

FÁRMACOS E FITOTERÁPICOS: A NECESSIDADE DO DESENVOLVIMENTO DA INDÚSTRIA DE FITOTERÁPICOS E FITOFÁRMACOS NO BRASIL**Rosendo A. Yunes**

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis - SC

Rozangela Curi Pedrosa

Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis - SC

Valdir Cechinel Filho

Curso de Farmácia/CCS, Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), 88302-202 Itajaí - SC

Recebido em 30/9/99; aceito em 27/6/00

PHARMACEUTICS AND PHYTOTHERAPICS: THE NEED FOR DEVELOPMENT OF THE INDUSTRY OF PHYTOPHARMACEUTICS AND PHYTOTHERAPICS IN BRAZIL. We discuss briefly the development and the present status of medicinal chemistry. In this context, we consider the therapeutic possibilities of the phytotherapy. On the basis of this analysis, the development of the phytopharmaceutical industry in Brazil is shown to be of essential importance for both the university and the Country due to the human and technological resources involved.

Keywords: medicinal chemistry, pharmaceuticals, phytotherapics

INTRODUÇÃO

A Fitoterapia constitui uma forma de terapia medicinal que vem crescendo notadamente nestes últimos anos, ao ponto que atualmente o mercado mundial de fitoterápicos gira em torno de aproximadamente 22 bilhões de dólares. Dentro desta perspectiva, esperar-se-ia que o Brasil fosse um país privilegiado, considerando sua extensa e diversificada flora, detendo aproximadamente um terço da flora mundial. Além disso, existe no país um grande número de grupos de pesquisa que tem contribuído significativamente para o desenvolvimento da química de produtos naturais de plantas, a quimiotaxonomia, a farmacologia de produtos naturais e outras áreas relacionadas. No entanto, nosso país não tem uma atuação destacada no mercado mundial de fitoterápicos, ficando inclusive atrás de países menos desenvolvidos tecnologicamente. Devido a esta situação preocupante, procuramos mostrar neste artigo a viabilidade de investimento na elaboração de fitoterápicos, considerando o avanço da Química Medicinal Clássica. Discutimos também os possíveis caminhos para o Brasil conseguir destacar-se na produção de fitoterápicos e fitofármacos a nível mundial.

BREVE ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DA QUÍMICA MEDICINAL

Faz aproximadamente 100 anos que Emil Fisher (1852-1919) usou a analogia da chave e fechadura para compreendermos a ação de uma enzima que posteriormente foi estendida para a ação de um fármaco. Na mesma época, Paul Ehrlich (1854-1915) sugeriu, para orientar os trabalhos farmacológicos, o modelo da bala mágica que levaria o medicamento aos tecidos doentes sem afetar os sadios. O reconhecimento do receptor por parte do fármaco e o planejamento racional deste fármaco são dois importantes aspectos que formam as bases da atual Química Medicinal¹.

Podemos arbitrariamente dizer que o desenvolvimento efetivo da Química Medicinal inicia-se nas décadas de 40 e 50 seguindo o modelo da aspirina, isto é, a síntese química e ensaios farmacológicos para avaliar os resultados. Na década de 60 se desenvolve efetivamente a bioquímica, área de conhecimento que muito contribuiu para o avanço da própria Química Medicinal. As pesquisas em bioquímica permitiram o

conhecimento das bases moleculares da homeostasia celular (bioquímica celular), bem como as alterações metabólicas, responsáveis por várias patologias (bioquímica fisiológica). Este conjunto de conhecimentos tornou possível eleger alvos moleculares a ser trabalhados pela Química Medicinal. Como exemplo, podemos salientar o estudo envolvendo o metabolismo do colesterol, um componente da membrana celular e precursor de muitas biomoléculas essenciais como os hormônios esteroidais (testosterona, progesterona, cortisol, etc.), vitamina D e sais biliares, cujas modificações na biossíntese ou catabolismo podem levar à hipercolesterolemia e em alguns casos à arteriosclerose e hipertensão². Desta forma, foi possível o desenvolvimento de importantes fármacos, como as estatinas (lavastatina, mevastatina, etc.), inibidores específicos da HMG CoA redutase, enzima marca-passo responsável pela regulação da síntese endógena do colesterol³.

Nos anos 70 começam a surgir as primeiras contribuições da Físico-Química Orgânica. Esta área de conhecimento inicia-se com a conhecida equação de Hammett (~1930)^{4,4a} que correlaciona valores obtidos de dados cinéticos com aqueles obtidos do equilíbrio químico (termodinâmicos), denominada relação extratermodinâmica ou relação linear de energias livres. Hammett e especialmente seus seguidores conseguem determinar descritores moleculares de fatores polares, eletrônicos e estéricos que afetam a reatividade química dos compostos^{5,6}.

Entretanto, ainda em 1960, Fujita e Hansch propuseram uma equação de correlação entre a atividade biológica com fatores polares (polares-eletrônicos) e lipofílicos das moléculas⁷. Este novo descritor molecular foi previamente estabelecido por Hansch, considerando a necessidade do transporte do fármaco através das membranas biológicas até o sítio-alvo (receptor). Muitos outros métodos foram desenvolvidos para interpretar as mudanças de atividade produzidas pelas diferentes estruturas moleculares. Atualmente existem uma miríade de descritores moleculares, o que demonstra claramente as dificuldades de análise espacial das moléculas. Quando as três dimensões são consideradas, como nos sistemas naturais, eles se tornam um sistema complexo que não é descrito de forma simplesmente linear mas que respondem a equações não lineares.

Na década de 80, com o advento de novos e poderosos computadores, inicia-se a Química Computacional, que passa a auxiliar a Química Medicinal⁸. Esta fundamenta-se na química

teórica, constituída por teorias propostas para descrever quantidades experimentalmente determinadas ou não determináveis. Assim, a Química Computacional, mediante o uso de algoritmos matemáticos, permite prever efeitos causados por estruturas reais ou imaginárias. São de importância nesta área a mecânica quântica, a mecânica molecular, a análise conformacional, a teoria de gráficos moleculares, o desenho de moléculas auxiliados por computador e as relações quantitativas de estrutura-atividade⁹.

Finalmente, na década de 90 aparece a Biologia Molecular, que está fundamentalmente ligada à Engenharia Genética, ciência nova que teve seu marco inicial em 1975. Esta ciência esta dando uma contribuição importante na determinação de novos alvos moleculares e novas metodologias para o estudo e produção de fármacos. Assim, entre as aplicações da Biologia Molecular pela indústria farmacêutica, podemos destacar: i) a determinação da etiologia gênica de algumas doenças. Neste caso é necessário, por exemplo, conhecer o porque da resistência de algumas bactérias a determinados antibióticos na procura de alvos mais seguros para o efeito dos mesmos. Por outro lado, existem aproximadamente 5000 distúrbios genéticos que afetam o homem provocando várias patologias. O conhecimento dos genes que predispoem a determinadas doenças e como eles interagem deve conduzir à descoberta de novos e importantes fármacos, como no caso da hipertensão arterial, câncer, mal de Alzheimer, etc; ii) identificação e confirmação da participação de determinados receptores em certas doenças mediante a clonagem dos mesmos; iii) produção de peptídeos terapêuticos como no caso da insulina; iv) criação de organismos para screening; v) utilização de animais transgênicos mediante a incorporação de genes humanos nos mesmos para determinar sua função e testar fármacos que atuam na sua expressão¹⁰.

NOVOS FÁRMACOS PRODUZIDOS PELOS MAIS RECENTES AVANÇOS DA QUÍMICA MEDICINAL

É importante observar alguns fármacos modernos (fármaco: compreendido como uma molécula de estrutura determinada com efeitos sobre os sistemas fisiológicos e estados patológicos, cujos efeitos secundários não desejados são bem estabelecidos) que foram desenvolvidos usando as contribuições mais recentes da Química Medicinal. Devemos ter em mente que esta ciência segue o paradigma ocidental, onde um fármaco corresponde a uma molécula pura com efeitos terapêuticos e secundários bem determinados. Desta forma, é possível conhecer ou estudar a provável interação farmacológica de dois fármacos, caso seja necessário o uso de ambos simultaneamente.

Fármacos moduladores seletivos de receptores: foi demonstrado que os receptores de hormônios esteroidais são bastante flexíveis e que, por isto, podem associar-se a diversos ligantes na condição de que existam certos elementos de reconhecimento, como por exemplo o grupo hidroxila na posição 3 do anel ciclopentanoperhidrofenantreno. Isto está correlacionado ao que se conceitua atualmente como “farmacóforo”, que designa o grupamento necessário para se obter uma determinada atividade¹¹. Portanto, isto implica: i) que esse padrão estrutural deve ser reconhecido pelo receptor, ii) que pode ligar-se ao receptor de uma forma especial, iii) que depois de ligar-se pode induzir mudanças conformacionais no receptor que são acompanhadas de mudanças em sua própria conformação. No caso dos estrógenos, hormônios cuja estrutura fundamental é o estradiol, o “farmacóforo” está constituído por dois grupos que podem fazer ligação de hidrogênio separados, através de uma estrutura lipofílica, por uma distância aproximada de 1 nanômetro (Figura 1).

Durante muito tempo os químicos médicos acreditavam que um fármaco era agonista ou antagonista de um determinado hormônio ou neurotransmissor em um dado receptor sem depender do órgão ou tecido que possuía este receptor.

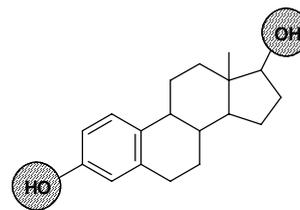


Figura 1. Estrutura do estradiol com o grupo farmacóforo constituído por dois grupos hidroxila separados por uma estrutura lipofílica de 1 nanômetro.

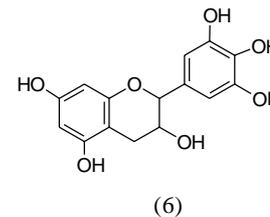
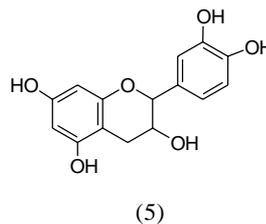
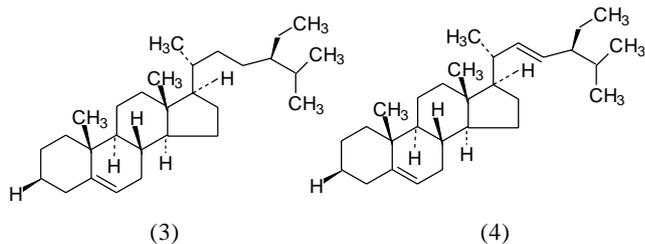
No entanto, foi demonstrado que algumas moléculas estruturalmente próximas aos estrógenos são agonistas em alguns tecidos e antagonistas em outros, mas atuando sempre sobre o mesmo receptor. Assim foram desenvolvidos alguns fármacos, como o tamoxifeno, o raloxifeno e o ICI 164384¹², que administrados para prevenir a osteoporosis atuam como antiestrogênicos no útero (inibem a proliferação de células do endométrio) e sobre as células cancerosas estrógenos-dependentes, ao mesmo tempo que conservam a atividade estrogênica sobre os receptores ósseos e reduzem a concentração de colesterol no sangue.

Planejamento racional: a partir dos dados obtidos da Análise Estrutural, da Bioquímica e da Biologia Molecular, assim como de Cálculos Mecânicos-Quânticos, é possível realizar a modelagem molecular de fármacos. A modelagem é a criação de um modelo tridimensional, através do uso de programas computacionais, que pode se deslocar em todas as direções no espaço. Este modelo permite determinar as propriedades estéricas e eletrônicas de estruturas parciais ou substituintes de possíveis fármacos em relação a sua interação com um receptor conhecido. O ponto de partida é uma substância protótipo sobre a qual se realizam os ajustes (correções) finos necessários para otimizar suas propriedades¹³.

Este tipo de abordagem está sendo extremamente importante na pesquisa de fármacos para o tratamento de inúmeras doenças, incluindo a AIDS. Assim, foram idealizadas as moléculas inibidoras das proteases associadas à reprodução dos vírus HIV. Desta forma, algumas uréias cíclicas parecem adequar-se perfeitamente às relações simétricas de ligação no centro ativo das proteases do vírus. As novas combinações triplas que foram capazes de reduzir a concentração do vírus a limites inferiores àqueles que podem ser detectados no sangue foram conseguidas por este método¹⁴.

Estudos recentes realizados com o vírus influenza tipo A e B (vírus da gripe) demonstraram que a ligação à hemaglutinina, uma proteína viral, com o ácido siálico presente na membrana celular, seria o sinal que levaria à interiorização do vírus pela célula. Após este evento, o vírus se reproduz no meio intracelular e novamente migra para a membrana, expondo uma maior quantidade de ácido siálico. Este ácido, exposto, atrairia rapidamente outros novos vírus levando ao agrupamento destes na superfície celular. Para que ocorra a propagação da infecção virótica se faz necessário a quebra da ligação do vírus com a membrana celular, hemaglutinina/ácido siálico, o que é efetivamente feito pela enzima neuraminidase viral. Então, o vírus livre pode cair na circulação e infectar novas células. O conhecimento da base molecular da infecção virótica levou à pesquisa de substâncias que pudessem competir com o ácido siálico pela ligação no sítio ativo da neuraminidase. Assim, foi sintetizado o “zanamivir”, composto que se liga mais efetivamente a esta enzima que o próprio ácido siálico, impedindo a continuidade do processo de infecção viral¹⁵. Os resultados clínicos obtidos com este composto se mostraram extremamente promissores, de forma que o fármaco deverá ser brevemente lançado no mercado farmacêutico como medicamento anti-gripal.

Transporte de fármacos: muitos esforços foram realizados para otimizar a adsorção, solubilidade e outras propriedades de importantes fármacos pelo uso de diversos transportadores dos mesmos, como ciclodextrinas, microcápsulas, etc¹⁶.



Como pôde ser observado, a HBP, uma patologia de alta incidência na população masculina, possui uma etiologia múltipla e o estudo das bases moleculares desta doença nos leva a supor diferentes alvos bioquímicos a ser atingidos. Isto significa que seria muito difícil a utilização de um único fármaco sintético para o tratamento desta patologia. A prática clínica tem demonstrado isto claramente, uma vez que o tratamento sintomático deste distúrbio tem requerido, na maioria dos casos, a utilização concomitante de um inibidor da 5 α -redutase associado à antagonistas α -adrenérgicos, além de anti-inflamatórios²⁷. Interações farmacológicas decorrentes desta prática médica podem ser inúmeras, o que consequentemente eleva consideravelmente os riscos toxicológicos da associação de fármacos.

Em contraposição aos novos fármacos produzidos pela Química Medicinal com bases nos atuais conhecimentos das bases moleculares da HBP, foi comercializado o Permixon[®], um fitoterápico constituído do extrato lipoesterólico da *S. repens*. Este fitoterápico aparentemente atinge todos os alvos moleculares anteriormente citados com um risco toxicológico menor e eficácia terapêutica equivalente aos fármacos já existentes no mercado. Isto foi claramente comprovado pelo estudo clínico comparativo randomizado realizado por Carraro et al.²⁸, o qual utilizou 1.098 pacientes tratados com Finasterida (inibidor específico da 5 α -redutase) ou Permixon[®] e também por recente revisão sistemática apresentada por Wlitt e cols. com base em trabalhos científicos realizados de 1966 a 1997 sobre a HBP e a fitoterapia²⁹.

Podemos salientar algumas das vantagens dos fitoterápicos que atualmente justificam seu uso, como:

1. *Efeitos sinérgicos*: de maneira geral, as plantas apresentam vários compostos com efeitos similares. Podemos mencionar, por exemplo, o efeito anti-malárico da artemisinina, composto presente na *Artemisia annua*, que atualmente é utilizada no combate ao *Plasmodium falciparum* e *vivax*. Aparentemente, vários flavonóides desta planta apresentam algum efeito sinérgico sobre a malária quando associados a artemisinina. Sabe-se que o IC₅₀ da artemisinina é de 9,0 nM, mas quando associado a 5 μ M de chrisosplenol, este índice se reduz a 3,1 nM, e se associado a 5 μ M de cirsilineol, este índice se reduz a 2,2 nm³⁰. Portanto, a associação destes compostos aumenta o efeito anti-malárico da artemisinina. Outro exemplo importante seria o efeito analgésico da *Croton urucurana*, planta popularmente utilizada no tratamento da dor e inflamação. Já foram isolados em nosso laboratório a catequina (5) e a galocatequina (6) do extrato de acetato de etila desta planta, as quais exerceram efeito analgésico em camundongos. Porém foram muito menos potente do que a própria fração. O mesmo ocorre com o glicosídeo do β -sitosterol, presente na fração metanólica deste planta, que possui uma baixa atividade analgésica e isoladamente não justificaria o potente efeito analgésico observado para esta fração. O efeito analgésico de *C. urucurana* se deve a uma associação de vários fitoconstituintes, incluindo campesterol, stigmasterol, β -sitosterol, ácido acetil-aleuritólico, catequina, galocatequina e glicosídeo do β -sitosterol. É importante ressaltar que nestes exemplos, os compostos isolados, apesar de se encontrarem em concentrações baixas, atuam sinérgicamente, provavelmente através do mesmo mecanismo de ação ou por mecanismos diferentes³¹.

2. *Associação de mecanismos por compostos agindo em alvos moleculares diferentes*: foi anteriormente indicado o uso de extrato lipoesterólico da *S. repens* no tratamento da HBP. Este fitoterápico apresenta compostos que agem inibindo a atividade da 5 α -redutase, impedindo a formação da DHT. Além disto, é possível que outros compostos presentes neste extrato sejam capazes de competir pelos receptores nucleares da DHT e favorecer a liberação de Fator de Crescimento Epidermal (EGF)³². Apresenta também compostos que agem possivelmente inibindo a ciclooxigenase ou lipoxigenase, reduzindo o processo inflamatório e compostos que agem como antagonistas α -adrenérgicos e bloqueadores de cálcio que explicariam seu efeito benéfico sobre o trato urinário permitindo uma micção mais livre.

3. *Menores riscos de efeitos colaterais*: considerando que os compostos ativos se apresentam em concentrações reduzidas nas plantas, são muito menores os riscos de efeitos secundários não desejáveis. A experiência observada com os chás medicinais confirma este afirmativa. Entretanto, esta opinião é polêmica pois alguns pesquisadores opinam que a afirmação sobre menores efeitos colaterais não tem embasamento científico, porque a correlação dose-tempo, não a dose-efeito, não está delineada.

4. *Menores custos de pesquisa*: enquanto a descoberta e desenvolvimento de um novo fármaco envolve investimentos altíssimos, cujo custo de pesquisa que varia entre 300 a 500 milhões de dólares^{33,34,35}, o desenvolvimento de um novo fitoterápico pode ser obtido a custos muito menores.

Os itens 1 e 2 descritos acima devem ser analisados e estudados intensivamente a fim de obter melhores fitoterápicos que possam competir com os fármacos modernos produzidos pela Química Medicinal clássica. Esta afirmação está fundamentada no fato de que a hominização coevoluciona com as plantas durante milhões de anos e neste período os hominídeos ingeriram plantas como alimentos e como remédios para defender-se das doenças. Na evolução das plantas, o processo deve ter favorecido a sinergia e desfavorecido o antagonismo dos compostos químicos que, como é conhecido, tem funções de defesa. Provavelmente a sinergia deve ter favorecido a sobrevivência na luta contra fatores ambientais adversos e as pestes.

Considerando que a atividade destes fitoquímicos nos humanos tem alvos metabólicos e químicos paralelos, parece lógico concluir que a sinergia deve atuar também nas aplicações médicas. Assim, merece ser revista a abordagem de algumas indústrias farmacêuticas ou grupos de pesquisas, que selecionam um dos compostos ativos, geralmente os mais abundantes, e desprezam a mistura que na maioria das vezes parece ser mais efetiva. Neste contexto, acreditamos que a sinergia e a associação de mecanismos permitirão no futuro o desenvolvimento de fitoterápicos mais seguros e menos agressivos ao organismo.

Além disto, deve-se indicar que os estudos fitoquímicos de algumas plantas permitiram um grande avanço nas pesquisas de novos fármacos ao fornecer também substâncias protótipo para o desenho de fármacos mais eficientes em determinados alvos moleculares¹⁴.

A FITOFARMACÊUTICA NO BRASIL

Infelizmente, o estado de arte da maioria dos fitoterápicos fabricados atualmente pela indústria brasileira está fundamentado

somente no uso popular das plantas sem nenhuma comprovação pré-clínica nem clínica, não podendo portanto ser competitivo a nível nacional e muito menos internacional. Esta situação poderá levar ao desaparecimento das indústrias nacionais de fitoterápicos. Diante desta perspectiva, indagamos permanentemente quais seriam os fatores responsáveis por esta grave situação. Evidentemente são vários e de diferentes níveis de responsabilidade. Com a intenção de gerar uma mudança neste sentido, podemos indicar os fatores mais importantes e decisivos que devem ser corrigidos para o desenvolvimento no país nesta área de importância fundamental.

Em primeiro lugar parece evidente a falta de uma política "definida, permanente e comprometida" com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, especialmente a fitofarmacêutica nacional por parte das autoridades responsáveis a nível nacional. A CEME (Central de Medicamentos) tinha, há alguns anos, elaborado um plano de desenvolvimento de fitoterápicos, com a participação da comunidade científica e que teria grandes chances de dar certo, mas que naufragou por falta de "continuidade" de apoio governamental devido à contínua mudança das cabeças responsáveis, ocasionando o desvio de orientação na área da saúde^{36, 36a}.

Em segundo lugar podemos indicar a ausência de uma real integração das diferentes áreas de conhecimento (química, bioquímica, farmacologia, botânica, tecnologia farmacêutica, etc.) necessária para obter um resultado efetivo, uma vez que muitos pesquisadores se dedicaram isoladamente à determinação de novas estruturas ou novos efeitos biofarmacológicos, não ocorrendo a ligação necessária para a obtenção de extratos ativos, como possíveis fitoterápicos.

Em terceiro lugar podemos salientar a incompetência da indústria nacional de fitoterápicos, interessadas somente no lucro imediato e não no desenvolvimento de empresas competitivas a nível internacional, que poderia gerar emprego para muitos cientistas de alto nível, técnicos e outros trabalhadores nesta área. Podemos dizer que os investimentos em pesquisa nesta área por parte da indústria foram nulos. No entanto, atualmente parece haver um maior interesse da indústria no desenvolvimento de fitoterápicos ou fitofármacos, talvez estimulada pela nova lei de regulamentação de medicamentos ou pela nova lei de patentes no Brasil.

A produção de fitofármacos (entendidos aqui como moléculas puras obtidas de plantas) deveria ser considerada numa etapa posterior pois é muito pouco provável que um composto extraído de planta se transforme num fármaco mas sim num protótipo que permita a síntese de análogos com as propriedades que um fármaco exige. Este fato aumenta notavelmente os custos de obtenção.

Diante destas observações, desejamos alertar aos jovens pesquisadores para que, através desta experiência negativa, possam corrigir esta situação no futuro a fim de permitir que o Brasil ocupe o lugar que merece no panorama do desenvolvimento de fitoterápicos/ fitofármacos mundial.

REFERÊNCIAS

- King, F. D.; In *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*; The Royal Society of Chemistry, Inglaterra, 1994.
- Litwack, G.; In: *Textbook of Biochemistry: with Clinical Correlations*; 3th Ed.; Wley-Liss Publ.; New York, 1992, p.901.
- Clark, A .M.; *Pharmaceut. Res.*; **1996**, *13*, 1133.
- Hammett, L. P.; *Physical Organic Chemistry*; 1st Ed.; Mc Graw Hill; USA, 1940.
- A equação de Hammett (1930), que correlaciona valores obtidos de dados cinéticos com aqueles obtidos do equilíbrio químico, é uma correlação que não pode ser deduzida de nenhum princípio da termodinâmica e por isso se denomina como expressa no nosso texto "relação extra-termodinâmica". Como tanto o equilíbrio químico quanto as constantes de velocidade podem ser expressados em função da energia livre também pode observar-se que é uma relação linear de energias livres.
- Taft, R. W.; *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley; USA, 1956.
- Taft, R. W.; Lewis, I. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5343.
- Hansch, C.; Maloney, P. P.; Fujita, T.; *Nature* **1962**, *194*, 178.
- Perun, T. J.; Prost, C. L.; *Computer-Aided Drug Design: Methods and Applications*; Dekker; USA, 1989.
- Silverman, R. B.; *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*; Academic Press Inc.; USA, 1992.
- Hobden, A. N.; *The Contribution of Molecular Biology to Drug Discovery*, In *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ed. Wermuth C. G.; Academic Press; Grã-Bretanha, 1996.
- Patrick, G. L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press, Grã-Bretanha; 1995.
- Kuiper, G. G. J. M.; Cakquist, M.; Gustafsson, J.; *Science and Medicine* **1998**, *5*, 36.
- Barreiro, E. J.; Rodrigues, C.R.; Albuquerque, M.G.; Sant'Anna, C. M. R.; Alencastro, R.B.; *Quim. Nova* **1997**, *20*, 300.
- Borris, R.; *Chemistry, Biological and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from the Americas*, In: *Proceedings of the IOCD/CYTED Symposium*; Panama, 1997, p.43.
- Laver, G.; Bischofberger, N.; Webster, R. G.; *Scientific American* **1999**, *280*, 78.
- Montanari, M. L. C.; Montanari, C. A.; Pilo-Veloso, D.; Beezer, A. E.; Mitchell, J. C.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 470.
- Furlan, R. L. E.; Labadie, G. R.; Pellegrinet, S. C.; Ponzo, V. L.; *Quim. Nova* **1996**, *19*, 411.
- Upton, R.; Graff, A.; Williamson, E.; Bunting, D.; Gatherum, D. M.; Cott, J.; *St. Jojn's Wort: Hypericum perforatum*, In: *American Herbal Pharmacopoeia T.M. and Therapeutic Compendium*, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, USA, 1997, p.3.
- Alonso, J., *Fitociencia* **1997**, *1*, 20.
- Lavie, D.; Freeman, D.; Bock, H.; Fleischer, J.; Van Kranenburg, K.; Ittah, Y.; Mazur, Y.; Lavie, G.; Liebes, L.; Meruelo, D.; *Proceeding of the 11th International Symposium on Medicinal Chemistry*; Jerusalem, 1990, p. 321.
- Tammela, T.; *Drug and Aging* **1997**, *10*, 349.
- Lobaccaro, J.M.; Boudon, C.; Lumbroso, S.; Lechevallier, E.; Mottet, N.; Rebillard, X.; Sultan, C.; *Annales d'Endocrinologie* **1997**, *58*, 381.
- Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; *Fitoterapia* **1997**, *68*, 99.
- Di Silverio, F.; Flammia, G. P.; Sciarra, A.; Caponera, M.; Mauro, M.; Buscarini, M.; Tavan, M.; D'Eramo, G.; *Minerva Urology Nefrology* **1993**, *45*, 143.
- Marandola, P.; Jallou, H.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; *Fitoterapia* **1997**, *68*, 195.
- Goepel M.; Hecker U.; Krege S.; Rubben H.; Michel M. C.; *The Prostate* **1999**, *38*, 208.
- Albertsen, P. C.; *Hospital Practice* **1997**, *15*, 1.
- Carraro, J-C.; Raynaud, J-P.; Koch, G.; Chisholm, G. D.; Di Silverio, F.; Teillac, P.; Calais Da Silva, F.; Cauquil, J.; Chopin, D. K.; Hamdy, F. C.; Hanus, M.; Hauri, D.; Kalinteris, A .; Marencak J.; Perier A.; Perrin P.; *The Prostate* **1996**, *29*, 231.
- Wilt, T. J.; Ishani, A.; Stark, G.; MacDonald, R.; *J. Am. Med. Assoc.* **1998**, *280*, 1604.
- Kaufman, P. B.; Lseke, L. J.; Warber, S.; Duke, J. A .; Briellmann, H. L.; *Natural Products from Plants*, CRC Press, USA, 1998.

31. Peres, M. T. L. P.; Delle Monache, F.; Pizollatti, M. G.; Santos, A. R. S.; Beirith, A.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; *Phytother. Res.* **1998**, *12*, 209.
32. Di Silverio, F.; Monti, S.; Sciarra, A.; Varasano, P.A .; Martinin C.; Lanzaran S.; Eramo, G.D.; Di Nicola, S.; Toscano, V.; *The Prostate* **1998**, *37*, 77.
33. Engel S.; Jalkiewicz J. F.; *Medical Advertising News* **1993**, *12*, 10
34. Nichols, N. A.; *Harvard Business Review*, **1994**, *Jan-Feb.*, 89.
35. Binder G. M.; *Harvard Business Review*, **1994**, *Sep-Oct.*, 47
36. Ferreira, S. H. (Organizador); *Medicamentos a Partir de Plantas Medicinais no Brasil*. Academia Brasileira de Ciências, Rio de Janeiro, 1998.
- 36a. Alguns pesquisadores são de opinião que pensar em política “definida, permanente e comprometida”, em final de milênio seria acreditar em dogmas. Opinam que precisamos é de programas eficientes e dinâmicos para o desenvolvimento da indústria farmacêutica.