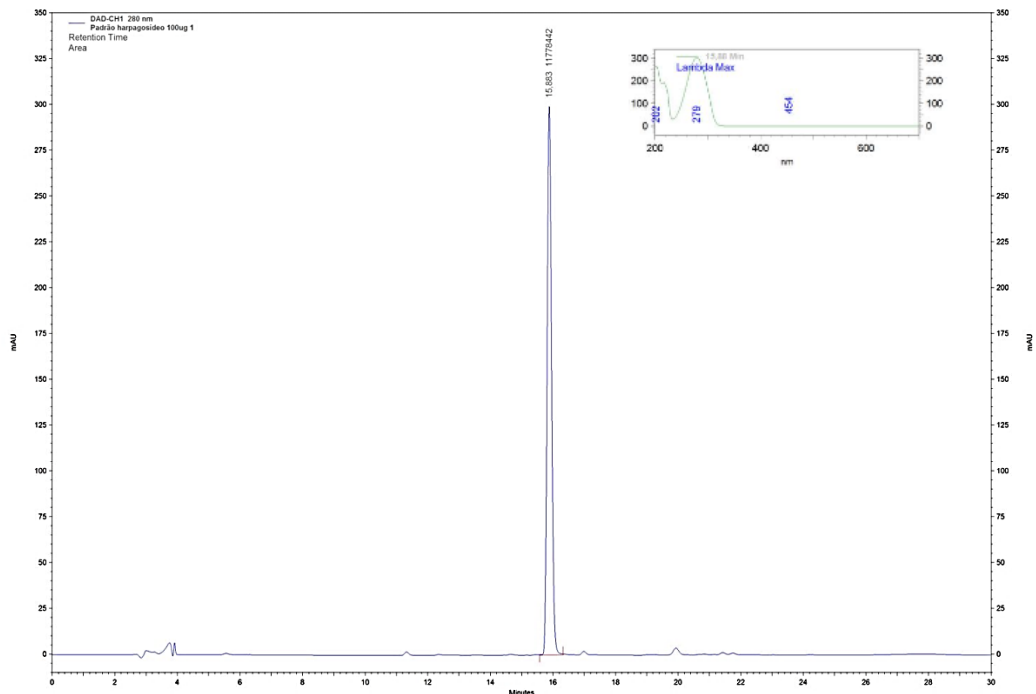


Figura 10 – Perfil cromatográfico do padrão de harpagosídeo e seu espectro obtido por CLAE



A identificação foi feita avaliando a similaridade entre os tempos de retenção e os espectros na região de UV da amostra e padrão. Os dados obtidos estão relacionados na tabela 12.

Tabela 12 – Tempo de retenção, área e similaridade do marcador harpagosídeo nas marcas de *Harpagophytum procumbens* DC

Marca	Tempo de retenção ± DP	Área ± DP	Similaridade com o padrão ± DP
A	15,811 ± 0,001732	13508493 ± 423552,3	1,0000 ± 0,0000
B	15,818 ± 0,012858	29647690 ± 443382	1,0000 ± 0,0000
C	15,806 ± 0,005132	23548616 ± 106502,5	1,0000 ± 0,0000
Harpagosídeo	15,853 ± 0,027061	11554318 ± 365872,6	-

A determinação do teor de harpagosídeo nas amostras foi feita a partir da comparação da área do pico do padrão de harpagosídeo com as áreas dos picos equivalentes nas amostras. O teste de teor é importante para identificar se as formas farmacêuticas apresentam a mesma concentração de marcador indicado na fórmula presente na bula (PEIXOTO et al., 2005). De acordo com a IN nº 4/2014, para marcadores ativos da espécie é permitida uma variação de ±15% (BRASIL, 2014a). As marcas A, B e C apresentaram variações de - 42%, + 28% e + 27,5%, respectivamente, em relação ao teor declarado. Todas, por tanto, apresentaram-se fora do limite de variação. Na tabela 13 apresentam-se os dados de teor de harpagosídeo declarado no rótulo e o determinado experimentalmente.

Tabela 13 – Teor de harpagosídeo declarado no rótulo/bula e o determinado experimentalmente

	Teor de harpagosídeo (mg/mL)	
	Declarado	Determinado
Marca A	0,05	0,029 ± 0,0009
Marca B	0,05	0,064 ± 0,0010
Marca C	0,04	0,051 ± 0,0002

Padrão harpagosídeo	-	0,1
---------------------	---	-----

A IN nº 2/2014 determina a dose diária. Para a garra do diabo, a Instrução estabelece uma variação de 30 a 100 mg de harpagosídeo ou de 45 a 150 mg de iridoídeos totais expressos em harpagosídeos (BRASIL, 2014c). A posologia apresentada nas bulas das amostras e o teor de harpagosídeo determinado experimentalmente foram relacionados para encontrar as doses diárias. As doses diárias das marcas A, B e C, foram 17,4 mg, 76,8 mg e 68,7 mg, respectivamente. Somente a marca A apresentou-se fora dos limites de variação da dose diária estabelecida pela Anvisa.

Tabela 14 – Dose diária determinada a partir da relação da bula com teor determinado experimentalmente

	Posologia	Dose diária (mg)
Marca A	1cp (200mg) 3x ao dia	17,4
Marca B	1cp (400mg) 3x ao dia	76,8
Marca C	1cp (450mg) 3x ao dia	68,9

Os medicamentos fitoterápicos precisam ter registro na Anvisa antes de serem disponibilizados ao mercado. Todas as marcas analisadas apresentaram registro vigente e válido. Quanto ao peso médio, nenhum comprimido ficou fora do limite especificado para qualquer das marcas analisadas, demonstrando que em relação ao peso médio o processo de fabricação encontra-se adequado sugerindo que houve um correto preenchimento da matriz e os punções superior e inferior foram devidamente regulados (MESSA et al., 2014).

Quanto às rotulagens das embalagens primárias e secundárias, todas cumpriram as exigências da RDC nº 71/2009. Em relação às bulas, apenas 66,7% apresentaram-se totalmente corretas. A marca C apresentou informações incorretas e erros de digitação, com omissão de palavras. As bulas devem ser analisadas criteriosamente, uma vez que são os dados contidos nelas que estarão disponíveis para informar os usuários e profissionais de saúde (NETTO et al., 2013). As bulas são uma das principais fontes de informação dos usuários em relação a seu tratamento; em complemento à informação verbal fornecida pelo médico, a qual muitas vezes o paciente não compreende ou mesmo esquece após a consulta, costuma-se recorrer às

informações contidas nas bulas (SILVA et al., 2000). Por essa razão, inconsistências encontradas nestas podem afetar a orientação correta do paciente, trazendo riscos ao tratamento.

Ao ser realizado o teste de desintegração, somente a marca A não se desintegrou dentro do tempo especificado; após outros testes, no entanto, foi constatado que os comprimidos dessa marca apresentavam revestimento entérico, informação que não constava nas embalagens e bula. Com a utilização do método destinado a comprimidos com revestimento entérico, a marca A atendeu ao tempo limite.

A atividade anti-inflamatória do *Harpagophytum procumbens* DC decorre da presença dos glicosídeos iridóides, principalmente o harpagosídeo. Esses glicosídeos são inativados no ambiente gástrico, levando à perda da atividade farmacológica; por essa razão, as formas farmacêuticas devem possuir um revestimento gastrorresistente (SOULIMANI et al., 1994). Além disso, o harpagosídeo é mais eficaz quando administrado via parenteral, e perde potência quando administrado via oral; por isso, as preparações com revestimento gastrorresistente podem manter a eficácia apesar da exposição aos ácidos gástricos (MAHOMOODALLY, 2013).

A partir das informações presentes nas embalagens das amostras adquiridas, foi observado que apenas a marca B descrevia que os comprimidos eram gastrorresistentes. Ao ser realizado o teste de desintegração, isso foi confirmado. A marca A não tinha em sua embalagem a informação de que os comprimidos eram gastrorresistentes; ao ser realizado o teste de desintegração, foi constatado que os comprimidos apresentavam tal revestimento. Para a marca C, os comprimidos não apresentam revestimento, mas apenas revestimento simples com filme. Isso levanta um questionamento quanto à eficácia dos comprimidos da marca C.

Quanto à determinação de compostos majoritários por CCD, todas as marcas apresentaram a banda relativa ao padrão harpagosídeo (Rf: 0,76). No estudo realizado por Wolf (2008), foi possível visualizar a substância padrão no extrato da garra do diabo com Rf: 0,72. Pode-se notar a similaridade, uma vez que se utilizou o mesmo método descrito neste estudo.

A garra do diabo não possui monografia específica na versão atual da Farmacopeia Brasileira; por essa razão, foi utilizado um método por CLAE validado anteriormente no Laboratório de Controle de Qualidade e Produtos Naturais – FS/UnB. Na avaliação do teor do marcador fitoquímico, houve desvio significativo em todas as marcas, uma vez que o valor determinado, em função do valor declarado, apresentou-se fora do limite de especificação de $\pm 15\%$. Quanto à dose diária, a marca A apresentou valor de 17,4 mg, estando abaixo do valor de referência preconizado pela Anvisa na IN nº 2/2014 – a variação de 30 a 100 mg de harpagosídeo (BRASIL, 2014c).

A administração de medicamentos com concentrações fora da concentração declarada e fora das especificações conforme a legislação, representa um sério risco à saúde dos usuários, visto que, concentrações acima do que foi declarado pode apresentar um risco de intoxicação e concentrações abaixo do que foi declarado pode resultar em falha terapêutica, que em ambos os casos compromete o quadro clínico dos usuários (PEIXOTO et al., 2005; BIANCHIN et al., 2012).

5. CONCLUSÃO

Finalizado o presente estudo, no que se refere às amostras comercializadas em Brasília-DF:

Quadro 1 – Conclusão quanto aos resultados da avaliação da qualidade das três marcas do fitoterápico garra do diabo comercializados em Brasília-DF.

Item analisado	Conclusão
Registros na Anvisa	Todos estavam vigentes
Embalagens primárias e secundárias	Apresentaram todas as exigências da RDC Nº71/2009
Bulas	Apenas 66,66% apresentaram-se inteiramente corretas
Peso médio	Nenhum comprimido apresentou-se fora do limite especificado pela Anvisa
Desintegração	Todas as amostras se desintegraram dentro do limite especificado. Observou-se, porém, que a marca A não apresentou nas embalagens e bula a informação de que os comprimidos contêm revestimentos gastrorresistente, cuja presença se confirmou no teste de desintegração
Determinação de compostos majoritários por CCD	Todas as marcas apresentaram a banda relativa ao padrão harpagosídeo (Rf: 0,76).

<p>Teor do marcador fitoquímico por CLAE-DAD</p>	<p>Todas as marcas apresentaram o marcador harpagosídeo; no entanto, todas as marcas apresentaram o marcador em quantidade inadequada, fora do limite de $\pm 15\%$.</p>
<p>Dose diária recomendada</p>	<p>A dose diária da marca A estava abaixo do valor preconizado pela Anvisa.</p>
<p>Eficácia Terapêutica</p>	<p>Levantou-se o questionamento sobre a eficácia terapêutica da marca A e C. Em relação a marca A em virtude de ter apresentado valores muito abaixo das especificações de teor e na dose diária, implicando em uma falha terapêutica, visto que o marcador não está na quantidade adequada. Já na marca C, devido aos comprimidos não apresentam revestimento gastrorresistente, revestimento tal que se faz necessário, considerando-se que o marcador harpagosídeo é inativado no ambiente ácido do estômago</p>

Os fitoterápicos necessitam de controle da qualidade desde a droga vegetal até o produto acabado. É notória a pequena quantidade de estudos que avaliam a qualidade de fitoterápicos em suas diversas formas farmacêuticas. Isso nos leva a perceber que há uma necessidade de maiores estudos, uma vez que grande parcela da população faz uso desse tipo de medicamento. Os resultados deste trabalho enfatizam a importância do monitoramento da qualidade com vistas a garantir a segurança e eficácia dos medicamentos fornecidos à população.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves, L. F. Produção de fitoterápicos no Brasil: História, problemas e perspectivas. Revista Virtual de Química, 5(3): 450-513, 2013.

Ansel, H. C.; Popovich, N. G.; Allen, L. V. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. Trad. Terezinha Oppido. São Paulo: Premier, 2000.

Anvisa. Consulta de produtos – Medicamentos. Available from: http://www.7.Anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp. Consultado em: 12/2016.

Avasthi, P.; Gupta, N.; Sapra, S.; Dhar, K. L. Iridoids – a review. International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters, Vol. 3(2): 183-189, 2013.

Bassani, V. L.; Gonzáles, O. G.; Petroviol, P. R. Desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos. Revista Fitos Eletrônica, 01(06), 2013.

Bianchin, M.D.; Blatt, C.R.; Soares, A.S.; Guerreiro, I.C.K. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, 17(2):491-498, 2012.

Boje, K.; Lechtenberg, M; Nahrstedt, A. New and known iridoid – and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. Planta Médica 69, 820-825, 2003.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para a Validação de Métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, 2003.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 37, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União, 2009d.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 2010a.

Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, 1990.

Brasil. Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 2013.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União, 2010b.

Brasil. Ministério da Saúde. Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Diário Oficial da União, 1976.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, 1998.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 4, de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Diário Oficial da União. 2014a.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União. 2014b.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União. 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 136p, 2006a.

Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 03 de Maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União. 2006c

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 2, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Diário Oficial da União. 2014c.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 2.982, de 26 de Novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Diário Oficial da União, 2009a

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 71 de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União. 2009b.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial da União. 2009c.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5ª Edição. Anvisa, editor. 2010c.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, 2012.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, 2005.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. Diário Oficial da União, 2008.

Braun, L., Cohen, M. Herbs and Natural Supplements: An evidence-based guide. Volume 2. 4th edition. Churchill Livingstone Australia, 2014.

Burger, J. F. W.; Brandt, E. V.; Ferreira, D. Iridoid and phenolic glycosids from *Harpagophytum procumbens*. Phytochemistry 25, 1453-1457, 1987.

Carvalho ACB, Nunes DSG, Baratelli TG, Shuqair NSMSAQ, Netto EM. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. T&C Amazônia, Junho de 2007, 26-32, 2007.

Chantre, P.; Cappelaere, A.; Leblan, D.; Giudon, D.; Vandermander, J.; Fournie, B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. Phytomedicine, Vol. 7(3) pp. 177-183, 2000.

Chrubasik, S. Sddendum to the ESCOP monograph on *Harpagophytum procumbens*. Phytomedicine 11, 691-695, 2004.

Chung, H-J.; Kim, W. K.; Oh, J.; Kim, M-R.; Shin, J-S.; Lee, J.; Ha, I-H.; Lee, S.K. Anti-osteoporotic activity of harpagoside by upregulation of the BMP2 and Wnt signaling pathways in osteoblasts and suppression of differentiation in osteoclasts. Journal of natural products, 2016a.

Chung, H-J.; Kim, W. K.; Park, H. J.; Cho, L.; Kim, M-R.; Kim, M. J.; Shin, J-S.; Lee, J. H.; Ha, I-H.; Lee, S. K. Anti-osteoporotic activity of harpagide by regulation of bone formation in osteoblast cell culture and ovariectomy-induced bone loss mouse models. Journal of Ethnopharmacology 179, 66-75, 2016b.

Chust, R. B. Introdução à Cromatografia de líquidos (HPLC). Boletim SPQ, 39. 1990.

Clarkson, C.; Campbell, W. E.; Smith, P. In vitro antiplasmodial activity of abietane and totarone diterpenes isolated from *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw). *Planta Médica* 8, 720-724, 2003.

Clarkson, C.; Staerk, D.; Hansen, S. H.; Smith, P. J.; Jaroszewski, J. W. Discovering new natural products directly from crude extracts by HPLC-SPE-NMR: chinane diterpenes in *Harpagophytum procumbens*. *Journal of Natural products* 69, 527-530, 2006.

Conrozier, T.; Mathieu, P.; Bonjlan, M.; Marc, J-F.; Renevier, J-L.; Balblanc, J-C. A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain. *Alternative therapies*, vol. 20, 2014.

Degani, A. L. G.; Cass, Q. B.; Vieira, P. C. Cromatografia: um breve ensaio. *Química Nova na escola*. Nº 7, 1998.

Desai, P.M.; Liew, C.V.; Heng, P.W.S. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *J Pharm Sci*; 1 – 11, 2016.

Edwards, S. E.; Rocha, I. C.; Williamson, E. M.; Heinrich, M. *Phytopharmacy: An Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products*. Wiley Blackwell. 2015.

Gagnier, J. J.; Chrubarik, S.; Manheimer, E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC complement Altern Med*. 2004.

Gagnier, J. J.; Van tulder, M. W.; Berman, B.; Bombardier, C. Herbal medicine for low back pain: A cochrane review. *Spine*, 32(17): 82-92, 2007.

Ghasemian, M.; Owlia, S. Owlia, M. B. Review of anti-inflammatory herbal medicines. *Hindawi publishing corporation. Advances in pharmacological sciences*, 11p. 2016.

Grant L.; McBean, D. E.; Fyfe, L.; Warnock, A. M. A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phytotherapy Research*, 21:199-209, 2007.

Gurib-Fakim, A. *Medicinal Plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow*. *Molecular aspects of Medicine*, 27(1), 1-93, 2006.

Haseeb, A.; Ansari, M.Y.; Haqqi, T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *Wiley Periodicals. Journal of orthopaedic research*, 2016.

Inaba, K.; Murata, K.; Naruto, S.; Matsuda, H. Inhibitory effects of Devil's Claw (secondary root of *Harpagophytum procumbens*) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages. *Journal of natural medicines*, 64(2): 219-22, 2010.

Kikuchi, T.; Matsuda, S.; Kubo, Y.; Namba, T. New iridoids from *Harpagophytum procumbens* DC. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2296-2301, 1983.

- Lim, D. W.; Kim, J. G.; Han, D.; Kim, Y. T. Analgesic effect of *Harpagophytum procumbens* on postoperative and neuropathic pain in rats. *Molecules*, 1060-1068, 2014.
- Mahomed, I. M.; Ojewole, J. A. O. Anticonvulsant activity of *Harpagophytum procumbens* DC [Pedaliaceae] secondary root aqueous extract in mice. *Brain Research Bulletin*, 57-62, 2006.
- Mahomoodally, M. F. Traditional medicines in Africa: An appraisal of ten potent African medicinal plants. Hindawi Publishing Corporation. Evidence-based complementary and alternative medicine, 14p, 2013.
- Mariano, M. D. C.; Naves, R. H. B.; Freitas, T. A.; Pinto, M. V.; Fernandes, C. K. C.; Jpuniior, A. F. G.; Souza, S. A. O. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luís de Montes Belos (GO). *Revista Faculdade Montes Belos (FMB)*, v.8, p (1-10), 2015.
- Marmitt, D. J.; Rempel, C.; Goettert, M. I.; Silva, A. C. Análiseda produção científica do *Curcuma Longa* L. (açafreão) em três bases de dados após a criação da RENISUS. *Ver Pan-Amaz Saúde*. 7(1): 71-77, 2016.
- McGregor G. et al. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): An anti-inflammatory herb with therapeutical potential. *Phytochemistry Reviews*, 4:47-53, 2005.
- Mendes, A. S. Controle de qualidade em processo aplicado à manipulação magistral. *Revista Rancine*, 57:1-7, 2000.
- Messa, R.V.; Farinelli, B.C.F.; Menegati, C.F.M. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de dourados-MS. *Interbio* v.8, nº1, 2014.
- Mills, S.; Bone, K. Principles and Practice of Phytotherapy. Harcourt Publishers Ltd: London, 2000.
- Mncwangi, N.; Cheb, W.; Vermaak, I.; Viljoen, A. M.; Gericke, N. Devil's Claw – a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *Journal of Ethnopharmacology* 143, 755-771, 2012.
- Moatti, R.; Fauran, R.; Donadieu, Y. La phytothérapie. Librairie Maloine. Paris, 1983, pp.82.
- Moura, M. D. G.; Lopes, L. C.; Biavatti, M. W.; Busse, J. W.; Wang, L.; Kennedy, S. A.; Bhatnagra, N.; Bergamaschi, C. C. Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 5:86, 2016.
- Munkombwe, N. M. Acetylated phenolic glycosides from *Harpagophytum procumbens*. *Phytochemistry* 62,1231-1234, 2003.
- Naidoo, Y.; Heneidak, S.; Bhatt, A.; Karim, N.; Naidoo, G. Morphology, histochemistry, and ultrastructure of foliar mucilage – producing trichomes of *Harpagophytum procumbens* (Pedaliaceae). *Turkish Journal of botany*, 38:60-67, 2014.
- Netto, E.; Shuqair, N.; Balbino, E; Carvalho, A. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. *Revista Fitos Eletrônica*, 01(03), 2013.

Oliveira, E. M. A.; Maywald, P. G.; Rosa, G. A. A. Distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos através do SUS. Revista Eletrônica da Reunião Anual de Ciência – e_RAC, 3(1), 3-19, 2013.

Park, S. K. A systematic review on anti-inflammatory activity of harpagoside. Journal of biochemistry and molecular biology research, 2(3): 166-169, 2016.

Peixoto, M.M.; Júnior, A.F.S.; Santos, C.A.A.; Júnior, E.C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. Infarma, v.16, nº 13-14, 2005.

Qi, J.; Chen, J. J.; Cheng, Z. H.; Zhou, J. H.; YU, B. Y.; Qiu, S. Iridoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* DC (Devil's Claw). Phytochemistry 67, 1372-1377, 2006a

Qi, J.; Zhou, J.-H.; Chen, L.; Chen, J.-J.; Yu, B.-Y.; Qiu, S.-X. Study on chemical constituents in tuber of *Harpagophytum*. Chinese Pharmaceutical Journal 41, 1613-1615, 2006b

Qi, J.; Chen, J.-J.; Tu, Y.; Chen, L.; Yu, B.-Y. Chemical constituents of African plant *Harpagophytum procumbens*. Chinese Journal of Natural Medicines 5, 105-107, 2007.

Rocha, T. G.; Galende, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. Revista Uningá Review. V. 20, n. 2. pp 97-103, 2014.

Schopohi, P.; Gruneberg, P.; Melzig, M. F. The influence of harpagoside and harpagide on TNF- α secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells. Fitoterapia, 2016.

Seger, C.; Godejohann, M.; Iseng, L. H.; Spraul, M.; Girtler, A.; Sturm, S.; Stuppner, H. LC-DAD-MS/SPE-NMR hyphenation : A tool for the analyses of pharmaceutically used plant extracts: identification of isobaric iridoid glycoside regioisomers from *Harpagophytum procumbens*. Analytical Chemistry, 878-885, 2005.

Sharapin, N. Fundamentos de tecnologia de produtos fitoterápicos. 1ª ed. Colômbia. CAB e CYTED, 248p, 2000.

Silva, J. D.; Passos, M. M. B.; Simas, N. K.; Santos, M. I. S. Qualidade das bulas de fitoterápicos no Brasil. Vigilância Sanitária em debate, 4(2), 56-64, 2016.

Silva, T.; Dall-Pizzol, F.; Bello, C.; Mengue, S.; Schenkel, E. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. Revista Saúde Pública, 34 (2): 184-9, 2000.

Soulimani, R. Younos, C. Mortier, F. Derrieu, C. The role of stomachal digestion on the pharmacological activity of plant extracts, using as an example extracts of *Harpagophytum procumbens*. J Physiol Pharmacol, 72(12):1532-6, 1994.

Stewart, K. M.; Cole, D. The commercial harvest of devil's claw (*Harpagophytum spp*) in southern Africa: The devil's in the details. Journal of Ethnopharmacology, 100: 225-236, 2005.

Terra Junior, O. N.; Maldonado, J. V.; Amabio, A. Estudo do desempenho comercial dos insumos farmacêuticos vegetais sob a ótica do comércio exterior. Revista Fitos. Rio de Janeiro, Vol. 9(3), 161-252, 2015.

Tistaert, C.; Dejaegher, B.; Vander Heyden, Y. Chromatographic separation techniques and data handling methods for herbal fingerprints: A review. *Analytica Chimica Acta*, 690 (2), 148-161, 2011.

Tropicos. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2016. 21 Dec 2016. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/24300038>.

Van Wyk, B. E.; Gericke, N. *People's Plants. A guide to useful plants of southern Africa*, first ed., Briza Publications, Pretoria, p.146, 2000.

Veiga, V. F.; Pinto, A. C.; Maciel, M. A. M. Plantas medicinais: Cura segura?. *Química Nova*, 28 (3), 519-528, 2005.

Wagner, H.; Bladt, S. *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas*. 2 nd ed. Springer, editor. New York, 2001.

Wolf, L. G. *Avaliação da qualidade físico-química das drogas vegetais*. Universidade Estadual de Maringá, 2008.