



Qualidade de amostras comerciais preparadas com *Aesculus hippocastanum* L. (castanha-da-Índia)

Elisabeth Lopez de Prado Martins, Maria das Graças Lins Brandão*

Laboratório de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais,
Av. Antônio Carlos 6627, 30270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

RESUMO: As sementes de castanha-da-Índia (*Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanaceae) são utilizadas na medicina tradicional em várias partes do mundo no tratamento de varizes. Muitos estudos, inclusive clínicos, comprovaram as atividades antiedematosa, anti-inflamatória e venotônica do extrato padronizado da planta. O componente ativo é uma mistura de saponinas, denominada aescina. Foram analisadas amostras de droga vegetal rasurada e em pó, extrato seco, cápsulas contendo pó vegetal e extrato e comprimidos de extrato de castanha-da-Índia adquiridas no mercado nacional. Verificou-se a autenticidade (caracterização organoléptica, macroscópica e microscópica), a pureza (determinação de matéria estranha, água e cinzas totais), a presença e o teor de aescina, além das condições de prescrição e dispensação desses medicamentos. As análises confirmaram a autenticidade e pureza de todas as amostras. A aescina foi detectada mas os teores foram muito variáveis, estando abaixo do especificado na bibliografia em quase todas as amostras. Apesar de ser utilizada eficazmente em outros países, a pesquisa demonstrou que os produtos disponíveis no comércio brasileiro encontram-se fora das especificações necessárias para a atividade farmacológica. Esse quadro revela a necessidade urgente de melhoria da manipulação de fitoterápicos, de forma a promover a utilização adequada desses medicamentos.

Unitermos: *Aesculus hippocastanum*, Hippocastanaceae, castanha-da-Índia, qualidade.

ABSTRACT: "Quality of commercial samples of horse-chestnut (*Aesculus hippocastanum*)". The seeds of horse-chestnut (*Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanaceae) have been used in traditional medicine in several parts of the world to treat chronic venous insufficiency. Many experimental and clinical studies have demonstrated that *A. hippocastanum* extracts increase venous tonus. This activity is attributed to a mixture of saponins (aescin). In this study, samples of *A. hippocastanum* obtained from herbal shops, pharmacies and drug stores were analyzed and their authenticity (organoleptic properties, macroscopy and microscopy characterization), purity (determination of foreign matter, water and ashes) and content of aescin were determined. The analyses confirmed the authenticity and purity of all samples, however the content of aescin showed variation in all analysed sample and was out of the specification for each one. Although, *A. hippocastanum* has been widely used in other countries with proven efficacy, the results of the present study showed that the available Brazilian products do not meet the standards for use as a therapeutic agent.

Keywords: *Aesculus hippocastanum*, Hippocastanaceae, horse-chestnut, quality.

INTRODUÇÃO

Desde 1995, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) vem implementando uma série de medidas visando aprimorar os produtos fitoterápicos comercializados no país. No entanto, o mercado fitoterápico no Brasil permanece muito precário, especialmente nos centros urbanos, onde esses produtos representam a principal fonte de medicamentos de origem vegetal (Brandão et al., 1998; Pereira et al., 2000; Brandão et al. 2002; Ribeiro et al., 2005).

As sementes da castanha-da-Índia (*Aesculus hippocastanum* L.) são utilizadas em vários países no tratamento de varizes e hemorróidas. Elas contêm de 3 a 10% de uma mistura complexa de saponinas, tendo como principal componente a β -aescina. As saponinas

desencadeiam várias ações biológicas devido às suas propriedades tensoativas ocasionadas pela estrutura química que é constituída de uma parte lipofílica (que na aescina é do tipo amirina) e outra hidrofílica, devido à presença de açúcares. Muitas evidências confirmam a atividade da β -aescina no tratamento da insuficiência venosa crônica (Pittler; Ernst, 1998; Kunz et al., 1998; Siebert et al., 2002; Dickson et al., 2004). Estudos realizados em vários modelos animais evidenciaram que as atividades estão correlacionadas com a capacidade da β -aescina de favorecer o transporte de íons nos canais de cálcio, diminuindo a tensão venosa. Outro mecanismo de ação proposto é a liberação de prostaglandina $F_{2\alpha}$ das veias, antagonista da serotonina e histamina (Matsuda et al., 1997; Pittler; Ernst, 1998; Sirtori, 2001).

No Brasil, são comercializados alguns produtos

industrializados contendo castanha-da-Índia, sendo um dos mais conhecidos o Venostasin Retard®, cuja eficácia e segurança encontram-se estabelecida por meio de ensaios clínicos (Paris; Soares, 1993; Koch, 2002). A planta, bem como preparações farmacêuticas com o extrato importado também são encontradas no comércio. No presente estudo, foram avaliadas a qualidade de preparações com castanha-da-Índia comercializadas em ervanarias, drogarias, farmácias de manipulação e distribuidores de matérias primas, em relação a autenticidade, pureza, presença e teor de β -aescina, além das condições de prescrição e dispensação desses medicamentos.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Foram analisadas 24 amostras de drogas vegetais e preparações farmacêuticas, com castanha-da-Índia. As amostras foram obtidas de distribuidores de matérias-primas (6 amostras), farmácias (2), drogarias (6) e ervanarias (10). As amostras eram constituídas por 10 drogas vegetais, ou seja, sementes desidratadas rasuradas (trituradas) e em pó, 2 extratos secos, além de 12 preparações farmacêuticas (9 cápsulas contendo droga em pó e 3 comprimidos revestidos contendo extrato seco).

O estudo de utilização das especialidades farmacêuticas contendo castanha-da-Índia foi efetuado com o objetivo de verificar em que condições ocorrem prescrição, manipulação e dispensação de especialidades farmacêuticas de uso oral. Foram estudados dados obtidos de: (i) Prescrições: foram analisadas 507 prescrições de castanha-da-Índia, recebidas por uma grande farmácia de manipulação de Belo Horizonte, no período compreendido entre abril de 2001 e dezembro de 2002. Verificou-se qual era a especialidade farmacêutica solicitada. (ii) Condições de manipulação e dispensação: foram consultadas por telefone, 58 farmácias de manipulação de Belo Horizonte. Verificou-se quais eram as matérias-primas (droga em pó ou extrato seco) utilizadas na manipulação das cápsulas de castanha-da-Índia. (iii) Dispensação da matéria prima: verificou-se a disponibilidade de castanha-da-Índia, nas formas de droga em pó e extrato seco em 15 distribuidores de matérias-primas dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro.

Métodos

Para as amostras constituídas de droga vegetal rasurada e em pó, foram aplicados métodos que visavam verificar a autenticidade (caracterizações organoléptica, macroscópica e microscópica) e pureza (determinação de materiais estranhos, porcentagem de cinzas e água) dos materiais (WHO, 1998). A presença de β -aescina e o teor de saponinas totais foram verificados em todas as amostras. Os rótulos e embalagens de todos os produtos também

foram avaliados, bem como a variação de peso médio das amostras constituídas de cápsulas e comprimidos.

Análise das características organolépticas, macroscópicas e microscópicas

Foram observadas características relacionadas à cor, odor, sabor e textura das amostras constituídas de droga vegetal rasurada. Posteriormente, as amostras foram pulverizadas e examinadas ao microscópio juntamente com as demais amostras de pós. Buscou-se a presença de elementos morfológicos característicos da espécie vegetal, ou seja, grãos de amido e fragmentos de epiderme do tegumento (Farmacopéia, 1959; Eschrich, 1988; Langhammer, 1989; Oliveira et al., 1991).

Determinação de matéria estranha

A amostra foi espalhada em camada fina sobre uma superfície plana. Os materiais estranhos à droga foram separados manualmente, com o auxílio de uma pinça, inicialmente a olho nu e, em seguida, com o auxílio de lente de aumento (5 a 10 vezes). O material separado foi pesado e determinou-se sua porcentagem com base no peso de tomada de ensaio (Farmacopéia, 1988-1996).

Determinação de água

2,0 g de amostra pulverizada foram dessecadas em estufa a 100-105 °C, em cápsula previamente tarada (100-105 °C, durante 30 minutos). Em seguida, as amostras foram deixadas resfriar à temperatura ambiente, em dessecador, e pesadas. Repetiu-se esta operação até a obtenção de peso constante, ou seja, quando duas pesagens sucessivas não diferiram entre si por mais de 0,5 mg (Farmacopéia, 1988-1996). A análise foi realizada em triplicata.

Determinação de cinzas totais

O experimento teve como objetivo quantificar o material inorgânico, como areia, terra ou pedras em cada amostra. Foram pesados, com exatidão, 3,0 g da amostra pulverizada, em cadinhos previamente calcinados, resfriados e pesados. As amostras foram distribuídas uniformemente nos cadinhos e incineradas até eliminação total do carvão, inicialmente na chama e depois em mufla a 450 °C. Resfriou-se em dessecador e pesou-se (Farmacopéia, 1988-1996). A análise foi realizada em triplicata.

Deteção da β -aescina por cromatografia em camada delgada (CCD)

A amostra previamente pulverizada (1,0 g de cada) foi transferida para um béquer e extraída com 10 mL de etanol a 70%, em banho-maria, por 20 minutos.

Após filtração, 10 µL das soluções foram aplicados em placa cromatográfica de sílica-gel (Merck, Ref. 105721). Para as cápsulas e comprimidos revestidos, foi utilizado o número de pesos-médios equivalentes a 1,0 g de castanha-da-Índia em pó. Essas amostras foram extraídas primeiro com 10 mL de água em banho-maria, durante 20 minutos, e a solução aquosa foi posteriormente extraída com 20 mL de n-butanol. A fração n-butanólica, contendo as saponinas, foi evaporada até *secura* em evaporador rotatório, enquanto a fração aquosa, contendo os corantes do revestimento, foi desprezada. O resíduo foi então dissolvido em 10 mL de metanol e aplicado nas placas. Vários sistemas de solventes foram testados (Wagner; Bladt, 1996; Oleszek, 2002) mas a fase superior da mistura de n-butanol: ácido acético: água (50:10:40) e a revelação com reagente de Komarowsky forneceu melhor resolução. Para comparação, utilizou-se padrão de referência químico de β-aescina (Madaus, referência 66382).

Determinação do teor de saponinas totais

A quantificação das saponinas totais nas amostras, calculadas como β-aescina, foi feita por meio

de um método espectrofotométrico (Wichtl, 2002). 500 mg de amostra (no caso de cápsulas e comprimidos o equivalente a 500 mg de pó da planta ou extrato seco) foram submetidos à hidrólise com 60 mL de HCl 0,1 N. Após filtração, a mistura foi extraída com 70 mL de n-propanol:diclorometano (2:5), por 3 vezes. As fases orgânicas foram reunidas e evaporadas até *secura* em rotavapor. O resíduo obtido foi então dissolvido em ácido acético glacial e transferido para balão volumétrico de 50 mL. Uma solução padrão foi preparada a partir da dissolução de 50 mg de β-aescina em 50 mL de ácido acético glacial. Uma alíquota dessa mistura foi utilizada para preparar uma solução a 0,025% p/v de β-aescina. Foram retiradas três alíquotas das soluções de cada amostra a ser analisada e da solução padrão, às quais adicionou-se solução de cloreto férrico (5%), em meio fortemente ácido. As amostras foram mantidas a 60 °C, durante exatos 25 minutos, sendo posteriormente resfriadas em banho de gelo. A intensidade da coloração obtida foi avaliada a partir da absorbância em 540 nm, em comparação com um branco. Cada amostra foi analisada em triplicata. A porcentagem de β-aescina foi calculada para as amostras de drogas rasuradas, drogas em pó e extratos secos. Já para as amostras de cápsulas

Tabela 1. Número (e porcentagem) de amostras de castanha-da-Índia aprovadas (A) e reprovadas (R) em cada ensaio, segundo suas formas de comercialização

Ensaio	Droga rasurada		Droga em pó		Extrato Seco		Cápsula/Comp.		Total	
	A (%)	R (%)	A (%)	R (%)	A (%)	R (%)	A (%)	R (%)	A (%)	R (%)
Características organoléptica/macro- e microscópica	4 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	NA	NA	12 (100)	0 (0)
Teor de material estranho	4 (100)	0 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4 (100)	0 (0)
Teor de água	4 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	NA	NA	12 (100)	0 (0)
Teor de cinzas totais	NA	NA	6 (100)	0 (0)	NA	NA	NA	NA	6 (100)	0 (0)
Presença de aescina	4 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	24 (100)	0 (0)
Teor de aescina	0 (0)	4 (100)	3 (50)	3 (50)	0 (0)	2 (100)	1 (8,3)	11 (91,7)	4 (16,7)	20 (88,3)
Variação de peso	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4 (33,3)	8 (66,7)	4 (33,3)	8 (66,7)
Informações em rótulos e embalagens	0 (0)	4 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	24 (100)

NA = Não aplicável

Tabela 2. Massa de aescina (mg) por cápsula/ comprimido e número dos mesmos necessário para a atividade farmacológica (correspondentes à ingestão diária de 100 mg de aescina) e recomendado pelos fabricantes.

Código da amostra	Massa de aescina por cápsula/ comprimido	Número de cápsulas/ comprimidos necessários para a atividade farmacológica	Número de cápsulas/ comprimidos recomendados pelo fabricante
CPO1	5,92	16,9	2 a 3
CPO2	13,24	7,6	3
CPO3	9,66	10,4	2 a 3
CPO4	7,74	12,9	1 a 3
CPO5	8,54	11,7	1 a 3
CPO6	8,78	11,4	2 a 3
CPO7	6,24	16,0	3 a 4
CPO8	10,22	9,8	1 a 3
CPO9	10,08	9,9	3
CES1	15,51	6,4	2
CES2	0,59	169,5	3 a 6
CES3	30,62	3,3	2

CPO = cápsulas/ comprimidos contendo pó da planta

CES = cápsulas/ comprimidos contendo extrato seco da planta

e comprimidos revestidos, calculou-se a porcentagem de β -aescina contida na matéria-prima utilizada no preparo dessas formas farmacêuticas. Por extrapolação do VR (valor rotulado) de droga em pó ou de extrato seco, calculou-se a massa de β -aescina contida em uma unidade posológica (cápsula ou comprimido revestido).

Estudo da variação de peso

A determinação foi realizada segundo o método V.1.1, preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988-1996).

Avaliação dos rótulos e embalagens

Os rótulos e embalagens de todas as amostras foram estudados, visando verificar se os mesmos atendiam às exigências da RDC 17 (Brasil, 2000a), em vigor na época, e da RDC 33 (Brasil, 2000b).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas amostras comerciais de castanha-da-Índia procedentes de ervanarias (41,7%), farmácias e drogarias (33,3%) e distribuidores de matérias-primas (25%). A castanha-da-Índia é

comercializada como droga rasurada ou em pó, bem como na forma de extrato seco *in natura* ou em cápsulas e comprimidos revestidos.

Na Tabela 1 estão apresentados os números e porcentagens de amostras aprovadas ou reprovadas em cada um dos ensaios efetuados. Todas as amostras apresentaram características organolépticas, macroscópicas e microscópicas de acordo com as especificações para *A. hippocastanum*. As drogas rasuradas não apresentaram qualquer tipo de elemento estranho. Todas as amostras analisadas, exceto cápsulas e comprimidos, apresentaram teor de água dentro dos limites permitidos (máximo para drogas vegetais é de 14% e para extratos secos de 5%) indicando que foram submetidas a processos adequados de secagem e armazenamento. Com relação ao teor de cinzas totais, foram obtidos valores entre 2,12% e 2,43%, dentro do limite especificado pela Farmacopéia Brasileira 2ª Edição (1959) que é de no máximo 4,0%. A β -aescina foi detectada em todas as amostras. Os perfis cromatográficos apresentaram-se uniformes, evidenciando manchas com cores, intensidades e fatores de retenção semelhantes ao padrão de referência dessa substância. O conjunto desses resultados atesta que os produtos comerciais preparados com a castanha-da-Índia são autênticos e apresentam boas condições de pureza, diferente do observado para outros

medicamentos fitoterápicos disponíveis no comércio, em que se constatou inúmeros problemas de falsificação e adulteração (Brandão et al., 1998; Pereira et al., 2000; Brandão et al. 2002).

A literatura específica que as sementes de castanha-da-Índia devem conter entre 3,0 a 10,0% de saponinas totais, expressas como β -aescina (Friedrich; Zeruhn, 1971). O teor dessa substância nas amostras de droga vegetal rasurada e em pó analisadas foi, no entanto, muito baixo, estando dentro do limite mínimo somente em três amostras de droga em pó (Tabela 1). Já para os extratos secos, a literatura (Wichtl, 2002) especifica que a porcentagem de β -aescina deve estar compreendida entre 15,0 a 20,0%. A dose diária efetiva é de 500 a 625 mg do extrato, o que corresponde a 100 mg de β -aescina (Kunz et al., 1998; Wichtl, 2002). As amostras de extratos secos analisados apresentaram, no entanto, teores de β -aescina entre 1,54% e 2,30%, valores cerca de dez vezes menores que o necessário para a atividade farmacológica. A Tabela 2 descreve detalhadamente as massas de aescina presentes em cada amostra de cápsula/ comprimido analisadas, e o número correspondente a 100 mg de β -aescina de cada uma dessas preparações. A tabela mostra que somente uma amostra (CES3) apresentou quantidade de β -aescina suficiente para viabilizar uma administração diária de 3,3 cápsulas do medicamento. Para suprir a dose recomendada, seria necessária a administração de 6,4 a 169,5 cápsulas/ comprimidos diários das outras amostras, como consequência do baixo teor de aescina presente. A Tabela apresenta também os números de unidades posológicas recomendadas pelos fabricantes, todos muito aquém da necessária para desencadear a atividade farmacológica. É interessante destacar que os certificados de análise que acompanham as amostras fornecidas pelos distribuidores descrevem um teor de β -aescina bastante próximo ao determinado experimentalmente, revelando assim o quanto os profissionais responsáveis por esses estabelecimentos desconhecem a padronização recomendada para o extrato.

A Tabela 1 apresenta ainda os resultados obtidos na avaliação da variação de peso das cápsulas/ comprimidos e no estudo dos rótulos e embalagens. Somente 4 amostras (33,3%) apresentaram variação de peso de acordo com o especificado na Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988-1996), ou seja, para cápsulas com peso médio de até 300 mg são tolerados limites de variação de $\pm 10\%$ e para cápsulas com peso médio acima de 300 mg os limites de variação permitidos são de $\pm 7,5\%$. Para comprimidos revestidos, com peso médio entre 150 e 300 mg, são tolerados limites de variação de $\pm 7,5\%$, e para comprimidos revestidos com peso médio acima de 300 mg, os limites de variação são de $\pm 5\%$. Nenhuma amostra foi aprovada, por sua vez, no estudo dos rótulos e embalagens. Somente metade descrevia nos rótulos a nomenclatura botânica oficial e a parte utilizada da planta e em 11% não eram indicados sequer a porcentagem de β -aescina (Brasil, 2000a). Os resultados demonstraram

que, apesar de existirem normatizações dos órgãos oficiais brasileiros para os medicamentos fitoterápicos, os estabelecimentos comerciais não disponibilizam dados sobre os produtos para o consumidor.

A bibliografia específica que a castanha-da-Índia deve ser administrada sob a forma de extrato-fluido ou cápsulas de liberação prolongada, contendo extrato seco (Kunz, 1998; Wichtl, 2002; Koch, 2002). No entanto, apesar dos distribuidores de matérias primas disporem de castanha-da-Índia como extrato seco, das doze amostras de cápsulas/comprimidos analisadas, apenas três continham essa forma farmacêutica. A consulta telefônica revelou também que somente cerca de 40% das farmácias de manipulação dispõem cápsulas contendo o extrato seco da planta. Somente 7,1% das prescrições analisadas solicitavam a manipulação de cápsulas contendo o extrato seco. Esse quadro revela que a escolha da forma farmacêutica a ser administrada aos pacientes fica a critério das farmácias de manipulação, e estas, predominantemente, comercializam plantas medicinais pulverizadas em cápsulas. No caso da castanha-da-Índia, a falta de evidências de que o organismo absorva a β -aescina a partir do pó da planta, associada ao baixo teor dessa substância nas amostras, compromete a eficácia dos medicamentos preparados com essa planta no nosso meio.

CONCLUSÃO

Apesar dos resultados dessa pesquisa terem sido obtidos a partir de uma amostragem de conveniência, acreditamos que sejam indicativos da realidade do mercado. Mesmo se tratando de uma planta medicinal com efeitos comprovados, e cuja matéria-prima é importada, as preparações com a castanha-da-Índia vem sendo utilizadas de forma inadequada no Brasil. É necessário, portanto, a implementação de medidas que aprimorem o setor farmacêutico envolvido com fitoterapia, de forma a promover a utilização efetiva desse tipo de medicamento.

REFERÊNCIAS

- Brandão MGL, Freire N, Vianna-Soares CD 1998. Vigilância em fitoterápicos em Minas Gerais: verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila. *Cad Saúde Pública* 14: 693-696.
- Brandão MGL, Alves RMS, Moreira RA, Oliveira P, Vieira MT, Moreira-Campos LM 2002. Qualidade de amostras comerciais de chás de plantas medicinais. *Rev Bras Pl Med* 5: 56-59.
- Brasil 2000a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, seção 1, p.25, Brasília, DF, 24/02/2000.
- Brasil 2000b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento técnico para fixar

- os requisitos mínimos exigidos para manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação e preparações magistrais e oficinais, alopatícas e ou homeopáticas, e de outros produtos de interesse da saúde. RDC nº33 de 19.04.2000. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 19/04/2000.
- Dickson S, Gallagher J, McIntyre L, Suter A, Tan J 2004. An open study to assess the safety and efficacy of *Aesculus hippocastanum* tablets (Aesculaforce 50 mg) in the treatment of chronic venous insufficiency. *J Herb Pharmacother* 4: 19-32.
- Eschrich W 1988. *Pulver Atlas der Drogen*. Gustav Fisher Verlag: Stuttgart, New York.
- Farmacopéia Brasileira 1959, 2ª Ed. São Paulo: Indústria Gráfica Siqueira, 1265p.
- Farmacopéia Brasileira 1988-1996, 4ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1213p.
- Friedrich H, Zeruhn E 1971. Variability of aescin levels in the seeds of *Aesculus* species. *Ber Deuts Pharm Gesell* 304: 347-350.
- Koch R 2002. Comparative study of venostasin and pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Phytother Res* 16(Suppl 1): 1-5.
- Kunz K, Lorkowsky G, Petersen G, Samcova E, Schaffler K, Wauschkuhn CH 1998. Bioavailability of aescin after administration of two oral formulations containing *Aesculus* extract. *Arzneimittelforschung* 48: 822-825.
- Laghammer L 1989. *Bildatlas zur mikroskopischen analytik pflanzlicher arzneidrogen*. Walter de Gruyter: Berlin, New York.
- Matsuda H, Li Y, Murakami T, Ninomiya K, Yamahara J, Yoshikawa W 1997. Effects of aescins Ia, Ib, IIa and IIb from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum* L. on the acute inflammation in animals. *Biol Pharm Bull* 20: 1092-1095.
- Oleszek WA 2002. Chromatographic determination of plant saponins. *J Chromatogr A* 967: 147-162.
- Oliveira F, Gokithi A, Akisue MK 1991. *Farmacognosia*. Atheneu: São Paulo, Rio de Janeiro.
- Paris CAM, Soares RMB 1993. Eficácia e segurança do extrato seco da semente de castanha-da-Índia no tratamento da insuficiência venosa crônica de membros inferiores. *Rev Bras Med* 50: 1563-1565.
- Pereira EAP, Alves SM, Grandi TSM, Moreira-Campos LM, Brandão MGL 2000. Qualidade de amostras comerciais de drogas e especialidades farmacêuticas contendo guaraná e maracujá. *Infarma* 12: 1-4.
- Pittler MH, Ernst E 1998. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. A criteria-based systematic review. *Arch Dermatol* 134: 1356-1360.
- Ribeiro AQ, Leite JPV, Dantas-Barros AM 2005. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. *Rev Bras Farmacogn* 15: 65-70.
- Siebert U, Brach M, Sroczynski G, Berla K 2002. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies. *Angiology* 21: 305-315.
- Sirtori CR 2001. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res* 44: 183-193.
- Wagner H, Bladt S 1996. *Plant Drug Analysis*. Berlin: Springer Verlag.
- World Health Organization 1998. *Quality control methods for medicinal plant materials*. WHO Technical Report Series 867. Geneva: WHO.
- Wichtl M 2002. *Teedrogen und Phytopharmaka*. 4 Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart; 2002.