

Extratos Secos Padronizados: Tendência Atual em Fitoterapia

Standardized dry extracts: current trend in Phytotherapy

Erika Prezzotto Feltrin¹, Marlus Chorilli^{2*}

¹Universidade Metodista de Piracicaba, Pós – Graduação em Controle de Qualidade de Fármacos, Medicamentos e Cosméticos, UNIMEP – Campus Taquaral, Rodovia do Açúcar, km 156, CEP 13400-911, Piracicaba, SP, Brasil

²Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Rodovia Araraquara-Jaú, km 1, Campus, 14801-902 – Araraquara, SP, Brasil

*E-mail: chorilli@fcfar.unesp.br

Resumo

Dados mostram que o uso das plantas medicinais em países industrializados constitui cerca de 20% do total de prescrições médicas. Tendo em vista a prática da Fitoterapia segura numa época em que se vivencia a expansão da medicina baseada em evidências, não se deve ter dúvidas sobre a eficácia e a segurança de intervenções terapêuticas, incluindo aquelas com medicamentos fitoterápicos. Logo, as provas da sua eficácia e segurança devem ser obtidas preferencialmente a partir de ensaios clínicos devidamente conduzidos, embora a legislação isente tais estudos para fitoterápicos de uso tradicional ou de uso bem estabelecido. Neste artigo, buscou-se analisar e discutir os benefícios e vantagens de se utilizar extratos secos padronizados em substituição a drogas em pó e extratos secos comuns na fabricação magistral de medicamentos fitoterápicos. A partir do estudo realizado, concluiu-se que para haver cada vez mais incentivo a essa prática terapêutica, sugere-se a realização de ensaios clínicos devidamente conduzidos para todo medicamento fitoterápico.

Palavras chave: medicamento fitoterápico, droga em pó, extrato seco padronizado.

Abstract

Data shows that the use of the medicinal plants in industrialized countries represents around 20% of the total medical prescriptions. Considering the need to establish a safe phytotherapeutic practice, specially when the evidence based medicine is a current tendency, phytotherapeutic medicines can no longer justify any doubts regarding its safety and efficacy. So, proof of efficacy and safety must result preferably from properly conducted clinical trials, although the legislation exempts such studies for traditional or well established phytotherapeutics. In this article, benefits and advantages of standardized dry extracts used in phytotherapeutic medicines instead of powder drugs and dry extracts are analyzed and discussed. The study reveals as main conclusive remark, that adequate clinical trials are essential to promote this therapeutical practice.

Key words: phytotherapeutic medicine, powder drug, standardized dry extract.

Recebido em 07/07/2009

Aceite em 29/03/2010

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2010; (7) 1: 109-115

Versão electrónica: <http://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasauade>

Introdução

A Fitoterapia é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. Ao longo do tempo têm sido registrados variados procedimentos clínicos tradicionais utilizando plantas medicinais, entretanto os estudos literários evidenciaram divergentes informações sobre a origem da Fitoterapia como prática medicinal. Alguns autores mencionam que os primeiros relatos do uso de plantas com finalidades terapêuticas datam aproximadamente no ano 3000 a.C. na obra Pen T'sao do chinês Shen Nung,^[1,2] enquanto outros afirmam que os primeiros registros foram escritos em placas de argila, oriundas da Mesopotâmia e datados por volta de 2600 a.C.^[3]

O isolamento da morfina da *Papaver somniferum*, em 1803, pelo farmacêutico Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, marcou o início do processo de extração de princípios ativos de plantas. A partir de então, a produção de fármacos via síntese química, o crescimento do poder econômico das indústrias farmacêuticas e a ausência de comprovações científicas de eficácia das substâncias de origem vegetal aliada às dificuldades de controle químico, físico-químico, farmacológico e toxicológico dos extratos vegetais até então utilizados, impulsionaram a substituição destes por fármacos sintéticos.^[2,4]

Atualmente, não apenas o consumo de produtos fitoterápicos, como também a utilização de plantas medicinais in natura vem apresentando um crescimento considerável no comércio de diversos países.^[5,6]

Nos países em desenvolvimento, bem como nos mais desenvolvidos, os apelos da mídia para o consumo de produtos à base de fontes naturais aumentam a cada dia. Os ervanários prometem saúde e vida longa, com base no argumento de que plantas usadas há milênios são seguras para a população. Nos Estados Unidos e na Europa, entretanto, há mais controle no registro e na comercialização dos produtos obtidos de plantas, sendo as normas para a certificação e o controle de qualidade de preparações vegetais mais rígidos. No Brasil, as plantas medicinais da flora nativa são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas, propagadas por usuários ou comerciantes. Muitas vezes essas plantas são, inclusive, empregadas para fins medicinais diferentes daqueles utilizados pelos silvícolas.^[7]

Assim, a prática da fitoterapia segura encontra uma série de dificuldades, que vão desde a identificação correta do material botânico utilizado à quase inexistência de estudos de segurança, eficácia e qualidade de grande parte das plantas,^[1] uma vez que as pesquisas realizadas para avaliação do uso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil ainda são incipientes, assim como o controle da comercialização

Introduction

Phytotherapy is one of the oldest forms of mankind medical practice. Multiple varied traditional clinical procedures using medicinal plants have been registered throughout times, but literature shows divergent information regarding phytotherapy and related medicinal practices origins. Some authors consider the 3000 b.C Pen T'sao of the chinese Shen Nung as the first register on the use of plants with therapeutical purposes^[1,2]. Others rather consider the Mesopotamian written clay plates, dated around 2600 b.C.^[3] as the documented proof for these activities.

The morphine isolation from the *Papaver somniferum*, by the pharmacist Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, in 1803, marked the beginning of the extraction process of plant actives. Since then, the chemical synthesis drugs, the economic power of the pharmaceutical industries and many scientific insufficiencies regarding effectiveness and difficulties regarding its quality control, including pharmacological and toxicological, explains its substitution for synthetic drugs and progressive disuse.^[2,4]

Currently, consumption of phytotherapeutic products and medicinal plants in natura evidences a considerable growth in several countries, offering a renewed commercial interest.^[5,6] In developing as in developed countries, the media are actually stimulating the consumer's interest for products from natural sources. Herbal shops and trademarks promise healthier and longer life, based on the argument that plants used for millennia are safer. But authorities and regulations do differ. In the United States and Europe, registration and marketing of plant derived products are controlled and have to comply with the published standards for certification and quality control of vegetal preparations. In Brazil, by opposite, the medicinal plants of native flora are consumed with little or no evidence of its pharmacological properties. Often these plants are used for other medicinal purposes different from those used by natives.^[7]

Thus, safe phytotherapy practice finds a number of difficulties, from the correct identification of botanical materials used to the insufficient proof of safety, efficacy and quality for a significant part of the plants,^[1] In Brazil research regarding safety and efficacy of medicinal plants and phytotherapeutics in still is incipient, and the marketing and commercial follow up of natural products by official agencies in far from being controlled^[2,8]

In industrialized countries, the use of medicinal plants represents about 20% of total medical prescriptions, but in emergent countries this number reaches 80%. In fact there are actually many references in literature considering the use of phytotherapeutics as a real possibility of treatment. However, questions regarding

pelos órgãos oficiais em feiras livres, mercados públicos ou lojas de produtos naturais.^[2,8]

Em países industrializados, dados mostram que o uso das plantas medicinais constitui cerca de 20% do total de prescrições médicas, sendo que em países emergentes esse número atinge 80%. Diante desse quadro, diversos alertas têm surgido na literatura, científica e leiga, no sentido de incentivar a comunidade médica à utilização de fitoterápicos como uma possibilidade real de tratamento. Não se deve olvidar, entretanto, que esta utilização deve ponderar sobre a dosagem, a forma de dispensação, os efeitos benéficos, os potenciais efeitos tóxicos e as interações medicamentosas, a fim de assegurar o uso racional dos mesmos.^[9,10,11]

As matérias-primas vegetais mais utilizadas para a produção de medicamentos fitoterápicos de forma sólida apresentam-se geralmente sob a forma de pó obtido da planta seca pulverizada, extrato seco ou extrato seco padronizado. Os pós são obtidos a partir da trituração ou moagem da planta previamente seca ou estabilizada. Para a qualidade de sua produção, devem ser empregadas apenas as partes recomendadas da planta, o que garante a maior concentração de substâncias ativas.^[10]

Os extratos secos são preparações obtidas pela eliminação total da fase líquida através de operação de secagem em pressão atmosférica ou reduzida, por liofilização ou ainda pela incorporação de solução extrativa em matriz sólida, com posterior secagem, devendo apresentar uma umidade residual máxima de 5%. Podem ser obtidos das frações extrativas mais adequadas do vegetal e produzidas com os solventes mais apropriados, que favorece seu conteúdo em substâncias ativas.^[12]

Os extratos secos também podem ser padronizados em relação a uma substância, ou grupo de substâncias, que identifique a droga vegetal ou que seja responsável pela ação terapêutica. Aquela empregada apenas para identificação é chamada marcador químico. Por outro lado, a substância responsável pela ação no organismo a qual, muitas vezes, é ainda capaz de identificar a planta, é dita marcador farmacológico ou substância ativa.^[13]

Dessa forma, pretende-se com este trabalho discutir os benefícios e vantagens de se utilizar extratos secos padronizados em substituição a drogas em pó e extratos secos comuns na fabricação magistral de medicamentos fitoterápicos.

Escolha da matéria-prima como sucesso terapêutico

A Fitoterapia tem como matéria-prima básica a planta medicinal. Embora o uso de infusões da planta fresca (chás) seja uma prática comum, isso não representa

the dosage, the dispensing form, the beneficial effect versus the potential toxicology, and the interactions with other drugs, must be faced in order to ensure its rational use.^[9,10,11]

Vegetal solid form raw materials used for the production of phytotherapy medicines are commonly presented as powder obtained from the sprayed dry plant, dry extract or standardized dry extract. The powders are obtained from crushing or grinding the previously dried stabilized plant. Only the recommended parts of the plant must be used to ensure the quality of the products, which also guarantees the highest concentration of active substances.^[10] Dry extracts are obtained from the total elimination of the liquid phase during the drying operation under normal or reduced atmospheric pressure or, by lyophilization or, by incorporation of the extractive solution in a solid matrix, followed by drying, where the residual moisture should not exceed 5%. Dry extracts may be obtained from the adequate extractive fractions and produced with the appropriate solvent, which favors the actives content.^[12] Dry extracts may also be standardized for one given substance or group of substances, that identifies the plant drug or the responsible for the therapeutic action. The substance which is used for the identification is called as chemical tracer. The active responsible for the body action, which may often be able to identify the plant, is called as pharmacological tracer or active substance.^[13]

So, the present work aims to discuss the benefits and advantages of the use of standardized dry extracts in substitution of the common powder drugs and dry extracts used in the production of phytotherapeutic medicines.

Choosing the raw material as a determinant of therapeutical success

The medicinal plant is the basic raw material in phytotherapy. Although the use of fresh plant infusions (teas) is a common practice, it can't be considered as a

uma forma de medicamento, uma vez que não passa pelas etapas básicas da farmacotécnica e também não possui a certificação de Controle de Qualidade.^[10]

Sabe-se que a produção e comercialização dos medicamentos fitoterápicos pelas empresas industriais farmacêuticas trouxeram consigo a necessidade dos órgãos governamentais formularem diretrizes para os dossiês, que são necessários aos pedidos de autorização para a produção e de comercialização dos medicamentos fitoterápicos.^[14]

Muitas dessas diretrizes estão contidas nas monografias e farmacopéias. As monografias sobre plantas medicinais começaram a ser publicadas no início da década de 1980. Diferentes das farmacopéias, cujos objetivos mais específicos seriam os de estabelecer padrões de qualidade a que os medicamentos devem obrigatoriamente obedecer, essas monografias visavam agrupar, padronizar e sistematizar o conhecimento das características e propriedades das plantas medicinais, tanto para auxiliar os médicos como para orientar a população.^[14]

No Brasil, as matérias-primas vegetais mais usadas para a produção de medicamentos fitoterápicos nas farmácias com manipulação apresentam-se geralmente sob a forma de pó obtido de planta seca ou estabilizada. Tal fato se explica pelo custo mais baixo para aquisição da droga pulverizada comparado ao extrato seco e, principalmente, ao extrato seco padronizado.^[9,15]

Contudo, a eficácia da droga em pó não pode ser comparada a do extrato seco padronizado, pois não há padronização da concentração de substâncias consideradas essencialmente importantes para a ação farmacológica. Tal observação é importante uma vez que nem todas as prescrições médicas para a manipulação de formulações fitoterápicas apresentam especificação quanto à apresentação na forma de droga pulverizada ou extrato seco padronizado.^[9] Dessa forma, pode-se recorrer à utilização das farmacopéias, que trazem informações sobre extratos com ação farmacológica.

Para que as ações benéficas da planta medicinal sejam seguramente obtidas, é importante que sejam utilizados medicamentos elaborados com o mesmo extrato empregado nos estudos clínicos, ou seja, padronizados para conter o mesmo percentual das substâncias responsáveis pelo efeito terapêutico da droga vegetal. Por essa razão, torna-se importante que a prescrição médica seja elaborada de modo a não permitir dúvidas na hora da manipulação do medicamento, não deixando margens para que seja aviada planta moída ou mesmo uma padronização diferente da que foi utilizada nos testes clínicos.^[1]

Entretanto, para que essa seja uma prática médica cada vez mais aplicada, torna-se imprescindível que para todo fitoterápico sejam realizados ensaios clínicos controlados, padronizados e duplos-cegos, conduzidos

pharmaceutical form, since it's not pharmacotechnically processed meaning that the quality control certification cannot be attributed.^[10]

It is known that the production and commerce of phytotherapeutic medicines by pharmaceutical industries brought about the need to regulated the sector, producing guidelines to build the technical dossiers needed to introduce phytotherapeutic medicines in the market.^[14] Some of these guidelines are obtained from product monographs and pharmacopoeias. Medicinal plant's monographs started to be published in the early 80's. Unlike pharmacopoeias, specifically dedicated to establish and verify quality standards, these monographs aimed to group, to standardize and systemize the knowledge regarding characteristics and properties of the medicinal plants, and to assist both doctors and the consumer as well.^[14]

In Brazil, plant raw materials used for phytotherapeutic medicines production, specially at the manipulation pharmacies, are most commonly under the form of powder obtained from the dry or stabilized plant. This is mostly due to the low cost of the sprayed drug compared to the dry extract and specially to the standardized dry extract.^[9,15] However, the efficacy of the powder drug cannot be compared to the standardized dry extract, simply because there is no standard for the concentration of those substances considered as crucial for the pharmacological action. This is particularly relevant since only a few phytotherapeutic prescriptions indicate the form - sprayed drug or standardized dry extract, required^[9] that would allow the use of pharmacopoeias.

In order to ensure that the beneficial actions of the medicinal plant are obtainable, it is important to use products with the same extract used in clinical studies, i.e., standardized, to ensure the same percentage of content, specially regarding those substances responsible for the plant therapeutical effect. Therefore, manipulation must be oriented by a clear prescription avoiding any doubts regarding the choice for using the pulverized plant or any form different from the one used in clinical trials even if standardized^[1] However to promote this kind of medical practice, controlled standardized double-blinded clinical trials are essential for all phytotherapeutics. These must use phytotherapeutic medicines obtained from the medicinal plant standardized dry extract, in order of ensure by methodological standards, fully updated and reliable information, that guarantees the efficacy and safety of medicinal plants and phytotherapeutic medicines.^[16]

Many phytotherapy enthusiast physicians, are not particularly concerned with the "evidence" stating that the growing acceptance of phytotherapeutic medicines is evidence enough for effectiveness. Nevertheless, in the present times where a clear evidence based medicine tendency is established, doubts about safety and

com medicamentos obtidos a partir de extrato seco padronizado da planta medicinal, a fim de se obter informações atualizadas, fidedignas e com padrões metodológicos que garantam a eficácia e segurança de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos.^[16]

Muitos médicos adeptos da Fitoterapia não se preocupam com as evidências já disponíveis e afirmam que o crescimento e a forte aceitação dos medicamentos fitoterápicos pelos pacientes são provas suficientes de sua eficácia. Mas, nessa época de expansão da medicina baseada em evidências, não se deve ter dúvidas sobre a eficácia e a segurança de intervenções terapêuticas, incluindo aquelas com medicamentos fitoterápicos; portanto, as provas da sua eficácia e segurança devem ser obtidas a partir de ensaios clínicos devidamente conduzidos.^[16]

Considerações finais

Com a revalorização do natural e da busca por alternativas mais seguras e menos danosas aos tratamentos convencionais, a Fitoterapia vem se apresentando como uma prática cada vez mais constante, no que diz respeito a uma terapia de escolha. Diante desse quadro atual, pode-se afirmar que o emprego de extratos secos padronizados na fabricação de medicamentos fitoterápicos, especialmente pelo setor magistral, é a tendência atual para garantia da obtenção do efeito terapêutico desejado pelo emprego da Fitoterapia, principalmente quando baseado em ensaios clínicos devidamente conduzidos.

A exemplo disso, pode-se citar o estudo de Rodrigues e colaboradores^[9] no qual os autores observaram a utilização de extrato seco padronizado de *Hypericum perforatum* pela maioria das farmácias verificadas quanto ao perfil das prescrições por elas aviadas. Apenas uma das três farmácias amostradas dispensou formulações com *H. perforatum* também na forma de droga pulverizada. Os autores deste trabalho não mencionam estar determinado pelas prescrições o emprego de extrato seco padronizado a pedido médico, o que ilustra a importância de que a prescrição médica seja elaborada de modo a não permitir dúvidas na hora da manipulação do medicamento.

Outra tendência é o direcionamento de esforços governamentais e da comunidade científica para os profissionais de saúde, indústria farmacêutica ou farmácias de manipulação, reunindo e produzindo informações científicas que permitam o desenvolvimento e/ou formulação de medicamentos e o estabelecimento de padrões adequados para a prescrição e dispensação, fornecendo subsídios para o desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e para a orientação farmacêutica.^[4] Entre estas medidas, estão a criação de algumas resoluções, entre elas a Resolução – RE no 89, de 16 de março de 2004, que aborda a lista

efficacy involving phytotherapeutic medicines must be eliminated, meaning that proof of safety and efficacy must be obtained from properly conducted clinical trials.^[16]

Final Notes

Revaluation of “natural” and search for better and safer alternatives to conventional treatments, has drawn the consumer's attention to Phytotherapy, recognized as a most common and constant practice regarding therapy possibilities. Under these circumstances, the use of standardized dry extracts for phytotherapeutic magistral production is the current trend to guarantee the expected therapeutic effect. A significant example is found in the study by Rodrigues and collaborators^[9] in which the authors analyzed the use of the standardized dry extract of *Hypericum perforatum* in most of the dispensation pharmacies. Only one out of three pharmacies dispensed *H. perforatum* in the form of sprayed drug. The authors do not mention the prescription request regarding the pharmaceutical form, and this shows how important is to have that specific statement in the prescription in order to avoid any doubts around the subject.

Another tendency is noted from government and from the scientific community towards health professionals, pharmaceutical industry and manipulation pharmacies, gathering and producing scientific information that contributes to the development and/or establishment of medicine formulation and standards adjusted to prescription and dispensation, providing funds to promote pharmaceutical guidance and industry.^[4] Among those, the Resolution – RE no 89, of 16 of March of 2004, addresses the simplified registration list of phytotherapies.^[17]

International organizations and national authorities have published norms to guide the conduct of clinical trials with phytotherapies in which the requirements for the conventional drugs have been adapted to the particular case of traditional medicines.^[18] These are normally wide broad norms, sometimes very detailed, and often overpassed. Moreover, national norms and regulations attend to the regulatory needs and

de registro simplificado de fitoterápicos.^[17] Organizações internacionais e autoridades nacionais têm publicado normas para orientar a realização de ensaios clínicos com fitoterápicos nas quais as exigências requeridas para os fármacos convencionais têm sido adaptadas para o caso particular dos medicamentos tradicionais.^[18]

Estas normas são habitualmente amplas em sua cobertura, muito detalhadas, e freqüentemente ultrapassadas. Além disso, normas e regulamentos nacionais atendem às necessidades regulatórias e ao formalismo de cada país. Dessa forma, torna-se necessário que uma organização internacional como, por exemplo, a Organização Mundial de Saúde, defina de forma clara e concisa as informações necessárias para a condução de ensaios clínicos nos quais as plantas medicinais e os fitoterápicos serão avaliados para o diagnóstico ou para o tratamento das doenças.^[18]

O público-alvo para essas recomendações está essencialmente constituído de pesquisadores clínicos que desejam avaliar os benefícios e os riscos dos fitoterápicos. Em seguida, estão as agências regulatórias nacionais. Justamente por isso, as recomendações devem ser redigidas em termos amplos, de forma a atender aos pesquisadores clínicos, bem como à situação regulatória global. Espera-se que estas recomendações forneçam o embasamento adequado para a realização de ensaios clínicos com plantas medicinais e com fitoterápicos que possam ser aprovados pelas agências regulatórias nacionais. Esse processo aumentaria as chances de determinar quais são as plantas medicinais e os fitoterápicos que apresentam eficácia e segurança para o uso na prática clínica e no tratamento de doenças.^[18]

formalisms of each country. It is necessary that an international organization such as the World Health Organization, defines clear and concisely, the necessary information to conduct clinical trials with medicinal plants and phytotherapics, having in mind its application in diagnosis or treatment of diseases.^[18]

The target for these recommendations are essentially clinical researchers dedicated to benefits and risks assessment of phytotherapics. Also the national regulatory agencies. Ans this is why these recommendations must be wide enough in form and content, involving research but also the global regulatory situation, providing the fundamentals of good clinical practice and trials for medicinal plants and phytotherapics that may be adopted by national regulatory agencies. This process would determine which medicinal plants and phytotherapics shows adequate efficacy, effectiveness and safety for clinical practice and treatment of diseases.^[18]

Referências / References

- [1]. Rocha LM. Cuidados na preparação de medicamentos com extratos padronizados de Ginkgo biloba. *Infarma* 2006 18:33-36.
- [2]. Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Rev Bras Ciênc Farm* 2006 42:289-306.
- [3]. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med* 2006 27:1-93.
- [4]. Rates SMK. Plants as source of drugs. *Toxicon* 2001 39:603-13.
- [5]. Duarte MR, Bardal D. Qualidade de amostras de fármacos vegetais comercializados em Curitiba-PR. *Visão Acadêmica* 2002 3:65-68.
- [6]. Brandão MGL, Freire N, Vianna-Soares CD. Vigilância de fitoterápicos em Minas Gerais. Verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila. *Cad. Saúde Pública* 1998 14: 613-16.
- [7]. Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Quim Nova* 2005 28: 519-28.
- [8]. Baby AR. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações cosméticas anticelulíticas contendo o extrato vegetal comercial de *Trichilia catigua* Adr. Juss (e) *Ptychopetalum olacoides* Bentham, padronizado em flavonóides totais. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- [9]. Rodrigues MG, Mendonça MM, Paula JAM. Análise do uso racional de *Hypericum perforatum* a partir do perfil das prescrições médicas aviadas em farmácias de Anápolis-GO. *Rev Eletr Farm* 2006 3: 42-52.
- [10]. Bruneton, J. Elementos de fitoquímica y de farmacognosia. Zaragoza: Editorial Acribia, 1991.

- [11]. Banov D, Baby AR, Del Bosco LM, Kaneko TM, Velasco MVR. Caracterização do Extrato Seco de Ginkgo biloba L. em Formulações de Uso Tópico. *Acta Farm. Bonaerense* 2006 25(2):219-24.
- [12]. Sonaglio D, Ortega GG, Petrovick PR, Bassani VL. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3.ed.rev. Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS/UFSC, 2001.
- [13]. Rocha LO, Soares MMSR, Corrêa CL. Análise da contaminação fúngica em amostras de *Cassia acutifolia* Delile (sene) e *Peumus boldus* (Molina) Lyons (boldo-do-Chile) comercializadas na cidade de Campinas, Brasil. *Rev Bras Cienc Farm* 2004 40:521-27.
- [14]. Oliveira WP, Souza CRF, Lim CJ, Grace JR.. Identification of the state of a wet spouted bed through time-frequency analysis of pressure fluctuation time series. *Canadian Journal of Chemical Engineering* 2009 87:289-97.
- [15]. Veiga Junior VF, Mello JCP. As monografias sobre plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2008 18(3): 464-471.
- [16]. Alexandre RF, Garcia FN, Simões CMO. Fitoterapia baseada em evidências. Parte 1. Medicamentos fitoterápicos elaborados com Ginkgo, Hiérico, Kava e Valeriana. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 2005 24:300-309.
- [17]. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução – RE no 89, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da lista de registro simplificado de fitoterápicos. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 29 out. 2009.
- [18] Brasil. Ministério da Saúde. Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com Fitoterápicos. 2008. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapicos.pdf>. Acesso em: 29 out. 2009.
- [10] Altmann J. Acoustic weapons – a prospective assessment. *Science & Global Security* 2001, 9, 165-234.
- [11] Donn WL, Balachandran NK. Mount St. Helens eruption of 18 May 1980: Air waves and explosive yield. *Science* 1981, 213, 539-41.