

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o artigo 15, Inciso II, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso VI do art. 5 do Regimento Interno da Anvisa, aprovado nos termos da Portaria nº 650, de 29 de maio de 2014, publicado no DOU de 2 de junho de 2014, em reunião realizada em 16 de junho de 2014, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico conforme publicado no Portal da Anvisa na área referente a fitoterápicos.

Art. 2º Esta norma entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico

Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID)

Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED)

Copyright © 2014. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Diretor-Presidente

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Adjunto de Diretor-Presidente

Luiz Roberto Klassmann

Diretores

Ivo Bucaresky

Jaime Cesar de Moura Oliveira

José Carlos Magalhães Moutinho

Renato Alencar Porto

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED)

Antonio Cesar Silva Mallet

Gerência Geral de Medicamentos

Ricardo Ferreira Borges

Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Equipe técnica

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Ingrid Estefania Mancia de Gutiérrez

João Paulo Silvério Perfeito

ABREVIATURAS

AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa
BPA – Boas Práticas Agrícolas
BPF – Boas Práticas de Fabricação
CAS – *Chemical Abstract Service*
CBPFC – Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle
CCD – Cromatografia em Camada Delgada
CE – Comunicado Especial
CG – Cromatografia Gasosa
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNS – Conselho Nacional de Saúde
COFID – Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados
COPEM – Coordenação de Pesquisa, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos
COREC – Coordenação de Instrução e Análise de Recursos
CRT – Certificado de Responsabilidade Técnica
DCB – Denominação Comum Brasileira
DCI – Denominação Comum Internacional
DICOL – Diretoria Colegiada da Anvisa
EET – Encefalopatia Espongiforme Transmissível
EM – Espectrofotometria de Massas
EMA – *European Medicines Agency*
FB – Farmacopeia Brasileira
FFFB – Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira
FP – Formulário de Petição
FNFB – Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira
GESEF – Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
GGMED – Gerência Geral de Medicamentos
HC – *Health Canada*
HMPC – *Committee on Herbal Medicinal Product*
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

IFAV – Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal
IN – Instrução Normativa
MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MF – Medicamento Fitoterápico
OMS – Organização Mundial da Saúde
PNM – Política Nacional de Medicamentos
PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
PNPMF – Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PTF – Produto Tradicional Fitoterápico
RDC – Resolução de Diretoria Colegiada
RE – Resolução Específica
Rf – Fator de Retenção
REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
SQR – Substância Química de Referência
SUS – Sistema Único de Saúde
TGA – *Therapeutic Goods Administration*
UNIAP – Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa
UV – Ultravioleta

SUMÁRIO

1 DOCUMENTAÇÃO	18
1.1 FLUXO DE AVALIAÇÃO DE PETIÇÃO DE REGISTRO.....	25
2 CONTROLE DA QUALIDADE EM MF E PTF	31
2.1 DETALHES DA COLETA/COLHEITA E CONDIÇÕES DE CULTIVO.....	37
2.2 ESTABILIZAÇÃO, SECAGEM E CONSERVAÇÃO.....	39
2.3 TESTES DE IDENTIFICAÇÃO.....	39
2.3.1 Botânica	40
2.3.2 Química	41
2.3.2.1 Perfil cromatográfico.....	41
2.4 TESTES DE PUREZA E INTEGRIDADE.....	45
2.4.1 Matérias estranhas	45
2.4.2 Água	46
2.4.3 Cinzas	46
2.4.4 Metais pesados	47
2.4.5 Agrotóxicos e afins	47
2.4.6 Radioatividade	50
2.4.7 Contaminantes microbiológicos	51
2.4.8 Micotoxinas	52
2.4.9 Solventes	53
2.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO DERIVADO VEGETAL.....	53
2.6 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO ACABADO DE ACORDO COM A FORMA FARMACÊUTICA.....	54
2.7 ANÁLISE QUANTITATIVA.....	56
2.7.1 Marcadores	56
2.8 CONTROLE BIOLÓGICO.....	59
2.9 VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	60
3 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO	66
3.1 ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS.....	67
3.2 REGISTRO SIMPLIFICADO.....	68
4 SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO	71
4.1 COMPROVAÇÃO DO TEMPO DE USO PARA ENQUADRAMENTO COMO PTF.....	71
4.1.1 Algumas formas de comprovar o longo histórico de uso	80
4.1.2 PTF em associação e justificativa da racionalidade	81
4.2 REGISTRO SIMPLIFICADO.....	84
Conclusão	89
Referências	90
Glossário	98
Anexos	

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diferenças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº 26/2014.....	11
Quadro 2 - Semelhanças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº 26/2014.....	11
Quadro 3 – Bases de dados que podem ser utilizadas para consulta da nomenclatura botânica e dados químicos.....	20
Quadro 4 - Limite de variação permitido do teor de marcador na liberação do lote e no estudo de estabilidade do fitoterápico.....	23
Quadro 5 - Requisitos a serem apresentados no laudo de análise da droga vegetal, quer seja no laudo do fornecedor ou no laudo do fabricante do fitoterápico, e autorizações e licenças necessárias para o fabricante do fitoterápico.....	33
Quadro 6 - Requisitos a serem apresentados no laudo de análise do derivado vegetal, quer seja no laudo do fornecedor ou no laudo do fabricante do fitoterápico, e autorizações e licenças necessárias para o fabricante do fitoterápico.....	34
Quadro 7 - Documentos que abordam as Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais.....	38
Quadro 8 - Exemplos de reações químicas de caracterização dos constituintes vegetais.....	45
Quadro 9 - Classificação dos contaminantes e resíduos de agrotóxicos predominantes em plantas medicinais segundo a OMS.....	49
Quadro 10 - Limites microbianos para produtos não estéreis advindos de origem vegetal conforme FB 5.....	51
Quadro 11 - Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios físico-químicos exigidos para o controle de qualidade do derivado vegetal.....	54
Quadro 12 - Testes, provas ou ensaios exigidos para algumas formas farmacêuticas, no momento do registro ou notificação de fitoterápicos.....	55
Quadro 13 - Classificação dos marcadores e sua variação permitida no produto acabado.....	58
Quadro 14 - Lista de monografias vegetais de uso bem estabelecido do EMA.....	70
Quadro 15 – Vias de administração permitidas e proibidas para produto tradicional fitoterápico.	73
Quadro 16 - Medidas de referências adotadas para fins de padronização.....	76
Quadro 17 - Lista de verificação das documentações técnico-científicas submetidas para a comprovação do tempo de uso do PTF em associação.....	84
Quadro 18 - Lista de monografias de fitoterápicos de uso tradicional do EMA.....	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais conceitos em fitoterápicos industrializados.....	14
Figura 2 - Normas aplicáveis ao registro e notificação de fitoterápicos.....	15
Figura 3 - Documentação necessária para solicitar registro de MF e PTF na Anvisa.....	18
Figura 4 - Lista não exaustiva de substâncias derivadas de ruminantes que podem ser utilizadas na produção de medicamentos e que precisam de avaliação.....	35

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Processo de análise de petição de registro de MF e PTF na Anvisa.....	27
Fluxograma 2 - Processo de análise de recurso frente ao indeferimento de uma petição de registro de MF e PTF na Anvisa.....	28
Fluxograma 3 - Processo de análise de cumprimento de exigência de uma petição de registro de MF e PTF na Anvisa.....	29
Fluxograma 4 - Identificação botânica da droga vegetal.....	40

Para o entendimento deste Guia devem ser consultadas as normas nele citadas ou, obrigatoriamente, suas atualizações.

Guia de orientação para registro de medicamento fitoterápico e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico

A RDC nº 26/2014 regulamenta o registro de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). Essa norma também se aplica a produtos que sejam constituídos de fungos multicelulares e algas como Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), até que seja publicada regulamentação específica para essas classes.

Este Guia e a norma de registro supracitada, quando tratam de **fitoterápicos**, referem-se tanto ao **Medicamento Fitoterápico (MF)** quanto ao **Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)**. A principal diferença entre essas duas classes é que o MF comprova sua segurança e eficácia por meio de estudos clínicos, enquanto o PTF comprova a segurança e efetividade pela demonstração do tempo de uso na literatura técnico-científica. Para serem disponibilizados ao consumo, tanto o MF quanto o PTF terão que apresentar requisitos semelhantes de qualidade, diferenciando-se nos requisitos de comprovação da segurança e eficácia/efetividade, bulas/folheto informativo, embalagens, restrição de uso e de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 - Diferenças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº 26/2014

Diferenças	Medicamento Fitoterápico (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Comprovação de Segurança e Eficácia/Efetividade (SE)	Por estudos clínicos	Por demonstração de tempo de uso
Boas Práticas de Fabricação (BPF)	Segue a RDC nº 17/2010	Segue a RDC nº 13/2013
Informações do fitoterápico para o consumidor final	Disponibilizadas na Bula	Disponibilizadas no Folheto informativo
Formas de obter a autorização de comercialização junto à Anvisa	Registro ou Registro simplificado	Registro, Registro simplificado ou Notificação

Quadro 2- Semelhanças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº 26/2014

	Medicamento Fitoterápico (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Semelhanças	Requisitos de Controle de Qualidade (CQ)	
	Controle do Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV)	

A tradicionalidade de uso é uma forma de comprovação de segurança e efetividade de fitoterápicos permitida no Brasil desde a publicação da RDC nº 17/2000, que foi revogada pela RDC nº 48/2004, que por sua vez foi revogada pela RDC nº 14/2010, todas referentes ao registro de medicamentos fitoterápicos. Em todas essas normas era possível utilizar quatro formas de comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos: por meio de estudos não clínicos e clínicos, por dados de literatura, por registro simplificado ou por tradicionalidade. Porém, a população não tinha a informação sobre qual foi a forma utilizada para comprovação da segurança e eficácia quando o produto era registrado. A RDC nº 14/2010 foi revogada com a publicação da RDC nº 26/2014, que separa os fitoterápicos em duas classes, MF e PTF, traz o conceito de PTF, tendo a demonstração do tempo de uso por meio de literatura técnico-científica como a principal forma de comprovação de sua segurança e efetividade.

Os PTF são uma nova classe de medicamentos criada pela Anvisa com o intuito de deixar mais claro para a população se o produto que ela está utilizando passou por todos os testes clínicos de segurança e eficácia ou se foi aprovado por tempo de uso tradicional seguro e efetivo. Os requisitos para comprovar a tradicionalidade basicamente não mudaram, permanecendo os mesmo preconizados pela Anvisa desde 2000 na RDC nº 17.

A comprovação de segurança e efetividade por tradicionalidade de uso é uma forma preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e existe nas principais legislações internacionais, como da Comunidade Europeia, Canadá, Austrália, México e Brasil. Para utilizar essa forma de comprovação, a empresa que pretende comercializar o fitoterápico precisa apresentar diversos documentos constantes neste Guia, que serão mais a frente discutidos.

MF sempre terão que ser registrados na Anvisa. Esse registro, caso seja de espécies de conhecimento difundido na literatura técnico-científica, pode ser simplificado, conforme será detalhado mais adiante. Já os PTF, além do registro e registro simplificado, também poderão ser notificados quando seus Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) estiverem descritos no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB) (Brasil, 2011e) e possuírem monografias de controle de qualidade em farmacopeia reconhecida.

TANTO OS MF
COMO OS PTF SÃO
MEDICAMENTOS E
PRECISAM ESTAR
REGULARIZADOS
NA ANVISA PARA
SEREM
COMERCIALIZADOS.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Pode ser solicitado registro para MF e PTF em todas as formas farmacêuticas previstas na literatura técnico-científica. Na classe de PTF, poderão ser notificados chás medicinais e outras formulações descritas no FFFB. Sempre na notificação, as formas farmacêuticas devem ser aquelas descritas no FFFB.



Para fins deste Guia e da RDC nº 26/2014, foi padronizado que o termo “chá medicinal” é a droga vegetal com fins medicinais, a ser preparada por meio de infusão, decocção ou maceração em água pelo consumidor. Ou seja, esse termo será utilizado para o produto que antes era denominado, na RDC nº 10/2010, de “droga vegetal notificada”.

Vale ressaltar que os fitoterápicos só podem ser constituídos de IFAV, não sendo considerado fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como animal.

Quando um derivado vegetal é associado com um opoterápico e/ou vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas e/ou fitofármaco, o produto deve ser registrado como medicamento específico, devendo obedecer ao disposto na RDC nº 24/2011, ou suas atualizações. O fitofármaco é uma substância altamente purificada e isolada a partir de matéria-prima vegetal, com estrutura química e atividade farmacológica definida. É utilizado como ativo em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa. Não são considerados fitofármacos compostos isolados que sofram qualquer etapa de semissíntese ou modificação de sua estrutura química (Brasil, 2011d). Quando ocorrerem dúvidas se determinado IFAV se enquadra como medicamento fitoterápico ou fitofármaco, sugere-se que seja consultado o Guia da *European Medicines Agency* (EMA): *Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations* (EMA, 2010).

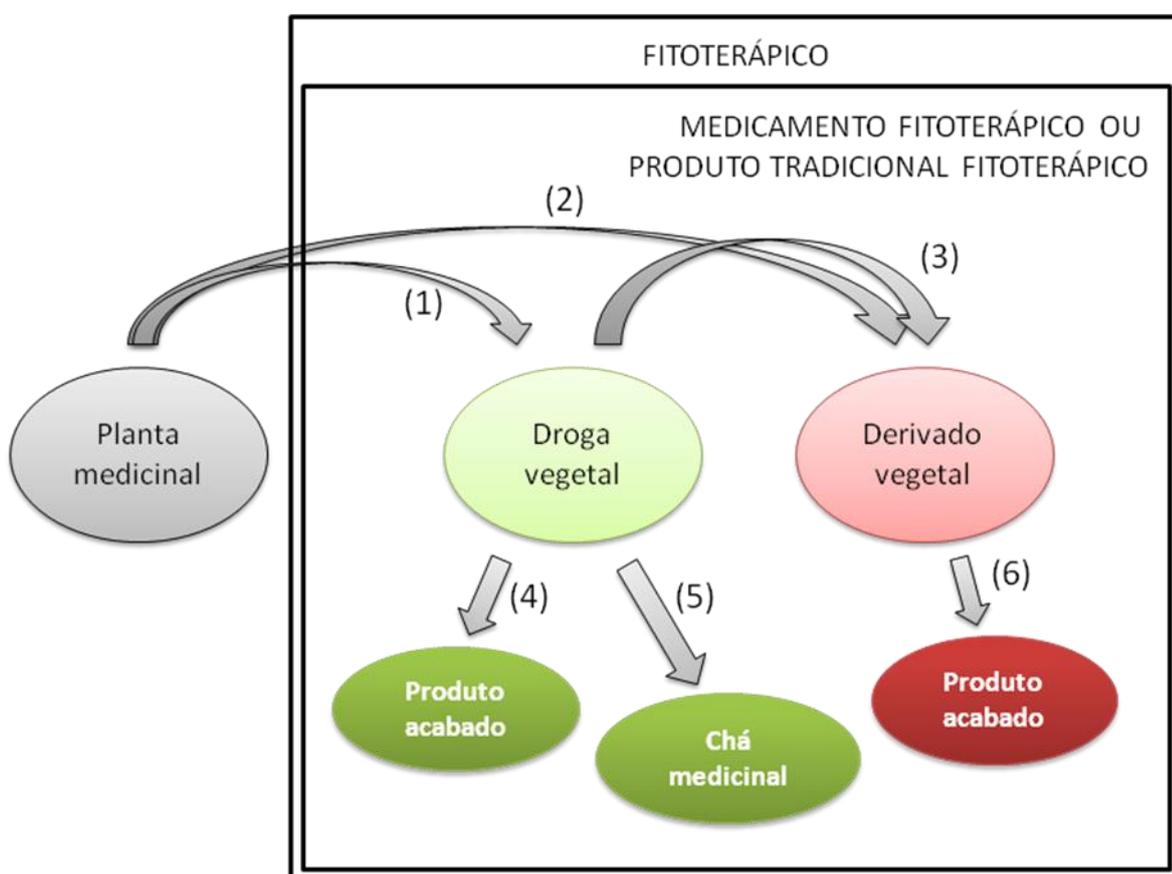
A norma para registro de MF e registro e notificação de PTF e este Guia somente são aplicáveis a fitoterápicos industrializados.

Produtos manipulados possuem regras específicas a serem seguidas: farmácias de manipulação devem seguir as RDC nº 67/2007 (Brasil, 2007) e nº 87/2008 (Brasil, 2008a); e Farmácias Vivas devem seguir a RDC nº 18/2013 (Brasil, 2013c).

Um fitoterápico, seja ele MF ou PTF, pode ter como IFAV uma droga vegetal ou um derivado vegetal. A droga vegetal sempre é obtida da planta medicinal (1), enquanto o derivado vegetal pode ser obtido diretamente da planta medicinal (2) ou da droga vegetal (3).

A droga vegetal, sendo o ativo na formulação, pode ser comercializada dessa forma, sem processamento adicional, como chá medicinal para uso em preparações extemporâneas (5), ou pode ser comercializada em outras formas farmacêuticas, como cápsulas, por exemplo, podendo conter excipientes (4). Quando o derivado é o IFAV na formulação (6), pode estar associado ou não a excipientes (Figura 1) e administrado em diferentes formas farmacêuticas.

Figura 1 - Principais conceitos em fitoterápicos industrializados.



Não existe um limite para a quantidade de espécies vegetais que possam constar num MF ou PTF. Essa é uma escolha do solicitante do registro, que terá que comprovar a qualidade, a segurança, a eficácia/efetividade e a racionalidade das espécies em associação.

Este Guia foi elaborado a partir dos guias orientativos sobre fitoterápicos publicados pela OMS e pelos órgãos reguladores da Austrália (*Therapeutic Goods Administration - TGA*), do Canadá (*Health Canada - HC*) e da Comunidade Europeia (*European Medicines Agency - EMA*).

Além disso, compila os diversos documentos publicados e toda a experiência adquirida pela Anvisa, necessários para o registro e a notificação de fitoterápicos.

Este Guia se divide em quatro partes:

- a primeira parte descreve os fluxos de avaliação de petição de registro de fitoterápicos industrializados na Anvisa;

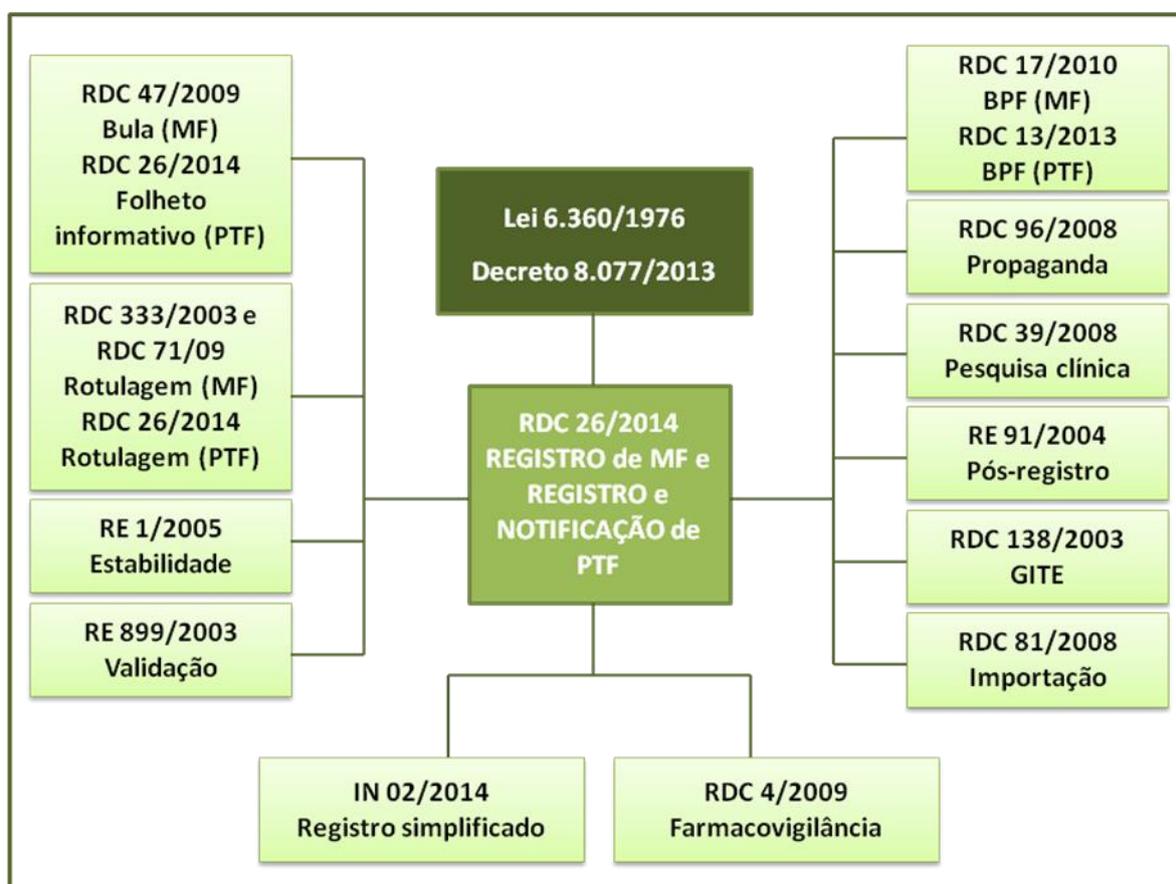
- a segunda parte descreve os requisitos de controle da qualidade aplicados aos fitoterápicos, exigidos tanto para o registro quanto para a notificação;

- a terceira parte refere-se à comprovação de segurança e eficácia dos MF a serem registrados;

- a quarta parte refere-se à comprovação de segurança e efetividade dos PTF. Essa parte é aplicável somente nas solicitações de registro, já que os produtos notificados têm sua segurança e eficácia avaliada previamente pela Anvisa no momento da inclusão no FFFB.

Na elaboração deste Guia foram detalhadas as normas abrangidas no registro e notificação de fitoterápicos que estão apresentadas na Figura 2.

Figura 2 - Normas aplicáveis ao registro e notificação de fitoterápicos.



BPFC – Boas Práticas de Fabricação e Controle; BPC – Boas Práticas Clínicas; CP – Consulta Pública; GITE - Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas; RE – Resolução Específica; RDC - Resolução de Diretoria Colegiada.

A lei que rege a vigilância sanitária é a Lei nº 6.360/1976, que é regulamentada pelo Decreto nº 8.077/2013. Essas legislações trazem os requisitos gerais para autorização de funcionamento e certificação de empresas produtoras de medicamentos e as regras para o seu registro e renovação.

A RDC nº 26/2014, a RE nº 91/2004, a RDC nº 13/2013 e a IN 2/2014 são específicas para fitoterápicos, enquanto todas as outras citadas na Figura 2 se aplicam a qualquer medicamento a ser registrado na Anvisa.

A RDC nº 17/2010 e a RDC nº 13/2013 estabelecem as Boas Práticas de Fabricação e Controle de medicamentos e PTF, respectivamente, e sua aplicação será discutida mais a frente neste Guia.

A RDC nº 25/2011 traz os procedimentos de petição na Anvisa.

A RDC nº 39/2008, junto com as normas do Conselho Nacional de Saúde (CNS), regulamentam a pesquisa clínica para fins de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos.

A RDC nº 138/2003 traz a lista de indicações terapêuticas isentas de prescrição médica. Assim, qualquer medicamento fitoterápico que possua indicações terapêuticas descritas na RDC nº 138/2003 deve ser de venda isenta de prescrição médica; qualquer outra indicação terapêutica tornará o MF de venda sob prescrição médica. Assim, não existe uma lista que aponte espécies vegetais que sejam de venda sob prescrição médica, a restrição é definida de acordo com a indicação terapêutica dada ao medicamento. Para as empresas que utilizam o registro simplificado de MF, a restrição de venda do medicamento já foi padronizada na RDC nº 26/2014. Essa orientação aplica-se apenas a MF, já que os PTF são todos isentos de prescrição médica, considerando que são indicados para alegações terapêuticas de baixa gravidade.

A RDC nº 81/2008 traz as regras para importação de medicamentos e foi atualizada pela RDC nº 28/2011.

A RDC nº 4/2009 traz as orientações sobre Farmacovigilância aos detentores de registro de medicamentos.

A RE nº 1/2005 estabelece os requisitos para realização dos estudos de estabilidade, e a RE nº 899/2003 traz as orientações para validação de metodologias analíticas.

Conforme discutido em detalhes neste Guia, as rotulagens de MF devem seguir a RDC nº 71/2009 e as bulas devem seguir a RDC nº 47/2009. Já para PTF, tanto os requisitos de rotulagem, como o folheto informativo, que substitui a bula, estão descritos na RDC nº 26/2014.

Qualquer outra informação sobre MF e PTF que não foi detalhada neste Guia deve ser obtida por meio do Anvisatende: 0800-6429782.



Caso se encontrem problemas com fitoterápicos comercializados, deve-se notificar à Anvisa. A notificação deve ser feita por meio do Notivisa, disponível na página da Anvisa.

O Notivisa é um sistema informatizado, disponível na plataforma web, previsto pela Portaria nº 1.660/2009 do Ministério da Saúde, para coletar e processar informações referentes a eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas a produtos sob vigilância sanitária, como os medicamentos (Brasil, 2009c). As notificações de profissionais de saúde e hospitais podem ser feitas por meio do link: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>

Para os cidadãos há formulários específicos disponíveis no link: http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmacolo/index_usu.htm onde se pode comunicar a ocorrência de EA e QT. Esse formulário deve ser preenchido caso a pessoa interessada prefira enviar a comunicação de suspeitas de reações adversas a medicamentos diretamente à Anvisa, sem o intermédio de um profissional de saúde.



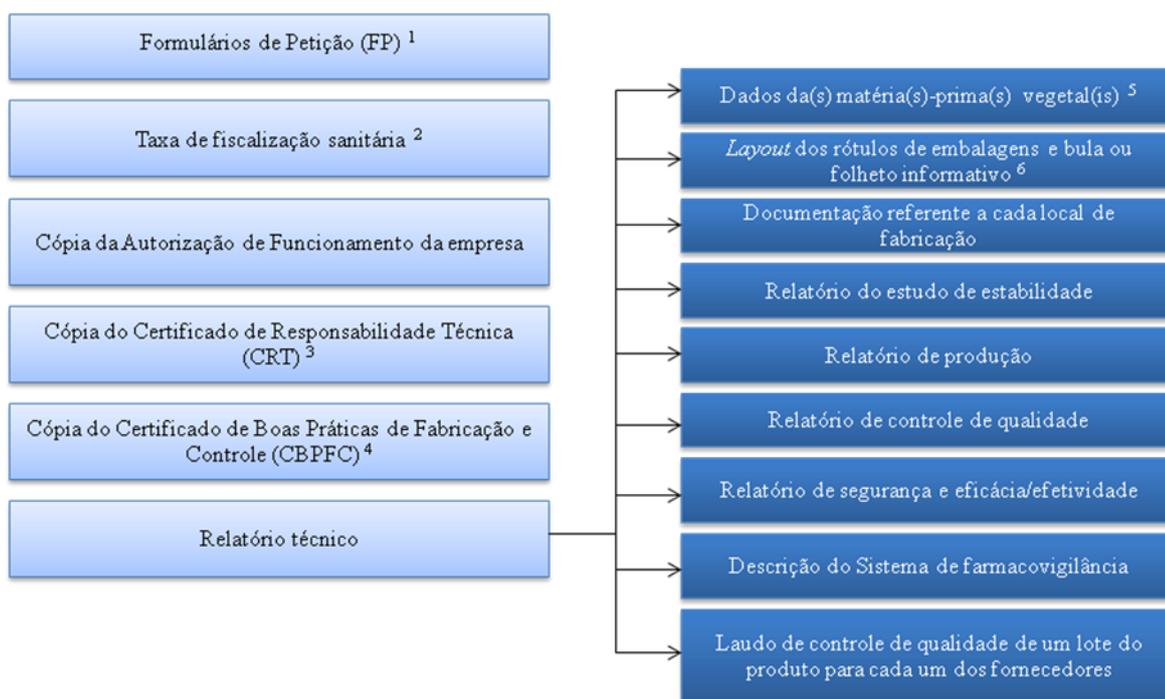
As denúncias alertarão a Anvisa que adotará as ações e procedimentos sanitários necessários.

1 DOCUMENTAÇÃO

Para solicitar um registro de MF e PTF na Anvisa, o solicitante deverá cumprir todos os requisitos do art. 7º da RDC nº 26/2014, referentes à parte documental. Esses requisitos são apresentados na figura 3.

Todos os documentos devem ser protocolados na Anvisa em língua portuguesa, conforme a RDC nº 25/2011, que “Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa”. Como a RDC nº 25/2011 foi atualizada pela RDC nº 50/2013, documentos podem ser protocolados em língua inglesa ou espanhola, mas uma exigência para que seja feita a tradução de tais documentos pode ser gerada.

Figura 3 - Documentação necessária para solicitar registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Os formulários de petição (FP1 e FP2) estão disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa e estão representados nos anexos B e C deste Guia.

² Os valores das taxas de fiscalização são cobrados conforme o disposto na Medida Provisória nº 2.190-34/2001 e RDC nº 222/2006.

³ CRT atualizado e emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da respectiva área de atuação.

⁴ CBPFC emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o MF e PTF será fabricado. Empresas fabricantes de MF precisam estar certificadas conforme BPFC para medicamentos, enquanto empresas fabricantes de PTF podem estar certificadas com BPFC para medicamentos ou PTF, conforme linha de produção específica.

⁵ Contendo nomenclatura botânica completa e parte da planta utilizada.

⁶ Os MF devem obrigatoriamente ser acompanhados de bula e os PTF, de folheto informativo.

A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar uma via impressa de toda a documentação solicitada, juntamente com uma cópia em mídia eletrônica com as mesmas informações gravadas em formato pdf. A documentação protocolada deve estar organizada de acordo com a ordem disposta na norma, assinada pelo responsável técnico da empresa nos Formulários de Petição (FP), na folha final do processo, laudos, relatórios e declarações.

A sequência de páginas numeradas deve estar de acordo com o índice constante no início da documentação apresentada.

A petição de registro deve vir acompanhada do relatório técnico (Figura 3), conforme o disposto na RDC nº 26/2014. A seguir serão detalhados os itens do relatório técnico e como devem ser apresentados.

1 - Dados da matéria-prima vegetal: O solicitante do registro deve informar a Denominação Comum Brasileira (DCB) das matérias-primas vegetais utilizadas no MF ou PTF, e as partes da espécie vegetal utilizada.

A DCB de espécies vegetais está descrita na RDC nº 64/2012 (Brasil, 2012a), alterada pela RDC nº 02/2014 (Brasil, 2014), disponíveis na página eletrônica da Farmacopeia Brasileira (FB). As regras utilizadas para a nomenclatura de DCB seguem o disposto na RDC nº 63/2012 (Brasil, 2012b). A DCB padronizada deve ser utilizada tanto pelo fabricante do produto acabado, como pelos fornecedores e distribuidores da matéria-prima vegetal.

(<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/dcb.htm>)

No caso de não existir DCB para a espécie vegetal constituinte do fitoterápico, a empresa deve solicitar eletronicamente à Anvisa, antes do peticionamento do pedido de registro, inclusão da mesma, conforme IN nº 5/2012, que dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de DCB (Brasil, 2012c).

Para a solicitação da DCB, pode-se utilizar algumas bases de dados para confirmar o nome da espécie, a exemplo do IPNI e Tropicos® (Quadro 3). No caso das substâncias presentes na planta, estrutura e propriedades, outros bancos de dados podem ser consultados, conforme sugerido no quadro 3.

Quadro 3 – Exemplos de bases de dados que podem ser utilizadas para consulta da nomenclatura botânica e dados químicos.

Base de dados	Informações		Acesso
	Botânica	Química	
<i>International Plant Name Index</i> (IPNI)	X		http://www.ipni.org/
<i>Tropicos</i> ®	X		http://tropicos.org/
<i>ChemIDplus</i> (CHEMID)		X	http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/
<i>Natural Health Products</i>		X	http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/d-

<i>Ingredients Database – NHPID</i>			bdipsn/search-rechercheReq.do
<i>Dr. DUKE's phytochemical and ethnobotanical databases</i>		X	http://www.ars-grin.gov/duke/plants.html

2 - Layout dos rótulos e bulas ou folheto informativo para fitoterápicos

a - Layout dos rótulos e bulas para MF

Para correta apresentação dos *layouts* de rótulos e bulas de MF exigidos no relatório técnico, deve-se consultar as resoluções: a RDC nº 47/2009, que “Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde”; e a RDC nº 71/2009 que “Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos”.

b - Layout dos rótulos e folheto informativo para PFT

Para PTF, o *layout* de rótulo e folheto informativo deve seguir integralmente e exclusivamente o disposto na RDC nº 26/2014, além do previsto na Lei nº 6.360/1976.

c – nomes comerciais

A RDC nº 71/2009 revogou, em parte, a RDC nº 333/2003, que ainda está vigente quanto à regulamentação de nomes comerciais de medicamentos, junto com a Lei nº 6.360/1976, que “Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências”. Essas normas não são específicas para fitoterápicos, mas apresentam itens que versam apenas sobre o assunto e precisam ser seguidas.

Uma norma específica sobre nomes comerciais está sendo discutida pela Anvisa e, logo que publicada, revogará a RDC nº 333/2003, sendo aplicável tanto para MF como para PTF, inclusive notificados. As empresas devem propor nomes adequados para os fitoterápicos que modo que não ocorra colidência com outros produtos já existentes no mercado. Deve observar também que o nome do fitoterápico não deve confundir o consumidor atribuindo-lhe propriedades que não são cabíveis.

d – bulas e folhetos informativos padrão

A Anvisa padronizou e disponibilizou em seu sítio eletrônico, conforme preconizado pela RDC nº 47/2009, bulas padrão de medicamentos fitoterápicos obtidos das seguintes espécies: *Aesculus hippocastanum*, *Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Actea racemosa*, *Cynara scolymus*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Glycine max*, *Hypericum perforatum*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora incarnata*, *Paullinia cupana*, *Peumus boldus*, *Piper methysticum*, *Rhamnus purshiana*, *Senna alexandrina*, *Serenoa repens* e *Valeriana officinalis*. As bulas padrão foram atualizadas,

21

separadas entre bulas padrão para as plantas que permanecerem como MF e folheto informativo padrão para as plantas medicinais que forem classificadas como PTF. Os fabricantes de fitoterápicos simples, obtidos a partir dessas 18 espécies supracitadas, devem adotar integralmente os textos das bulas ou folheto informativo-padrão, podendo alterar apenas o nome comercial e a posologia do produto.

3 - Descrição do Sistema de Farmacovigilância

Os solicitantes de registro de fitoterápicos devem apresentar a **descrição do Sistema de Farmacovigilância da empresa**, obedecendo à legislação vigente, a RDC nº 4/2009, que “Dispõe sobre as normas de farmacovigilância” e o disposto no Guia de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos.



4 - Estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade são utilizados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento do fitoterápico na validade esperada por meio da verificação das características físicas, microbiológicas, químicas e/ou biológicas.

O anexo E deste Guia traz os diferentes testes e os tempos nos quais devem ser realizados nos estudos de estabilidade do fitoterápico.

Os estudos de estabilidade para MF e PTF seguem o regulamento geral estabelecido para medicamentos pela Anvisa, a RE nº 1/2005, que publicou o “Guia para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos” devendo seguir as orientações:

- 1 - o produto deve estar em sua embalagem primária;
- 2 - produtos importados a granel devem conter informações sobre data de fabricação e validade e condição de armazenamento, sendo o seu prazo de validade contado desde a sua fabricação. Os testes de estabilidade de acompanhamento desses fitoterápicos devem ser realizados em solo brasileiro;
- 3 - para obtenção do registro, os produtos importados podem ser submetidos a testes de estabilidade no exterior, contanto que sejam seguidos os parâmetros da RE nº 1/2005;
- 4 - para fins de prazo de validade provisório de 24 meses, será aprovado o relatório do estudo de estabilidade acelerado de seis meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa

duração ou o relatório do estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses que apresentar variação no conteúdo dos marcadores menor ou igual a 10% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.

Devido à complexidade da composição de fitoterápicos, foram adotadas orientações específicas:

1 - a identificação e a avaliação quantitativa dos produtos de degradação de fitoterápicos não será exigida enquanto não houver metodologia farmacopeica ou documentação técnico-científica específica sobre os produtos de degradação característicos da espécie que se pretende registrar. O surgimento de produtos de degradação deve ser acompanhado pelo fabricante por meio do perfil cromatográfico durante o estudo de estabilidade;

2 - o estudo de fotoestabilidade não será solicitado se o solicitante de registro apresentar justificativa técnica com evidência científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

Ao final do estudo de estabilidade, a variação máxima permitida será de 10% do valor de liberação do lote (Quadro 4). Essa variação, somada à variação permitida na liberação do lote, somente será aceita se permanecer dentro da faixa terapêutica segura e eficaz/efetiva estabelecida em documentação técnico-científica durante todo o período de validade do fitoterápico.

Quadro 4 - Limite de variação permitido do teor de marcador, na liberação do lote e no estudo de estabilidade do fitoterápico.

Limite de variação permitido da especificação do teor	Quando for marcador ativo	Quando for marcador analítico
Na liberação do lote	± 15%	± 20%
No estudo de estabilidade	± 10%	± 10%
Varição total permitida	± 25%	± 30%

Assim, caso a documentação técnico-científica apresente comprovação de segurança e eficácia/efetividade para uma variação menor do que está permitido na norma, o solicitante do registro terá que diminuir a variação, seja na liberação do lote ou no estudo de estabilidade, para que o fitoterápico mantenha sua especificação dentro da faixa terapêutica embasada cientificamente.

Quando a comprovação da segurança e eficácia/efetividade for feita para um IFAV que possua publicado apenas um estudo clínico realizado com apenas uma dose, a restrição acima não

se aplica, sendo aquela dose o valor médio em que deve estar a concentração do produto, podendo esse valor variar conforme estabelecido no Quadro 4.

Variações maiores que a faixa estabelecida para os marcadores durante o prazo de validade são indesejáveis. Caso não seja possível atingir essa especificação, a empresa deve apresentar justificativa técnica para embasar a necessidade de ampliação desse intervalo. Essa justificativa técnica será avaliada pela Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID).

Para os métodos que utilizem padrões de referência, os resultados dos testes de estabilidade devem incluir a leitura do padrão (ponto único ou curva de calibração) realizada na mesma data e nas mesmas condições analíticas da amostra, uma vez que a equação da reta não é uma constante e pode variar de uma corrida analítica para outra. Esses dados devem ser enviados à Anvisa. Nos casos de métodos farmacopeicos que preconizam a utilização de absorvância específica, a leitura dos padrões não será exigida, desde que a empresa apresente comprovação de qualificação do equipamento e equivalência entre a absorvância específica e absorvância da substância química de referência realizada durante a validação do produto e dos IFAV. No caso de qualquer dúvida técnica, poderão ser exigidas informações complementares, inclusive a comparação com o padrão.

5 - Relatório de produção

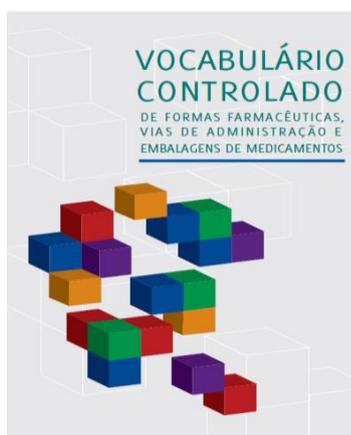
O solicitante deve apresentar um **fluxograma do processo de produção**, contendo todas as etapas realizadas, tais como: operações realizadas, equipamentos utilizados (princípio de funcionamento, capacidade máxima individual), dentre outros. Um adequado desenho do processo de produção deve ser apoiado por uma validação de processo bem documentada e precisa, garantindo assim que a fabricação e a qualidade do produto acabado sejam bem controladas e que a composição do produto acabado esteja conforme a composição declarada. A validação de processo não precisa ser enviada no registro/notificação de fitoterápicos, mas precisa ser feita pela empresa e estar disponível para auditorias e inspeções.



Sugere-se que o fluxograma também informe os dados do controle em processo, conforme preconizado pela RDC nº 17/2010, que dispõe sobre as BPFC de medicamentos (Brasil, 2010b) ou pela RDC nº 13/2013 que dispõe sobre as BPFC de PTF (Brasil, 2013a).

Cabe ao fabricante de fitoterápicos orientar os usuários e as transportadoras quanto às condições de armazenamento, bem como, no decorrer do processo de produção, controlar de modo rigoroso e detalhista cada etapa (Gil *et al.*, 2010).

O solicitante do registro deve preencher os Formulários de Petição (FP) padronizados pela Anvisa (anexos B e C deste Guia).



Para preenchimento das informações das **formas farmacêuticas** no FP e no relatório de produção, deve ser utilizado o “Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos” publicado no link: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/497d908047458b5f952bd53fbc4c6735/vocabulario_controlado_medicamentos_Anvisa.pdf?MOD=AJPERES. As padronizações feitas neste Guia devem ser seguidas nos registros e nas notificações.

O FP deve conter ainda a descrição detalhada da fórmula, incluindo ativos e excipientes.

A COFID orienta que devem ser observadas as atualizações da Portaria nº 344/1998 quanto a proibições e controle de utilização de determinadas espécies vegetais e seus derivados.

As espécies listadas no Anexo I da RDC nº 26/2014 não podem ser utilizadas na obtenção de PTF, sendo permitida sua inclusão em MF quando demonstrado, por meio de estudos não clínicos e clínicos, que, na concentração e forma farmacêutica pretendida, não apresentam toxicidade ao usuário. Quando for solicitado um registro/notificação de um fitoterápico com uma das espécies constantes no Anexo II da RDC nº 26/2014, o solicitante deve cumprir o disposto nessa Resolução.

Havendo necessidade de importar amostras, deve-se solicitar à Anvisa a devida autorização para a importação, conforme o disposto na RDC nº 81/2008 (Brasil, 2008c).

Os itens relativos ao relatório de controle de qualidade, incluindo o laudo de controle da qualidade, e relatórios de segurança e eficácia/efetividade, serão pormenorizados mais a frente neste Guia.

1.1 FLUXO DE AVALIAÇÃO DE PETIÇÃO DE REGISTRO

Os fluxogramas 1, 2 e 3 ilustram o caminho de análise de uma petição, tornando transparente o trâmite de análise no órgão regulador, indo ao encontro da Lei nº 12.527/2011, que regula o Acesso à Informação no país (Brasil, 2011b).



A petição de registro deve ser entregue à Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), de onde será encaminhada para a área técnica, a Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), que realizará a análise. Informações adicionais sobre protocolo podem ser obtidas por meio do link: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/protocolo/index.html>.

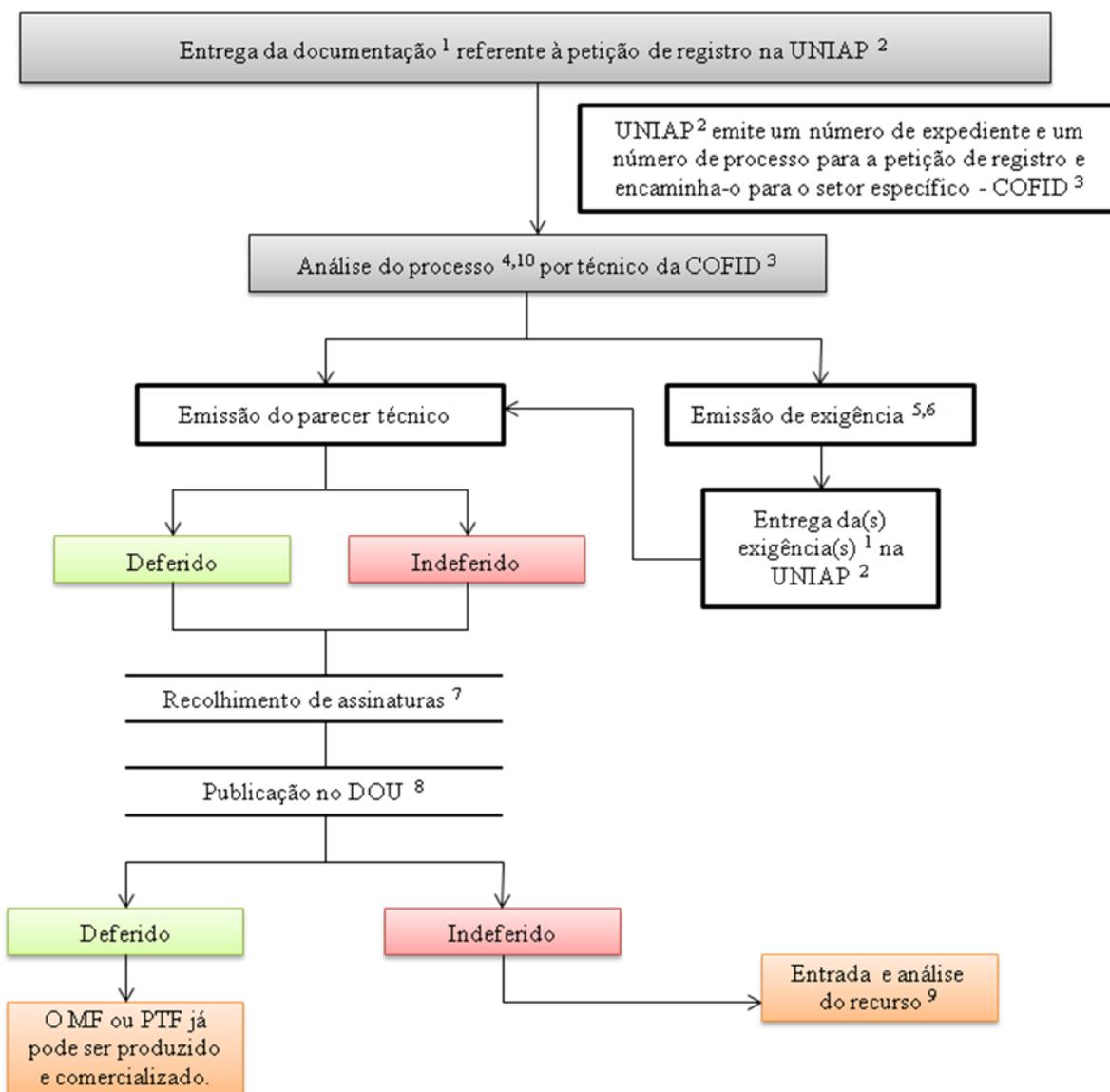
<<http://www.anvisa.gov.br/registroMedicamentos/index.asp>>. Por meio dessa lista a empresa pode acompanhar a ordem cronológica de análise.

Ao final da análise técnica de uma petição, a Anvisa pode solicitar à empresa esclarecimentos ou informações sobre a documentação instruída quando do protocolo, por meio de envio de exigência técnica eletrônica.

O não cumprimento da exigência técnica acarreta o indeferimento da petição, conforme RDC nº 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise (Brasil, 2005a). O indeferimento é o ato produzido pela Anvisa pela conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório ou pela insuficiência da documentação técnica apresentada (Perfeito, 2012).

Para maiores informações sobre as principais razões de indeferimento de solicitações de registros e renovações de registro de medicamentos fitoterápicos na Anvisa, consultar os dados publicados no levantamento feito por Perfeito (2012).

Fluxograma 1 - Processo de análise de petição de registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Via correios ou pessoalmente. Ver documentação na Figura 3, que precisa ser protocolada na Anvisa conforme a RDC nº 25/2011.

² Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), localizada no Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF - CEP 71.205-050.

³ Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID) subordinada à Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa, conforme disposto na Portaria nº 650/2014.

⁴ A fila de análise de processo é formada em ordem cronológica, conforme RDC nº 28/2007.

⁵ A empresa recebe eletronicamente a exigência, cabendo a ela o cumprimento de exigência para dar continuidade a análise do pedido de registro.

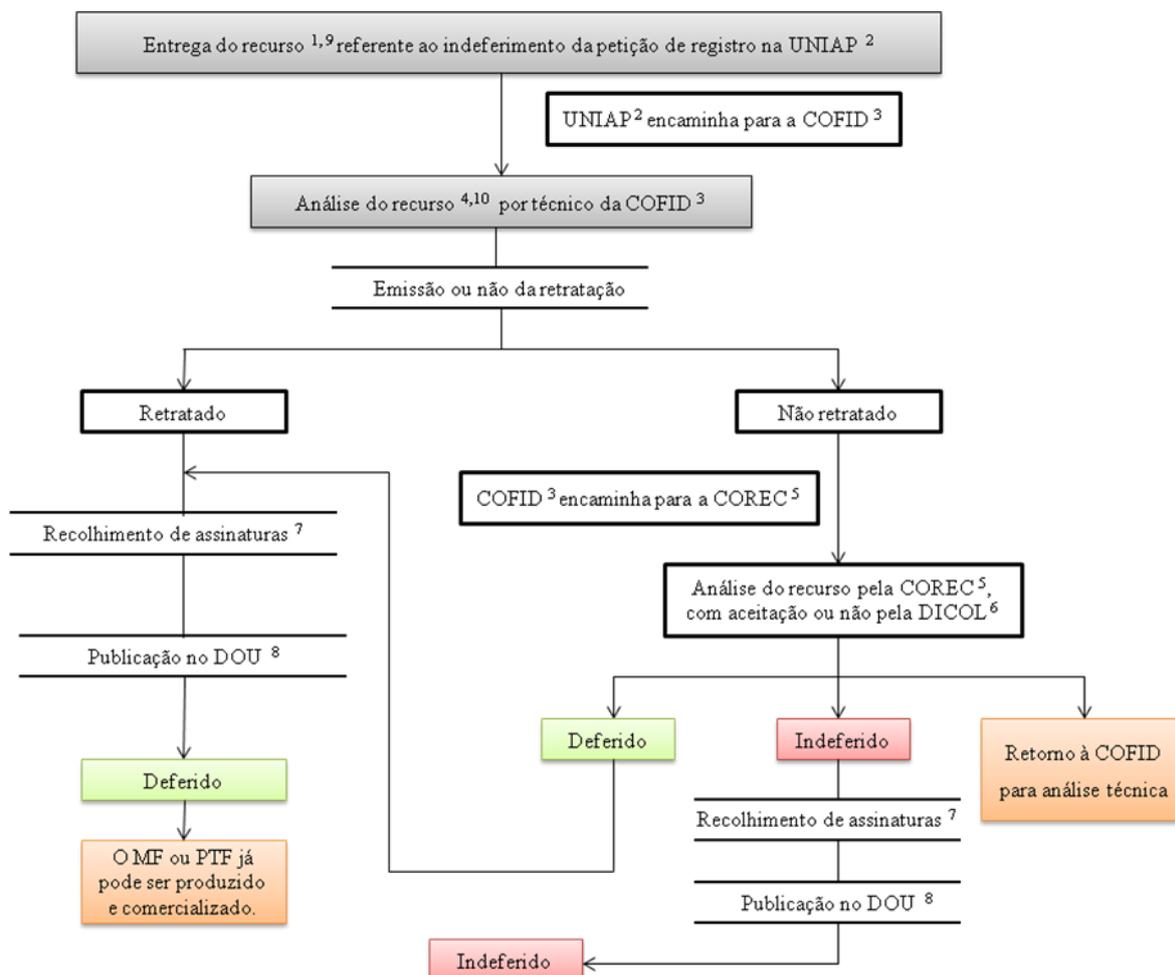
⁶ Quatro assinaturas constam no parecer: técnico e coordenador do setor (COFID), gerente geral (GGMED) e diretor responsável.

⁷ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa. Ao mesmo tempo, nos casos de indeferimento, é encaminhado um ofício com o resultado da análise do produto ao endereço eletrônico da empresa solicitante.

⁸ A empresa tem 10 dias a partir da publicação do indeferimento no DOU para entrar com recurso contra a decisão da Anvisa.

⁹ O procedimento de análise do processo ou petição pelo setor técnico é regulamentado pela RDC nº 204/2005.

Fluxograma 2 - Processo de análise de recurso frente ao indeferimento de uma petição de registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Via correios ou pessoalmente, precisa ser protocolado na Anvisa conforme a RDC nº 25/2011.

² Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), localizada no Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF - CEP 71.205-050.

³ Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa.

⁴ Recebimento do recurso, sua análise tem prioridade com relação às outras petições na COFID.

⁵ Coordenação de Instrução e Análise de Recursos (COREC).

⁶ Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL).

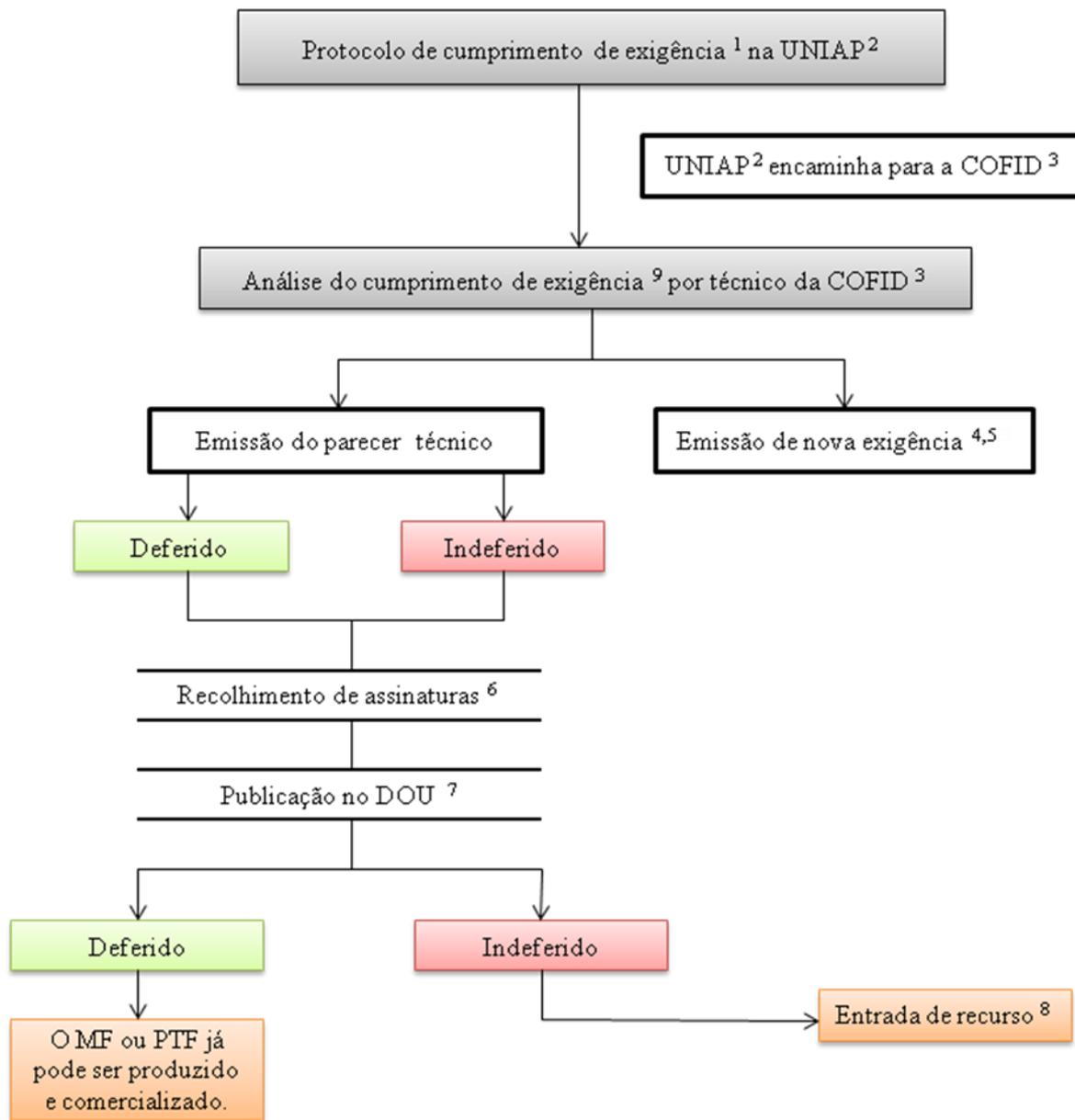
⁷ Quatro assinaturas constam no parecer: técnico e coordenador do setor (COFID), gerente geral (GGMED) e diretor responsável.

⁸ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa.

⁹ A empresa tem 10 dias a partir da publicação do indeferimento no DOU para entrar com recurso contra a decisão da Anvisa.

¹⁰ O procedimento de análise da petição pelo setor técnico é regulamentado pela RDC nº 204/2005.

Fluxograma 3 - Processo de análise de cumprimento de exigência de uma petição de registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Via correios ou pessoalmente, precisa ser protocolado na Anvisa conforme a RDC nº 25/ 2011.

² Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), localizada no Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF - CEP 71.205-050.

³ Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa.

⁴ A empresa recebe eletronicamente a exigência, cabendo a ela o cumprimento de exigência para dar continuidade à análise da petição de registro.

⁵ Quatro assinaturas constam no parecer: técnico e coordenador do setor (COFID), gerente geral (GGMED) e diretor geral

⁶ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa. Ao mesmo tempo, nos casos de indeferimento, é encaminhado um ofício com o resultado do parecer ao endereço eletrônico da empresa solicitante.

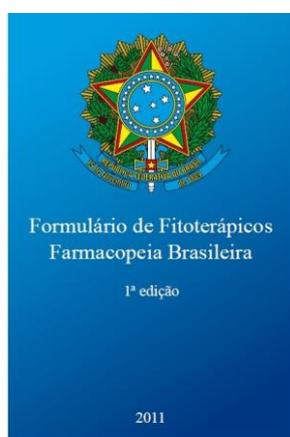
⁷ A empresa tem 10 dias a partir da publicação do indeferimento no DOU para entrar com recurso contra a decisão da Anvisa.

⁸ O procedimento de análise da petição pelo setor técnico é regulamentado pela RDC nº 204/2005.

Da notificação de PTF

Dos relatórios exigidos pela RDC nº 26/2014, aplicam-se à notificação de PTF o relatório do estudo de estabilidade e o relatório de controle de qualidade.

Vale ressaltar que para que uma formulação de fitoterápico seja notificada, o IFAV precisa estar descrito no FFFB (Brasil, 2011e) e deve haver, no mínimo, monografia da droga vegetal descrita na Farmacopeia Brasileira ou em farmacopeia reconhecida pela Anvisa. Enquanto não houver monografia de controle de qualidade da formulação, ou, minimamente, da droga vegetal utilizada na formulação, ela não poderá ser notificada.



A notificação deve ser feita no sítio eletrônico da Anvisa, devendo ser renovada a cada cinco anos.

O sistema de notificação simplificada foi desenvolvido na Anvisa para medicamentos de baixo risco, os denominados anteriormente “isentos de registro”, conforme determinado pela RDC nº 199/2006 (Brasil, 2006). O sistema é constituído de uma plataforma eletrônica que permite a notificação com liberação imediata da comercialização do produto, desde que a empresa siga as Boas Práticas de Fabricação e Controle.

A plataforma eletrônica foi redesenhada para a notificação de PTF, incluindo aplicativo específico que trata do assunto. O regramento eletrônico essencial, já em funcionamento para a notificação de medicamentos de baixo risco, foi mantido. Para proceder à notificação, primeiramente, é necessário que a empresa encontre-se habilitada para que subsequentemente consiga notificar seus produtos. A empresa deve acessar o sistema de notificação simplificada para solicitar a habilitação, tendo como pré-requisito a certificação em BPFC.

Após a aprovação da habilitação, etapa na qual a Anvisa avalia se a empresa está apta a produzir PTF, a empresa pode notificar individualmente cada um dos produtos de seu interesse. Concluída a notificação eletrônica, a empresa pode obter no sítio eletrônico da Anvisa o certificado de regularidade do produto, que tem validade de cinco anos.

2 CONTROLE DE QUALIDADE EM MF E PTF

A qualidade de um fitoterápico deve ser assegurada com o controle de todas as etapas de sua produção, isto é, desde as Boas Práticas Agrícolas (BPA), as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) de insumos até a fabricação do fitoterápico. As BPA no Brasil são controladas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), não sendo de responsabilidade da Anvisa. O controle por parte da Anvisa começa com as BPF dos IFAV.

Uma exigência primordial para assegurar a qualidade do fitoterápico é o cumprimento, pelas empresas fabricantes, das BPF dos IFAV, cujos requisitos estão especificados nas RDC nº 249/2005 e nº 14/2013 (Brasil, 2005b; 2013b) (Quadro 5). Empresas que produzam insumos de origem vegetal para comercialização e fabricantes de medicamentos que produzam seu próprio IFAV devem possuir a Autorização de Funcionamento (AFE) emitida pela Anvisa para fabricante de insumos e devem seguir os requisitos de BPF das duas normas acima dispostas.

Uma empresa fabricante de MF que produzir os próprios IFAV precisa submeter a petição de AFE para insumos, com as devidas atividades pretendidas, como por exemplo, fabricar, embalar e produzir, sendo necessário executar tais atividades à luz das duas normas supracitadas.

A Anvisa não exige ainda o registro do IFAV conforme disposto na RDC nº 57/2009 (Brasil, 2009a), como também não exige a apresentação do estudo de estabilidade do IFAV no momento do registro do fitoterápico, conforme RDC nº 45/2012, porém, esse último dado deve estar disponível no momento de uma inspeção em BPFC.

É necessário o cumprimento das BPFC pelas empresas fabricantes na produção do fitoterápicos. Os requisitos de BPFC estão especificados na RDC nº 17/2010 (Brasil, 2010b), cujo Título VIII é dedicado ao tema BPFC de MF. Assim, as empresas que produzem fitoterápicos devem seguir os dispostos no Título VIII, além dos requisitos gerais previstos na RDC nº 17/2010; no caso das empresas produtoras de PTF, deve-se seguir o estabelecido na RDC nº 13/2013 (Brasil, 2013a), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de PTF. Empresas que estejam certificadas

com BPFC de medicamentos podem fabricar também PTF embora uma empresa certificada em BPFC de PTF não possa produzir MF (Quadros 5 e 6).

Serão certificadas pela RDC nº 13/2013 somente as empresas que fabricarem apenas PTF, sejam eles registrados ou notificados. Qualquer empresa que tenha pelo menos um registro como MF precisa ser certificada conforme o determinado na RDC nº 17/2010.



A terceirização do controle de qualidade é uma opção ao detentor do registro e notificação e deve ser feita com empresas que possuem CBPFC ou laboratórios habilitados pela Anvisa na **Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS)**, conforme disposto na RDC nº 12/2012.

A lista dos laboratórios habilitados na REBLAS por Unidade da Federação está disponível na página eletrônica da Anvisa, <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Laboratorios/Assuntos+de+Interesse/Rede+Brasileira+de+Laboratorios+Analiticos+em+Saude+REBLAS>>. Quando uma empresa contrata serviços de terceiros para as etapas de produção, de análise de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, deve seguir as regras dispostas na RDC nº 25/2007, ou suas atualizações. Empresas que produzam PTF podem terceirizar com empresas que possuam CBPFC de MF ou de PTF, enquanto as empresas que produzam MF só podem terceirizar com empresas certificadas em BPFC de medicamentos.

O art. 11 da RDC nº 26/2014 lista os dados que devem constar no relatório de controle de qualidade, que são comuns tanto para MF como PTF. Dentre as informações necessárias, está o laudo de análise de todos os IFAV utilizados e do produto acabado, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos, obrigatório tanto para o registro quanto para a notificação. Os quadros 5 e 6 resumem o disposto nos arts. 13, 14 e 15 da RDC nº 26/2014, descrevendo as situações que podem ocorrer na produção do fitoterápico e os respectivos laudos de droga e/ou derivado vegetal que precisam ser apresentados à Anvisa.

Quadro 5 - Requisitos a serem apresentados no laudo de análise da droga vegetal, quer seja no laudo do fornecedor ou no laudo do fabricante do fitoterápico, autorizações e licenças necessárias para o fabricante do fitoterápico.

Atividade do fabricante*	Requisitos de controle de qualidade da droga vegetal para registro e notificação do fitoterápico				Autorizações e licenças necessárias para o fabricante*
	O que deve constar no Laudo do fornecedor		O que deve constar no Laudo do fabricante*		
Produz a droga vegetal para uso na produção do fitoterápico, seja ela o produto acabado ou utilizada para obter o derivado	Não precisa apresentar laudo do fornecedor, pois o fabricante* é o próprio fornecedor.		O fabricante* é o fornecedor, assim sendo, deve apresentar laudo próprio da droga vegetal contendo todos os itens solicitados no art. 13 da RDC 26/2014, além da DCB e parte da planta utilizada		AFE de fornecedora de insumos (RDC 249/05 e RDC 14/13); AFE e BPF de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.
Compra a droga vegetal para uso na produção do fitoterápico	Itens obrigatórios que devem constar no laudo do fornecedor	Itens facultativos que podem constar no laudo do fornecedor	Se a droga for utilizada como produto acabado	Se a droga for utilizada para obtenção do derivado	AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.
	Informações constantes do art. 8º, inciso I e art. 13, incisos IV, VI, VII e VIII da RDC 26/2014	Testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V da RDC 26/2014.	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 13 da RDC 26/2014. Mesmo que o laudo do fornecedor informe alguns itens de pureza e integridade, a empresa precisa repeti-los, além da DCB e da parte da planta	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 13 da RDC 26/2014. Se o laudo do fornecedor informar alguns itens de pureza e integridade, a empresa não precisa repeti-los, uma vez que constarão do certificado do derivado vegetal	
Compra o derivado vegetal para uso na produção do fitoterápico	Deve apresentar laudo da droga vegetal obtido do fornecedor, contendo as informações constantes do art. 8º, inciso I e art. 13, incisos IV, VI, VII e VIII da RDC 26/2014.		Não precisa apresentar laudo da droga vegetal, pois o fabricante* comprou o derivado do fornecedor		AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.

* fabricante do fitoterápico; AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa; BPFC – Boas Práticas de Fabricação e Controle; MF – Medicamento Fitoterápico; PTF – Produto Tradicional Fitoterápico; DCB – Denominação Comum Brasileira; RDC – Resolução da Diretoria Colegiada.

Quadro 6 - Requisitos a serem apresentados no laudo de análise do derivado vegetal, quer seja no laudo do fornecedor ou no laudo do fabricante de fitoterápico, autorizações e licenças necessárias para o fabricante do fitoterápico.

Atividade do solicitante fabricante*	Requisitos de controle de qualidade do derivado vegetal para registro e notificação do fitoterápico		Autorizações e licenças necessárias para o fabricante*
	O que deve constar no Laudo do fornecedor	O que deve constar no Laudo do fabricante*	
Produz o derivado vegetal para uso na produção do fitoterápico	Não precisa apresentar laudo, pois o fabricante* é o próprio fornecedor	O fabricante* deve apresentar, além do laudo de análise da droga vegetal, laudo do derivado contendo todos os itens solicitados no art. 15 da RDC 26/2014	AFE de fornecedora de insumos (RDC 249/05 e RDC 14/13); AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.
Compra o derivado vegetal para uso na produção do fitoterápico	Deve apresentar laudo do fornecedor contendo obrigatoriamente as informações do art. 8º, inciso I e art. 15, incisos I, II e IV da RDC 26/2014.	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 15 da RDC 26/2014, exceto os itens em comum com o laudo do fornecedor.	AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.

* fabricante do fitoterápico; AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa; BPFC – Boas Práticas de Fabricação e Controle; MF – Medicamento Fitoterápico; PTF – Produto Tradicional Fitoterápico.

Quando a empresa não é produtora do próprio IFAV, adquirindo-o de fornecedora ou distribuidora de insumos autorizada, e perceber qualquer desvio de qualidade, deve notificar à Anvisa, conforme RDC nº 186/2004 que “Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias”.

Quando o fitoterápico possuir na sua formulação excipientes derivados de ruminantes, deve-se avaliar previamente essas substâncias quanto ao controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), conforme o disposto na RDC nº 305/2002, que determina que “Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes” (Brasil, 2002b) e RDC nº 68/2003 que estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na RDC nº 305/2002 (Brasil, 2003a).

Figura 4 - Lista não exaustiva de substâncias derivadas de ruminantes que podem ser utilizadas na produção de medicamentos e que precisam de avaliação quanto à EET.

Insumo/Substância	
Ácido cólico	Fator V de albumina bovina
Ácido deoxicólico	Fetuina
Ácido esteárico	Fibras de colágenos
Ácido oléico	Gelatina
Ágar	Glicerol
Albumina bovina	Griseofulvina
Apo-transferina bovina	Hemoglobina
Aprotinina	Holo-transferina bovina saturada em ferro
Base ágar de sangue	Infusão de ágar preparado com coração
Catalase	Insulina
Cefixima	Liofilizado sólido bruto de deoxiribonuclease I
Colágeno	Lipoproteína
Deoxiribonuclease I	Peptona
Digerido pancreático	Peptona E2-caseína
Esponja (absorvente) de colágeno	Polisorbato
Estearato de cálcio	Primágeno
Estearato de magnésio	Primatona
Estearina	Quimotripsina
Extrato bacteriológico de carne	Ribonucleose A
Extrato de carne	Sangue
Extrato de carne bovina	Soro
Sulfato de condroitina	Trombina
Surfactante pulmonar	(6,7)-3- hidroximetil-7-(z-2-metoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido
Tetrionato, caldo básico	N-Tallow-1,3-propilenodiamina
Tripsina	

Os métodos utilizados no controle de qualidade devem estar presentes em farmacopeias reconhecidas ou serem validados. No caso de utilização de **farmacopeias reconhecidas pela Anvisa**, deve-se realizar os testes constantes nela como obrigatórios, assim como anexar a cópia do documento original acompanhada da respectiva tradução. Qualquer teste não realizado precisa ser justificado tecnicamente. Caso haja metodologia ou monografia para o IFAV específico em farmacopeia reconhecida pela Anvisa e a empresa prefira utilizar outro método validado por ela, esse método precisa ser tecnicamente equivalente ou superior ao presente em farmacopeia reconhecida.

Atualmente 10 farmacopeias estrangeiras são reconhecidas pela Anvisa: Farmacopeias Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional (OMS), Japonesa, Mexicana e Portuguesa, segundo a RDC nº 37/2009 (Brasil, 2009b). Quando o método constar em farmacopeia reconhecida, deve-se verificar a adequabilidade do mesmo ao laboratório, conforme RDC nº 17/2010 e RDC nº 13/2013.

Quando não forem utilizadas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, será exigida a descrição detalhada de todos os métodos utilizados no controle de qualidade, e os métodos analíticos devem estar validados de acordo com o Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos, publicado pela Anvisa como RE nº 899/2003.

Caso o método seja farmacopeico e não tenha sido validado pela empresa fabricante ou importadora, devem ser encaminhados os dados da verificação do método, isto é, a demonstração de que o método é adequado às condições reais de utilização. Quando a monografia apenas contempla método analítico de identificação e quantificação de marcadores para a droga vegetal, esse método pode ser adequado para o derivado vegetal e o produto acabado, mas deve ser apresentada uma validação integral do método, conforme a RE nº 899/2003 (Brasil, 2003b). Se o derivado utilizado no produto final tiver sido extraído da planta com o mesmo solvente utilizado na metodologia farmacopeica e não possua adição de excipientes, não é necessária a validação. Caso haja alteração em qualquer um desses parâmetros, deve-se fazer uma validação parcial. Também deve ser apresentada a descrição detalhada do preparo de todas as soluções e dos métodos utilizados.

Orientações adicionais sobre o controle de qualidade de fitoterápicos podem ser obtidas nos Guias de controle de qualidade da OMS publicados em 2007 e 2011, <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>>, <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h1791e/h1791e.pdf>>, respectivamente.

2.1 DETALHES DA COLETA/COLHEITA E CONDIÇÕES DE CULTIVO

A forma de obtenção da espécie vegetal, ou seja, se foi obtida por técnicas de cultivo (colheita) ou por técnicas extrativistas (coleta), assim como todas as condições do ambiente circundante a ela, pode influenciar a composição do fitocomplexo qualitativamente e quantitativamente (Gobbo-Neto e Lopes, 2007). Como consequência, a forma de obtenção pode interferir na eficácia terapêutica da droga vegetal, dos derivados vegetais e produtos acabados, ou até mesmo, no aparecimento de uma ação tóxica ao consumidor.



É importante que os solicitantes de registro apresentem o maior número de informações possíveis referentes aos **detalhes da coleta/colheita** no laudo de análise da droga vegetal, como por exemplo: data da coleta (XX/XX/XXXX); período do dia coletado (manhã, tarde ou noite), quando não for possível, fornecer a hora da coleta; local de coleta (Cidade-Estado e coordenadas de GPS); condições do tempo no momento da coleta (nublado, ensolarado, garoa); fase de desenvolvimento da planta (vegetativo, floração, frutificação, maturação); se cultivada ou espontânea, dentre outras informações. O anexo A traz um quadro para inclusão dessas informações, destacando em negrito quais devem ser fornecidas obrigatoriamente no momento do registro ou notificação do fitoterápico.

Termos abrangentes para descrever o local da coleta devem ser evitados, como por exemplo, “Nordeste”, “Centro-Oeste”. O mesmo se aplica a termos subjetivos para descrever as condições da coleta, como por exemplo, “bom”, “ruim”. Quando a planta for obtida por técnicas de cultivo, se possível, deve-se informar o substrato utilizado, tipo de adubação, modo de irrigação, luminosidade (se cultivada a pleno sol ou em sombreamento; neste último, informar a porcentagem de filtragem da tela de sombreamento), procedimento de coleta (se manual ou mecanizada), uso de agrotóxicos e afins e possibilidade de contaminação radioativa. É recomendável que os fornecedores de plantas medicinais adquiram um sistema de posicionamento global (GPS) para georreferenciar o lugar exato de origem da planta, visto que a longitude, altitude e latitude também podem influenciar a produção do fitocomplexo.

Na produção de espécies vegetais para utilização em fitoterápicos, devem ser seguidas as BPA, que orientam sobre o correto cultivo, coleta/colheita, beneficiamento, secagem e armazenamento da planta medicinal. Essas orientações estão disponíveis em diversos documentos, como os apresentados no quadro 7.

Quadro 7 - Documentos que abordam as Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais

Documento	Organizador	Acesso
Cartilha de BPA de plantas medicinais, aromáticas e condimentares	MAPA	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_plantas_medicinais.pdf
<i>Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales</i>	OMS	http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5527s/s5527s.pdf
<i>American Herbal Products Association - American Herbal Pharmacopoeia Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Raw Materials</i>	Comitê de matéria-prima vegetal e Farmacopeia Americana	http://www.ahpa.org/portals/0/pdfs/06_1208_AHPA-AHP_GACP.pdf
<i>Guideline on good agricultural and collection practice for Starting materials of herbal origin</i>	EMA	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA; Organização Mundial de Saúde - OMS; *European Medicines Agency* - EMA.

Plantas medicinais devem ser cultivadas preferencialmente utilizando as seguintes práticas: cultivo mínimo, adubação verde, uso de compostagem e consorciamento de espécies (Maia et al., 2010).

Na tentativa de padronizar o maior número de dados a respeito do cultivo, coleta/colheita da planta medicinal, o anexo A traz um modelo de ficha de informações agronômicas. Esse modelo traz itens que são de preenchimento obrigatório em negrito (Itens 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13, 22 e 24) e outros que, mesmo importantes, permanecerão como opcionais, de modo que haja tempo de o mercado adequar-se e começar a solicitar tais informações a seus fornecedores.

Esses dados agronômicos contribuirão para as ações de farmacovigilância e são importantes para a avaliação dos dados da espécie que se pretende registrar em comparação com as informações publicadas na documentação técnico-científica.

2.2 ESTABILIZAÇÃO, SECAGEM E CONSERVAÇÃO

Com relação ao beneficiamento da planta medicinal, é necessário descrever minuciosamente todas as etapas às quais foi submetida a planta, incluindo **estabilização**, quando tiver sido aplicada, **secagem e conservação**.

A estabilização visa à inativação de enzimas e pode ser realizada de diversas formas: por aquecimento, emprego de solventes ou irradiação. Para alguns IFAV, é essencial que a etapa de estabilização seja realizada, pois a inativação não ocorreria de forma adequada submetendo-se a planta apenas à etapa de secagem. As drogas cardiotônicas, por exemplo, possuem enzimas que desdobram a cadeia glicosídica e reduzem a atividade farmacológica, tornando-se, neste caso, essencial a etapa de estabilização (Oliveira; Akisue; Akisue, 2005).

Na etapa seguinte, é importante descrever o modo de secagem: se foi um processo natural (à sombra, ao sol ou mista - sol e sombra) ou artificial (p. ex. circulação de ar, aquecimento, aquecimento com circulação de ar, vácuo, esfriamento), a temperatura, o tempo de secagem e o volume que foi seco. A última etapa, a conservação, engloba a estocagem, embalagem e a manutenção das drogas após a embalagem, sendo necessário informar condições de luminosidade, umidade e temperatura.

É essencial que seja informado o **grau de cominuição**, ou seja, o estado da divisão da droga adquirida e/ou armazenada (inteira, rasurada, pulverizada ou triturada), quando for utilizada diretamente no produto acabado, seja como chá medicinal ou como uma forma farmacêutica. Essa informação é de grande valia, pois a influência dos fatores externos pode variar conforme o grau de cominuição da droga vegetal (Oliveira; Akisue; Akisue, 2005; Brasil, 2006c).

2.3 TESTES DE IDENTIFICAÇÃO



Os testes de identificação devem estabelecer a autenticidade da droga vegetal e/ou derivado vegetal e devem ser discriminatórios para os adulterantes/substituintes que são susceptíveis de ocorrer.

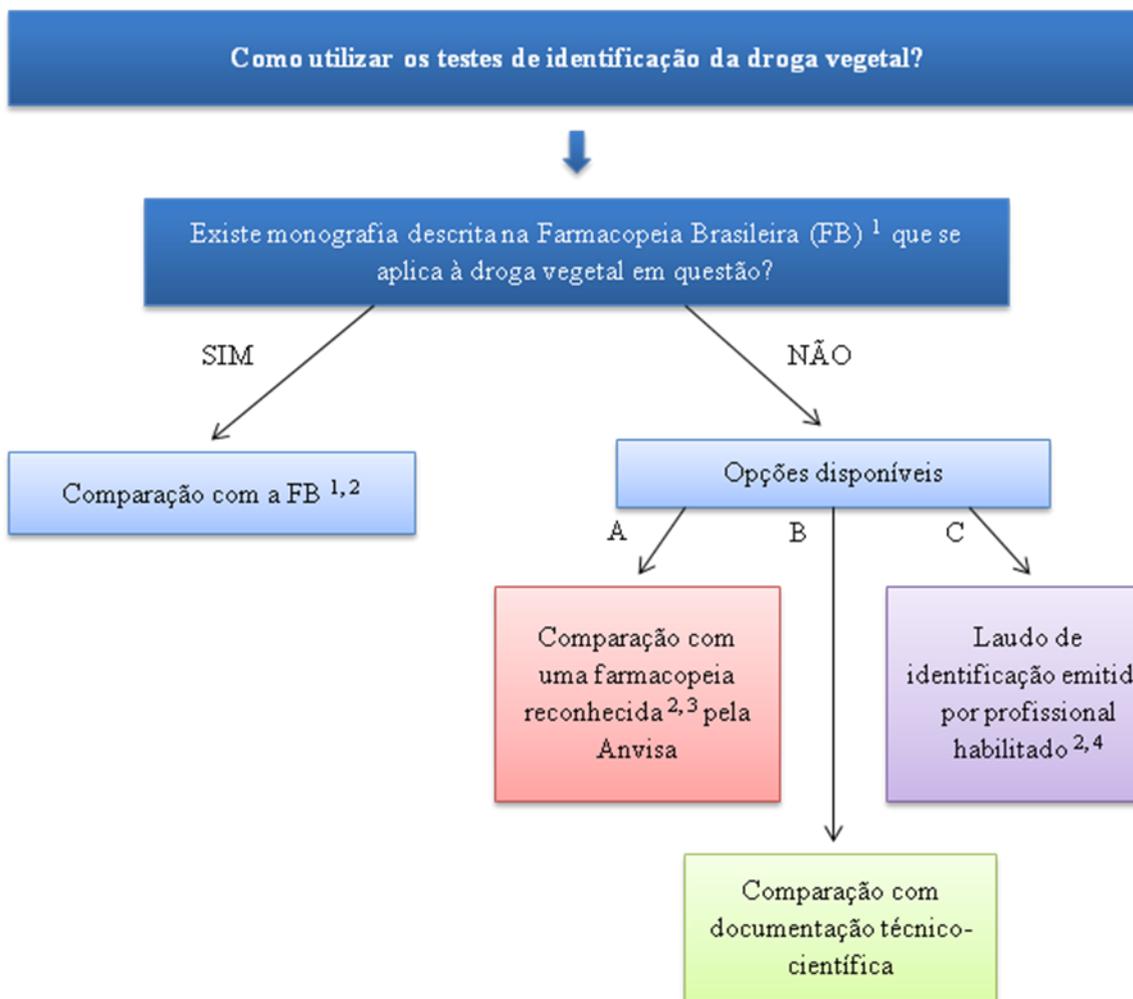
As técnicas de amostragem utilizadas nos testes de controle de qualidade devem ser bem aplicáveis para representar eficazmente a amostra.

2.3.1 Identificação botânica

A identificação botânica inclui as **análises macroscópica e microscópica** da droga vegetal. A comparação das características da amostra com a descrição de lâminas preparadas no próprio laboratório com material autêntico, ou apresentada em monografias farmacopeicas, ou em imagens de banco de dados, ou na literatura especializada que apresente ilustrações das estruturas anatômicas características, é uma ferramenta útil no controle farmacobotânico (Silveira *et al.*, 2010) (Fluxograma 4).

Os métodos de preparação do material para análise microscópica e para a realização das reações histoquímicas que permitem a caracterização de certos grupos de constituintes químicos estão descritos na Farmacopeia Brasileira 5º Ed. (Brasil, 2010c) e em outras farmacopeias reconhecidas pela Anvisa (Brasil, 2009b).

Fluxograma 4 - Identificação botânica da droga vegetal.



¹ A Farmacopeia Brasileira quinta edição é a vigente atualmente, aprovada pela RDC nº 49/2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm> Acesso em: 25 set. 2012.

² Conformidade de todos os testes de identificação (caracterização, análise macroscópica e microscópica) descritos na fonte utilizada de comparação.

³ Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa são aquelas descritas na RDC nº 37/2009.

⁴ Profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade.

A, B e C – ordem preferencial quando não se tem monografia em farmacopeia reconhecida.

2.3.2 Identificação química

O perfil cromatográfico, segundo a RDC nº 26/2014, é utilizado para auxiliar a identificação química do material vegetal, sendo critério de exigência para droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado no momento do registro, notificação ou renovação do registro, além de ser solicitado em algumas petições pós-registro.

2.3.2.1 Perfil cromatográfico

O perfil cromatográfico ou *fingerprint* é o padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies. O perfil cromatográfico auxiliará na avaliação da consistência da qualidade e da identidade lote a lote.

Nos casos em que forem utilizadas técnicas cromatográficas que não detectem todo o perfil de constituintes característicos da espécie, será exigido, em complementação, outros métodos de análise, como o perfil por Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

Para o registro e a notificação de um fitoterápico, é necessário que o fabricante submeta à Anvisa o perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade da matéria-prima vegetal e do produto acabado.

As orientações constantes nos itens de desenvolvimento e interpretação do perfil cromatográfico foram elaboradas a partir dos Guias orientativos do órgão regulador da Austrália (TGA, 2011a; 2011b). Para maiores informações, o capítulo 5.2.17 CROMATOGRAFIA dos métodos gerais aplicados a medicamentos do volume I da FB 5 deve ser consultado (Brasil, 2010c). Os itens de desenvolvimento e interpretação descritos aqui não são exigências do registro e sim orientações para auxiliar os fabricantes de fitoterápicos.

A) Desenvolvimento do perfil cromatográfico

As empresas devem primeiramente realizar um rigoroso levantamento na documentação técnico-científica para verificar se as condições dos perfis cromatográficos para o IFAV e produto acabado já se encontram descritas. Em seguida, o solicitante deve avaliar a técnica mais adequada, considerando a natureza dos constituintes mais significativos do fitocomplexo. Por exemplo, os óleos voláteis de uma planta seriam determinados por Cromatografia Gasosa (CG) e não por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), ao passo que a CCD pode ser mais apropriada para a determinação de açúcares do que a CLAE.

Quando o solicitante de registro fizer utilização de CCD para a obtenção do perfil cromatográfico, deve ser enviado o cromatograma obtido com a coloração original e a(s) especificações das manchas obtidas em relação aos padrões de referência. O solicitante deve especificar o número do lote da amostra e realizar uma corrida paralela, na mesma placa, para os padrões de referência especificados na monografia utilizada, afim de permitir comparações na análise qualitativa. A mancha do padrão e do analito na amostra devem ter a mesma coloração e o

mesmo fator de retenção (Rf). A especificação do resultado do ensaio deve incluir a descrição da posição e cor de todas as manchas características, mesmo que a identidade de algumas seja desconhecida.

No desenvolvimento do cromatograma, os fabricantes podem necessitar testar diferentes técnicas cromatográficas utilizando diferentes solventes (incluindo solventes diferentes na extração) ou condições de eluição, diferentes fases estacionárias e detecção de diferentes técnicas ou derivatizações. As técnicas e as condições utilizadas para desenvolver um perfil cromatográfico devem ser otimizadas para produzir a máxima quantidade de informação. Além disso, os fabricantes podem combinar técnicas para obter perfis cromatográficos mais detalhados. Em geral, as técnicas e procedimentos devem ser:

- objetivos e reproduzíveis;
- adaptados às características dos componentes que são alvos das determinações;
- seletivos o suficiente para separar os componentes que, tanto quanto se sabe, são característicos da espécie vegetal;
- suficientemente gerais para o perfil máximo de componentes possíveis;
- robustos o suficiente para assegurar que os componentes lábeis ou instáveis sejam identificados, em especial quando a estabilidade de uma substância é preocupante;
- otimizados para produzir perfis cromatográficos de alta qualidade.

B) Interpretação do perfil cromatográfico

A interpretação do perfil cromatográfico durante o seu desenvolvimento envolve:

- desenvolvimento das especificações do perfil cromatográfico a partir de cromatogramas de material com qualidade aceitável;
- comparação e contraste do tamanho, forma e distribuição dos picos relevantes ou manchas na amostra e em cromatogramas padrão ou de referência;
- avaliação das diferenças e semelhanças em relação às especificações do perfil cromatográfico para determinação da conformidade com as especificações.

Antes de qualquer amostra ser avaliada com o material padrão, as especificações devem ser determinadas. Essa abordagem envolve determinar os alvos ou indicativos de picos/manchas (*peaks/spots*) e então deve-se desenvolver tolerâncias/limites que possam ser utilizados para avaliar as amostras. Esse processo pode exigir que a análise seja realizada em vários comprimentos de onda a fim de garantir que todos os componentes, ou grupos de componentes relevantes que possam determinar a equivalência da preparação, tenham sido identificados.

Para desenvolver esses limites/tolerâncias, pode ser necessário analisar perfis cromatográficos de:

- material de baixa qualidade ou degradado contendo o fitocomplexo, uma vez que esse perfil proporcionará uma indicação das alterações de picos ou manchas associadas com uma substância de baixa qualidade;
- um fitocomplexo enriquecido com adulterantes ou substitutos conhecidos, uma vez que esse perfil proporcionará uma indicação da especificidade do método.

Muitas vezes os adulterantes em fitoterápicos não são conhecidos, assim, esses dados não precisam ser apresentados no momento do registro do produto, devendo a análise ser realizada quando do fechamento das especificações do perfil cromatográfico.

O tamanho, forma e distribuição das respostas podem ser utilizados para determinar as especificações de um perfil cromatográfico. Os fabricantes de fitoterápicos podem também considerar as relações/proporções (*ratios*) de certas respostas e não apenas as respostas individuais para os constituintes, visto que, algumas vezes, as relações podem representar melhor os indicadores de qualidade, pois permitem que os controles sejam determinados para mais de um componente.

A extensão permitida de variação no perfil cromatográfico deverá ser determinada caso a caso. Isso acontece porque pequenas variações podem ser importantes, especialmente se a variação estiver associada com a presença de uma ou mais substâncias tóxicas. Há, porém, casos em que uma variação maior pode não ser significativa.

Os fabricantes podem adotar limites mais amplos nas especificações desde que isso seja tecnicamente justificado. Variações amplas nas especificações dos perfis cromatográficos devem ser evitadas, uma vez que podem funcionar como meio de legitimação de material com qualidade inferior. Porém, as especificações devem ser suficientemente amplas para permitir variações que são inerentes aos constituintes da planta. Uma vez desenvolvidas as especificações do perfil cromatográfico, estas podem ser utilizadas para avaliar as amostras de rotina. O analista deve observar quaisquer similaridades e diferenças entre os cromatogramas obtidos a partir da amostra e da amostra de referência, principalmente para os componentes identificados nas especificações. As similaridades são tão importantes quanto as diferenças e, por isso, devem ser documentadas, especialmente quando o fabricante está ciente de que um sinal é associado a um constituinte de importância terapêutica ou toxicológica.

2.3.2.2 Prospecção fitoquímica

A prospecção fitoquímica é constituída por testes de triagem, qualitativos ou semiquantitativos, que utilizam reagentes de detecção específicos para evidenciar a presença de grupos funcionais característicos na matéria-prima vegetal. Esses testes auxiliam na identificação dos componentes característicos da espécie vegetal e escolha do método apropriado para desenvolvimento do perfil cromatográfico, não precisando ser enviados no momento de solicitação do registro ou notificação. Classicamente, os resultados dos testes de triagem são interpretados mediante desenvolvimento de coloração e/ou precipitado característico, formação de espuma e desenvolvimento de fluorescência (Falkenberg *et al.*, 2010; Oliveira *et al.*, 2010). Esses testes são métodos simples, de rápida execução e baixo custo. As reações envolvidas podem ser específicas, ocorrendo somente com algumas estruturas típicas de uma única classe de substâncias, ou inespecíficas, ocorrendo com os grupos funcionais ou estruturas comuns a várias substâncias (Matos, 1997). Alguns desses testes podem ser visualizados no quadro 8.

Quadro 8 - Exemplos de reações químicas de caracterização dos constituintes vegetais

Constituintes analisados	Reações químicas inespecíficas	Reações químicas específicas
Alcaloides	Reação de Mayer Reação de Dragendorff Reação com ácido fosfomolibdico Reação com ácido pícrico	Reação Wasicky (tropânicos) Reação Vitali (tropânicos) Reação de Otto (indólicos) Reação da murexida (metil-xantinas)
Heterosídeos cardiotônicos	Reação de Salkowsky Reação Liebermann-Burchard	Reação de Kedde (grupo cardenolídeo) Reação de Keller-Kiliani (desoxioses)
Flavonoides	Reação de Shinoda Reação de Pew	Reação de Wilson-Taubock (flavonois) Redução com boro-hidreto de sódio (flavanonas)
Antraquinonas	Reação de Borntrager Reação de Shouteten	
Taninos	Reação com FeCl ₃ Reação com vanilina clorídrica	Precipitação com gelatina Precipitação com acetato de chumbo Precipitação com sais de alcaloides
Esteroides	Reação Liebermann-Burchard	

Fonte: Farias, 2010.

2.4 TESTES DE PUREZA E INTEGRIDADE

A introdução indesejável de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha no IFAV ou no produto acabado, pode ocorrer durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte. Os métodos de determinação desses elementos, assim como os limites para cada um deles, são frequentemente estabelecidos nas farmacopeias de forma genérica para todos os IFAV, no entanto, se houver especificações em normas ou monografias específicas, essas deverão ser utilizadas.

Deve-se evitar utilizar na elaboração de fitoterápicos IFAV geneticamente modificados, pois não se conhecem ainda os impactos de sua utilização em fitoterápicos e quais podem ser os seus efeitos a longo prazo. Além disso, se forem utilizados IFAV geneticamente modificados, eles podem não ser mais considerados para comprovação do longo tempo de uso, pois, em geral, essas informações foram obtidas com o uso de produtos não geneticamente modificados.

2.4.1 Matérias estranhas

As drogas vegetais apresentam, frequentemente, matérias estranhas que podem ser da própria planta, como partes da planta diferentes da padronizada, fragmentos de outras plantas, como gramíneas e ervas daninhas, bem como materiais de outra origem, como insetos, areia ou terra, mesmo quando cultivadas e tratadas adequadamente. De maneira geral, o percentual máximo permitido de matéria estranha, se não mencionado em monografia específica, é 2% (m/m). O procedimento para determinação de matéria estranha encontra-se descrito na FB 5.

2.4.2 Água

O excesso de umidade em drogas vegetais acelera a ação de enzimas, podendo acarretar a degradação de constituintes químicos, além de possibilitar o desenvolvimento de fungos e bactérias. Mesmo para extratos secos, há necessidade da análise do teor de umidade nesses derivados vegetais, pois são muito higroscópicos.

Diversos métodos podem ser empregados para a determinação de água em drogas vegetais e derivados, como métodos gravimétrico, azeotrópico e volumétrico, todos eles descritos na FB 5.

O método gravimétrico, conhecido também como perda por dessecação, é tecnicamente o mais simples e rápido, mas não é aplicável a plantas que contêm substâncias voláteis. Nesse caso,

outra técnica para determinação de água deve ser empregada. O método azeotrópico (destilação com tolueno) e o método volumétrico (Karl Fischer) requerem equipamentos especiais e envolvem técnicas mais complexas. Deve ser escolhido o método mais apropriado para o IFAV a ser testado e o método deve ser realizado conforme descrito na FB 5.

O teor máximo de umidade estabelecido nas diferentes farmacopeias varia entre 8 e 14%, com poucas exceções especificadas nas monografias. Na FB 5, o teor máximo de água aceitável para drogas vegetais varia entre 6 e 15% nas diferentes monografias. Os limites descritos em cada monografia específica devem ser adotados.

2.4.3 Cinzas

A determinação do resíduo pela incineração ou cinzas permite a verificação do conteúdo inorgânico na droga vegetal, seja ela de origem fisiológica (carbonatos, fosfatos, cloretos, óxidos) ou não fisiológica (areia, pedra, gesso, terra). Assim, a droga calcinada à alta temperatura tem toda a sua matéria orgânica transformada em CO₂, restando apenas compostos minerais na forma de cinzas. As cinzas insolúveis em ácido são obtidas pelo tratamento das cinzas totais para verificação da presença de cinzas que não são de origem fisiológica.

Os dois métodos estão descritos na FB, sendo que a determinação de cinzas totais sempre está presente nas monografias de plantas, sendo obrigatória a realização desse teste. O teor máximo de cinzas totais aceitáveis para drogas vegetais, segundo a FB 5, situa-se entre 2 e 20%, conforme descrito nas monografias. A determinação de cinzas sulfatadas ou insolúveis em ácido (em ácido clorídrico) apenas deve ser realizada quando determinado em monografia farmacopeica específica da espécie vegetal.

2.4.4 Metais pesados

A contaminação da matéria-prima vegetal com metais pesados pode ser atribuída a muitas causas, incluindo poluição ambiental e traços de pesticidas (OMS, 2007).

O conteúdo de metais pesados geralmente é mensurado por espectrofotometria de absorção atômica ou espectrofotometria de emissão atômica. Nos métodos gerais da FB 5, encontra-se descrito o ensaio limite para metais pesados e podem ser encontrados métodos específicos para drogas vegetais em outras farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, assim como os limites máximos permitidos para cada metal pesado. Nesse caso, o método específico deve ser seguido.

2.4.5 Agrotóxicos e afins

A matéria-prima vegetal pode conter resíduos de agrotóxicos que se acumulam como resultado das práticas agrícolas, tais como a pulverização, o tratamento de solos durante o cultivo e a administração de fumigantes durante o armazenamento (OMS, 2007).

Segundo o Decreto nº 4.074/2002, o termo “agrotóxicos e afins” se refere a produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (Brasil, 2002). Já a OMS define como agrotóxico ou pesticida qualquer substância destinada a prevenir, atrair, destruir, repelir ou controlar qualquer praga, incluindo espécies indesejáveis de plantas ou animais durante a produção, armazenamento, transporte, distribuição e processamento. O termo inclui substâncias utilizadas para o uso como regulador de crescimento em plantas, desfolhantes, dessecantes, agentes de desbaste de frutos ou inibidores de germinação e substâncias aplicadas às culturas antes ou após a colheita para proteger o produto de degradação durante o armazenamento e transporte. O termo normalmente exclui fertilizantes e nutrientes de plantas. O resíduo de pesticida nada mais é que qualquer substância resultante da aplicação de um pesticida ou qualquer derivado de um pesticida, tais como produtos de conversão, metabólitos, produtos de reação e impurezas consideradas de significância toxicológica (OMS, 2007).

Segundo a legislação vigente no Brasil, os agrotóxicos são registrados pelo MAPA, que avalia a sua eficácia agrônômica, porém atende às diretrizes e exigências do Ministério do Meio Ambiente (MMA) e da Anvisa, que opinam, respectivamente, sobre os efeitos no ambiente e na saúde humana (Friedrich, 2013). As monografias de agrotóxicos elaboradas pela Anvisa, <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Agrotoxicos+e+Toxicologia/Assuntos+de+Interesse/Monografias+de+Agrotoxicos/Monografias>>, descrevem o limite máximo de resíduo e a ingestão diária aceitável do agrotóxico, calculados para culturas *in natura* de uso alimentar. Portanto, não se aplicam a culturas com fins medicinais.

Assim, como não há agrotóxico registrado para uso em cultivos de plantas medicinais no país, não é permitido utilizar agrotóxicos em plantas medicinais no Brasil.

Dessa forma, os produtores de plantas medicinais no Brasil terão de considerar estratégias alternativas para o controle de pragas nas matérias-primas vegetais utilizadas em fitoterápicos, a exemplo do cultivo consorciado (Maia *et al.*, 2010; Ratnadass *et al.*, 2012).

O Quadro 9 apresenta alguns possíveis resíduos que podem ser encontrados nas matérias-primas vegetais, visto que na maioria dos países estrangeiros existe autorização da utilização dos mesmos no sistema de produção agrícola para fins medicinais e, mesmo não sendo permitida a utilização no Brasil, pode ocorrer contaminação acidental advinda de outras culturas próximas.

Quadro 9 - Classificação dos contaminantes e resíduos de agrotóxicos predominantes em plantas medicinais segundo a OMS.

Classificação geral	Grupo	Subgrupo	Exemplos específicos	Possíveis fontes
Resíduos de agrotóxicos	Pesticidas	Inseticidas	Carbamato, hidrocarbonetos clorados, organofosforados	Ar, solo, água, durante o cultivo/crescimento, processamento pós-colheita
		Herbicidas	2,4-D, 2,4,5-T	Ar, solo, água, durante o cultivo/crescimento, processamento pós-colheita
		Fungicidas	Ditiocarbamato	Ar, solo, água, durante o cultivo/crescimento
	Fumigantes	Agentes químicos	Fosfina, metil bromida, dióxido sulfúrico	Processamento pós-colheita
	Agentes controladores de doenças	Agentes antivirais	Tiametoxam	Durante cultivo

(Fonte: OMS, 2007, disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>>)

Alguns agrotóxicos, por sua elevada toxicidade ao homem ou ao meio ambiente, estão sendo proibidos em todo o mundo. O uso de óxido de etileno para a descontaminação de plantas medicinais e drogas vegetais é proibido em diversos países. Na Europa, por exemplo, desde 1989, e no Brasil, o uso desse agrotóxico não é autorizado. O uso do brometo de metila, um dos fumigantes mais amplamente utilizados, vem sendo eliminado progressivamente em todo o mundo, principalmente após o Protocolo de Montreal de 1992, onde foi considerado uma substância responsável pela depleção da camada de ozônio.

Na determinação do teor desses contaminantes geralmente são empregados métodos cromatográficos especialmente CG e CLAE. Na FB 5 não consta método para a determinação de agrotóxicos e seus valores limites, mas podem ser encontrados limites e metodologias específicas para a determinação desses resíduos em plantas nas demais farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, como a Europeia, Britânica e Mexicana, e será inserido, em breve, na Farmacopeia Mercosul. Dessa forma, padroniza-se a adoção dos limites definidos na Farmacopeia Europeia, enquanto não for publicada a Farmacopeia Mercosul, a qual passará a ser adotada após sua publicação.

A RDC nº 26/2014 concedeu um prazo de dois anos a partir de sua publicação, para que as empresas se adequem a essas metodologias. Ao término desse prazo, a determinação de resíduos de agrotóxicos em matérias-primas vegetais deverá constar obrigatoriamente no registro ou na notificação dos fitoterápicos. Para tanto, até lá, serão discutidas as formas e tempos em que será necessária a avaliação de agrotóxicos e afins.

2.4.6 Radioatividade

Uma certa exposição da matéria-prima vegetal à radiação ionizante é inevitável devido à existência de várias fontes, incluindo radionuclídeos, que ocorrem naturalmente no solo e na atmosfera. Contaminação perigosa pode ser aquela consequente de um acidente nuclear, como o desastre de Chernobyl (ocorrido em maio de 1986), em que, após os primeiros meses do acidente, drogas vegetais do leste europeu foram contaminadas. É esse tipo de radiação que deve ser investigado. Exemplos de radionuclídeos incluem produtos de fissão de vida longa e curta duração, actínídeos e produtos de ativação. Em geral, a natureza e a intensidade dos radionuclídeos podem diferir bastante a depender da fonte de radiação, que pode ser um reator, uma usina de reprocessamento, uma usina de fabricação de combustível, uma unidade de produção de isótopos ou outras fontes (OMS, 2007).



Os riscos à saúde causados por fitoterápicos contaminados acidentalmente por radionuclídeos dependem da especificação do radionuclídeo, do nível de contaminação, da dose e a duração da utilização do medicamento contaminado. A quantidade de exposição à radiação depende também de variáveis intrínsecas ao usuário do medicamento, como idade, cinética do metabolismo e do peso do indivíduo, também conhecido como fator de conversão de dose (OMS, 2007).

A determinação de radioatividade ou de radiação deve ser feita quando a matéria-prima vegetal tiver sido originada de local com provável contaminação radioativa, o que inclui a concentração de atividade dos radioisótopos e o tipo da contaminação radioativa. As medições devem ser realizadas por laboratórios competentes de acordo com as recomendações das organizações internacionais, tais como o *Codex Alimentarius*, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA - sigla em inglês, IAEA), da FAO e da OMS (OMS, 2007). No Brasil, o Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), é o organismo de referência oficial do governo e o guardião do padrão nacional para medidas de radiações. Foi designado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) como Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI).

Será concedido um prazo de dois anos a partir da publicação da RDC nº 26/2014, para que as empresas se adequem a essas metodologias. Ao término do prazo, a determinação de radioatividade em IFAV deverá ser apresentada sempre que o material for proveniente de local atingido com contaminação radioativa ou suas proximidades.

2.4.7 Contaminantes microbiológicos

As plantas podem conter um grande número de fungos e bactérias, geralmente provenientes do solo, pertencentes à microflora natural de certas plantas ou que tenham sido introduzidos durante a manipulação.

As técnicas de determinação da carga microbiana estão descritas na FB 5, assim como em outras farmacopeias reconhecidas pela Anvisa. A FB detalha os métodos de filtração por membrana, contagem em placa ou em tubos múltiplos, aplicáveis à contagem de micro-organismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir com o teste de esterilidade, que é o caso dos fitoterápicos. O Quadro 10 apresenta os limites estabelecidos na FB 5.

Quadro 10 – Limites microbianos para produtos não estéreis advindos de origem vegetal conforme FB 5.

	Fitoterápico de uso oral	Droga vegetal que será usada na forma de infuso, decocto ou macerado		Derivado vegetal	
		Droga vegetal que será submetida a processo extrativo quente	Droga vegetal que será submetida a processo extrativo frio	Extrato seco	Tintura e extrato fluido
Contagem total de fungos / leveduras	10 ²	10 ⁴	10 ³	10 ³	10 ³
Contagem total de bactérias aeróbias	10 ⁴	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴
<i>Escherichia coli</i>	Ausente em 1 g ou mL	10 ²	10	Ausente em 10 g ou 10 mL	N/A
<i>Salmonella spp.</i>	Ausente em 10 g ou 10 mL	Ausente em 10 g ou mL	Ausente em 10 g ou mL	Ausente em 10g ou 10 mL	N/A
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente em 1g ou 1 mL	N/A	N/A	N/A	N/A
<i>Enterobacteria-ceae</i>	10 ² bact. Gram (-) bile tolerante em 1 g ou mL	10 ⁴ bact. Gram (-) bile tolerante em 1 g ou mL	10 ³ bact. Gram (-) bile tolerante em 1 g ou mL	N/A	N/A

spp. – todas ou quaisquer espécies do gênero. Fonte: Farmacopeia Brasileira, quinta edição (FB 5)

Enquanto não são publicados limites para outras vias de administração de produtos obtidos de IFAV, deve-se utilizar os limites estabelecidos pela FB 5 para os outros tipos de medicamentos.

A Anvisa não avalia a carga radioativa proveniente de técnicas empregadas na redução da carga microbiana, como por exemplo, a radiação ionizante, porém, recomenda que essas técnicas não sejam empregadas. Até o momento, praticamente inexistente método de redução de contaminantes microbiológicos que não prejudique os constituintes da planta, a exemplo da pasteurização, autoclavagem, calor seco, irradiação ionizante e a esterilização com óxido de etileno, sendo esta última técnica suspensa em diversos países, incluindo o Brasil, devido à formação de produtos de reação tóxica, como clorohidrina e etilenoglicol (Wichtl *et al.*, 2004). A recomendação da OMS é que os contaminantes microbiológicos sejam controlados por meio da implementação das boas práticas de cultivo e de fabricação.

2.4.8 Micotoxinas

A presença de micotoxinas no material vegetal pode causar riscos agudos e crônicos para a saúde. As micotoxinas são normalmente compostos oriundos do metabolismo secundário de fungos, sendo os mais comumente relatados os dos gêneros *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, (OMS, 2007), compreendendo quatro principais grupos: aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos, todos com efeitos tóxicos (Silveira *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2013).

A contaminação por micotoxinas pode ocorrer tanto na fase de cultivo quanto no armazenamento. Essas micotoxinas podem estar presentes no material vegetal mesmo que o micro-organismo que as produziu não seja detectado (Commission SFSTP *et al.*, 2007).

As aflatoxinas têm sido extensivamente estudadas e são classificadas pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer como grupo 1 de cancerígenos em humanos. As aflatoxinas são muito tóxicas e carcinogênicas, enquanto as ocratoxinas possuem efeito nefrotóxico e nefrocarcinogênico. Ambas são de ocorrência frequente nos países produtores de matéria-prima vegetal onde o clima possui condições favoráveis de umidade, oxigênio e temperatura (OMS, 2007).

A descrição do método de determinação de aflatoxinas (por cromatografia líquida) é encontrada nas Farmacopeias Europeia (7.0), Americana (USP 35/ NF 30), Britânica (2012) e Mexicana (2012) e, para determinação de ocratoxinas, nas Farmacopeias Europeia (7.0) e Britânica (2012). Em todas as farmacopeias citadas acima, exceto a Mexicana, e ainda no Guia de controle de qualidade de produto acabado do Canadá, existem critérios de aceitação para os limites de aflatoxinas:

- Canadá: aflatoxinas < 20 µg/kg (ppb) da substância;
- Comunidade Europeia e Farmacopeia Britânica: limite geral de aflatoxinas B1 < 2 µg/kg e a soma das aflatoxinas B1, B2, G1 e G2 < 4 µg/kg para drogas vegetais, sendo que limites diferentes podem ser encontrados em monografias específicas de algumas drogas vegetais;
- Farmacopeia Americana: aflatoxina B1 < 5 ppb e a soma das aflatoxinas B1, B2, G1 e G2 < 20 ppb.

No Brasil, como não há um limite definido, padroniza-se que sejam adotados os limites da Farmacopeia Europeia. Hoje, a determinação de aflatoxinas deve ser realizada quando citada, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por aflatoxinas.

Após dois anos da publicação da RDC nº 26/2014, a Anvisa exigirá a determinação de todas as micotoxinas em IFAV quando for citada, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por micotoxinas, a exemplo da monografia para raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) descrita na Farmacopeia Europeia, que possui limite especificado de 20 µg/kg para a ocratoxina A. Muitos métodos analíticos têm sido desenvolvidos para a determinação de micotoxinas, geralmente envolvendo técnicas cromatográficas (Pinto *et al.*, 2010).

2.4.9 Solventes

Solventes residuais são resíduos de solventes orgânicos utilizados na produção e/ou processamento de produtos obtidos de derivado vegetal. Segundo a Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para registro de produtos farmacêuticos para uso humano (sigla em inglês, ICH) (CPMP/ICH 283/95), os solventes são classificados de acordo com seu risco potencial:

- classe 1 (solventes que devem ser evitados, como o benzeno);
- classe 2 (potencial tóxico limitado, como o metanol ou o hexano); e
- classe 3 (baixo potencial tóxico, como o etanol).

A determinação de resíduos de solventes deve ser feita sempre que forem utilizados solventes no processo de produção do derivado, exceto quando estes forem etanol e/ou água. Os métodos de determinação não se encontram descritos na FB 5, mas podem ser encontrados nos métodos gerais das demais farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, como a Americana, a Europeia e a Britânica.

2.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO DERIVADO VEGETAL

O derivado vegetal é o produto extraído da planta medicinal *in natura* ou da droga vegetal, na forma de extrato (fluido, mole, seco e glicólico), óleo (fixo e essencial), cera, exsudato, tintura, alcoolatura e outros. Para avaliar as características físico-químicas do derivado, os testes descritos no quadro 11 são exigidos no registro e notificação do fitoterápico.

Quadro 11 – Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios físico-químicos exigidos para o controle de qualidade do derivado vegetal.

	Granulometria	Resíduo seco	pH	Índice de acidez	Índice de ésteres	Índice de iodo	Índice de saponificação	Índice de refração	Poder rotatório	Densidade relativa	Densidade aparente	Determinação de água	Determinação de etanol ou teor alcoólico	Determinação de metanol e 2-propanol	Determinação de substâncias extraíveis por etanol	Limpidez de líquidos	Volume médio	Viscosidade	Solubilidade
Extrato líquido		X	X							X			X*	X*	X*	X*		X	
Extrato mole		X										X			X				
Extrato seco	X	X									X	X			X				X

Óleo essencial								X	X	X		X							
Óleo fixo				X	X	X	X			X		X							

Outros testes podem ser adicionados, ou é possível substituir os descritos acima de acordo com monografia farmacopeica específica; * Quando aplicável. Os testes não realizados deverão ser justificados tecnicamente.

2.6 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO ACABADO DE ACORDO COM A FORMA FARMACÊUTICA

Para comprovar a qualidade de produtos formulados, é necessário que sejam apresentados os resultados de todos os testes de controle de qualidade exigidos em farmacopeia oficial, de acordo com a forma farmacêutica solicitada, de um lote de fitoterápico, incluindo os testes microbiológicos.

Caso não seja possível tecnicamente realizar um teste específico descrito na monografia farmacopeica, ou caso se verifique que não há a necessidade de realização de determinados testes, seja pela especificidade do produto ou de seus constituintes, deve-se justificar tecnicamente, sendo essa justificativa avaliada pela COFID.

Na quadro 12 é apresentada lista não exaustiva de testes exigidos para algumas formas farmacêuticas. O ensaio de eficácia do conservante não é geralmente incluído nas especificações de rotina, mas é testado durante o desenvolvimento do produto, quando existe a presença de conservantes.

Quadro 12 – Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios exigidos para as algumas formas farmacêuticas, no momento do registro ou notificação de fitoterápicos.

	Comprimido	Cápsula	Granulado	Líquida (tintura, xarope, etc)	Semissólida	Adesivos transdérmicos	Supositórios e dispositivos intra-vaginais	Barra de sabão medicamentosa
Descrição ^A	X	X	X	X	X	X	X	X
Granulometria			X					
Desintegração	X	X					X	
Dissolução	X*	X*					X*	
Dureza	X							
Determinação de água	X	X	X					
Friabilidade	X		X					
Fluidez			X					
pH				X	X		X	X
Viscosidade				X*				
Densidade relativa				X*				
Densidade e volume aparente			X					
Conteúdo de sacarose				X*				
Temperatura de amolecimento							X	
Uniformidade de doses unitárias ^B	X	X	X	X	X	X	X	X
Peso médio	X	X	X		X		X	X
Força adesiva						X		
Força de tração						X		
Separação de fase					X*			
Teor	X	X	X	X	X	X	X	X

^A Deve-se incluir testes tais como cor, odor, forma, tamanho e textura (exame visual); * Quando aplicável. Os testes não realizados deverão ser justificados tecnicamente.

^B Para Uniformidade de doses unitárias, observar a aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do derivado vegetal ou IFAV na FB 5, páginas 73-75.

A dissolução em formas sólidas é apenas necessária quando constar em monografia da espécie vegetal em farmacopeia reconhecida pela Anvisa.

2.7 ANÁLISE QUANTITATIVA

A RDC nº 26/2014 determina que seja avaliado o conteúdo dos marcadores tanto nas matérias-primas quanto no produto acabado. Esse teste só não precisa ser realizado para chás medicinais a serem notificados conforme o FFFB quando os mesmos tiverem prazo de validade de até um ano.

As informações contidas no item a seguir, Marcadores, foram elaboradas a partir do Guia do órgão regulador da Comunidade Europeia (EMA, 2008).

2.7.1 Marcadores

O marcador é a substância ou classe de substâncias (ex: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.), utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e dos fitoterápicos, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico.

O marcador pode ser classificado quanto a sua relação com o efeito terapêutico como:

- marcador ativo: quando o constituinte ou grupo(s) de constituintes tem relação com o efeito terapêutico;

- marcador analítico: quando ainda não foi demonstrada a relação do constituinte ou grupo(s) de constituintes com a atividade terapêutica do fitocomplexo.

A seleção de marcador entre ativo e analítico sempre deve ser justificada tecnicamente à Anvisa, quer seja por testes desenvolvidos pela empresa ou coletados em documentação técnico-científica. Caso não seja possível justificar a seleção entre marcador analítico e ativo, o solicitante de registro deve seguir as especificações estabelecidas para marcadores ativos, mais restritivas.

A variação permitida de teor de marcador no produto acabado não pode ser maior que 15%, quando se tem o marcador ativo, ou 20%, quando se tem o marcador analítico (Quadro 13). Para atingir a especificação das faixas de variações para cada tipo de marcador, a empresa pode utilizar misturas de lotes de matérias-primas e/ou fazer adição de excipientes.

Exemplo 1. Ao receber um lote do IFAV com o teor de marcador próximo ao mínimo da faixa aprovada, o fabricante do fitoterápico pode preparar um lote do medicamento utilizando uma parte desse lote de derivado e outra parte de um lote cujo teor de marcadores esteja mais próximo do máximo da faixa de concentração aprovada para o derivado vegetal no dossiê. A quantidade pesada e o nº de lote de cada derivado vegetal devem constar da ordem de produção do lote do fitoterápico.

Exemplo 2. Ao receber um lote do IFAV com o teor de marcador próximo do máximo da faixa de concentração aprovada para o derivado vegetal no dossiê, o fabricante do fitoterápico pode acrescentar uma quantidade reduzida do placebo do medicamento para diluir o teor de marcadores do derivado vegetal até o valor médio da faixa de concentração aprovada para o derivado vegetal no dossiê. A descrição do procedimento deve constar da ordem de produção do lote do fitoterápico.

Caso não seja possível atingir a especificação disposta acima para o conteúdo do(s) marcador(es), o fabricante de fitoterápico deve apresentar argumentos técnicos que justifiquem a necessidade de ampliação desse intervalo, sendo essa justificativa avaliada pela COFID.

Para a escolha dos marcadores, os seguintes princípios devem ser levados em consideração, na medida do possível:

- a escolha dos marcadores deve ser justificada;
- marcadores devem ser adequados para a finalidade pretendida (ex. identificação, quantificação, controle analítico, estabilidade);
- marcadores devem conectar etapas do processo produtivo e do controle de qualidade;
- marcadores são utilizados para fins quantitativos e qualitativos. Os marcadores propostos fornecem uma importante ferramenta para correlacionar as drogas ou derivados vegetais no produto acabado, independentemente do fato desse marcador ter atividade terapêutica ou não. No entanto, somente a presença dos marcadores dentro dos limites estabelecidos não assegura por si só a uniformidade lote a lote, sendo necessário apresentar outros testes, como o perfil cromatográfico;
- o seu teor deve manter-se dentro de uma faixa estável tanto na matéria-prima como no produto final.

Quando um marcador analítico for utilizado, este deve ser selecionado levando-se em conta os seguintes princípios:

- a) prioritariamente o marcador selecionado deve permitir um ensaio específico para a matéria-prima vegetal;
- b) o marcador selecionado deve permitir calcular a quantidade do IFAV no produto acabado.

Quadro 13 – Classificação dos marcadores e sua variação permitida no produto acabado.

Tipo de marcador	Correlação com o efeito terapêutico	Exemplos - marcador (extratos)	Variação permitida do marcador
Ativo	Sim	Senosídeos (<i>Senna alexandrina</i>); Silimarina (<i>Silybum marianum</i>); Kavalactonas (<i>Piper methysticum</i>); Escina (<i>Aesculus hippocastanum</i>); Hipericinas (<i>Hypericum perforatum</i>); Flavonoides (<i>Crataegus oxyacantha</i> , <i>Ginkgo biloba</i>)	15%
Analítico	Não	Ácidos valerênicos (<i>Valeriana officinalis</i>); Echinacosídeos (<i>Echinacea purpurea</i>); Derivados do ácido cafeoilquínico (<i>Cynara scolymus</i>)	20%

Fonte: WAGNER; BLADT, 2009, adaptado.

MF e PTF em associação devem, sempre que possível, possuir marcadores específicos para cada espécie vegetal, devendo-se fazer o controle qualitativo e quantitativo no produto final. Quando não for possível fazer a quantificação de determinado marcador no produto final, conforme § 2º do art. 16 da RDC nº 26/2014, então poderá(ão) ser apresentado(s) o(s) perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie.

Quando não é possível fazer a identificação de um marcador por espécie no produto final, de acordo com o § 3º do art. 16 da RDC nº 26/2014, os fabricantes devem apresentar justificativa apropriada e documentação que comprove que avaliar o produto por meio dos métodos analíticos aplicados usualmente para a identificação não é possível. Os resultados obtidos devem ser fornecidos. Além disso, devem-se identificar os IFAV durante o controle em processo. Para isso, devem ser apresentados os testes de identificação química dos IFAV realizados na última etapa de fabricação do produto acabado, quando a identificação ainda é possível, assim como anexar as especificações do produto acabado. Não sendo possível a identificação de cada IFAV durante o controle em processo, o fabricante deve identificá-los imediatamente antes de sua entrada no processo de produção do produto acabado. Os estudos de desenvolvimento do processo de fabricação (p. ex. perfis analíticos durante a adição gradual das drogas/derivados vegetais) e outros estudos são fundamentais e deverão reforçar a abordagem proposta para assegurar a qualidade e a composição do produto. Os dados dos lotes com os resultados do perfil cromatográfico correspondente de todos os IFAV utilizados na elaboração do produto acabado

devem ser apresentados. A escolha para essa forma de análise das associações deve ser apoiada pelo controle do registro dos lotes e pela validação do controle em processo. As provas documentais devem ser enviadas à Anvisa no momento do registro e notificação do fitoterápico. A Comunidade Europeia possui um guia com detalhamento sobre essa possibilidade, onde podem ser obtidas mais informações: *Guideline on quality combination Herbal medicinal products/Traditional herbal medicinal products* (EMA, 2008).

2.8 CONTROLE BIOLÓGICO

A RDC nº 14/2010 incorporou, pela primeira vez, a alternativa de substituir a análise quantitativa dos marcadores pelo controle biológico da atividade terapêutica, conforme o interesse das empresas que registram MF (Brasil, 2010a). Controle biológico é um método alternativo à análise quantitativa dos marcadores do IFAV e produto acabado, baseado na avaliação da atividade biológica proposta para o fitocomplexo.

Para produtos que já possuam seu controle estabelecido por meio de marcadores, essa opção não é necessária e pode não ser vantajosa financeiramente para quem a realiza, mas parece apropriada para associações de várias espécies vegetais que apresentem propriedades medicinais passíveis de serem comprovadas lote a lote, como por exemplo, a atividade antimicrobiana e anti-inflamatória, para as quais já existem testes *in vitro* de atividade biológica desenvolvidos. Considerando que os marcadores podem ser do tipo analítico, o controle biológico de um fitoterápico pode se mostrar mais apropriado do que a análise quantitativa desses marcadores que não apresentam relação com a atividade terapêutica, tornando-se uma medida mais adequada para demonstrar, lote a lote, que o fitoterápico apresenta a atividade terapêutica proposta (Carvalho, 2011).

Não existe ainda método de controle de qualidade biológico em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, assim, todos os testes desenvolvidos precisam ser validados.

Poucas empresas tentaram essa alternativa até o momento em suas solicitações de registro, mas é esperado que seja vista como uma oportunidade não só de simplificar o controle da qualidade de fitoterápicos, mas também de torná-lo mais real, pois, em vez de verificar que uma ou mais substâncias (que podem não estar relacionadas com a atividade terapêutica), entre diversas outras ativas e inativas, estão presentes e em que concentração se encontram, o efeito esperado do medicamento é observado de forma mais direta (Carvalho, 2011).

Orientações sobre ensaios biológicos podem ser obtidas no volume I da Farmacopeia Chinesa 9º Ed. (2010) - *Guidelines for Bioactive Assays of Traditional Chinese Medicine*. A

análise bioestatística deve ser utilizada como ferramenta do controle e um delineamento específico do teste deve ser implementado.

2.9 VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

A RDC nº 26/2014 orienta que os métodos analíticos não farmacopeicos empregados para análise qualitativa e quantitativa do IFAV e do produto acabado devem ser validados segundo parâmetros preconizados pela RE nº 899/2003.

A etapa de validação de metodologia analítica é de grande importância para a garantia da qualidade analítica, fornecendo informações confiáveis e interpretáveis. A validação é exigida para o registro/notificação e é também requisito fundamental para a comprovação de produção conforme as BPFC. A validação tem como objetivo demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, quer seja uma determinação qualitativa, semiquantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos (Brasil, 2003; Perfeito, 2012).

Uma validação aplica-se às técnicas analíticas utilizadas no controle de qualidade do IFAV e do produto acabado, a exemplo da CG, CLAE, titulometria ou espectrofotometria UV-VIS.

Os equipamentos, instrumentos e as vidrarias utilizados na validação do sistema de medição devem ser qualificados e/ou certificados, estar devidamente calibrados e o analista deve ser qualificado (Pinto *et al.*, 2010).

Na validação, deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela FB, por outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, na sua ausência, substâncias químicas caracterizadas. Para este último caso, devem ser apresentados os laudos completos, incluindo resultados de análises por ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, infravermelho, ponto de fusão e CLAE.

A COFID orienta que não sejam utilizadas substâncias químicas caracterizadas como padrão obtidas do mesmo grupo econômico do fornecedor do IFAV. Para casos específicos, onde não existe material (IFAV e padrão) de fabricantes de diferentes grupos econômicos, a utilização de padrão e IFAV de empresas do mesmo grupo poderá ser aceita.

- **Métodos farmacopeicos x não farmacopeicos**

Qualquer método analítico não descrito em farmacopeias e formulários oficiais reconhecidos pela Anvisa deverá ser validado segundo todos os parâmetros preconizados pela RE nº 899/2003. Cópia de toda documentação técnico-científica utilizada deve ser enviada a Anvisa para embasar o método analítico aplicado. Para métodos analíticos descritos em farmacopeias ou formulários oficiais reconhecidos pela Anvisa, deve-se realizar uma validação parcial (verificação) com o objetivo de conferir se o método é aplicável às condições do laboratório. Para tanto, deve-se avaliar, pelo menos, seletividade, exatidão e precisão, ou apresentar justificativa técnica que comprove que a realização de um ou todos esses testes não seja necessária. Essa justificativa será avaliada pela Anvisa.

- **Revalidações**

As metodologias analíticas devem ser revalidadas em caso de mudanças significativas na obtenção ou composição da matéria-prima, mudanças na composição do produto acabado ou mudanças no procedimento analítico. Dependendo do grau de alteração realizada, apenas uma validação parcial (incluindo seletividade, exatidão e precisão) será suficiente. A empresa deve apresentar argumentos técnicos que justifiquem essa medida.

- **Seletividade**

É a capacidade que o método possui de medir exatamente uma substância em presença de outros componentes, tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz. Os seguintes testes se aplicam na avaliação da seletividade, e a escolha de um ou mais deles deve ser justificada na avaliação desse parâmetro:

- a) Análise qualitativa (teste de identificação): demonstrar a capacidade de seleção do método entre substâncias com estruturas relacionadas que podem estar presentes. Isso deve ser confirmado pela obtenção de resultados positivos (em relação ao padrão de referência conhecido) em amostras contendo o analito, comparativamente com resultados negativos obtidos com amostras que não contêm o analito, mas que contenham substâncias estruturalmente semelhantes.
- b) Comparação do perfil cromatográfico de amostra e padrão: este é um teste aplicado para análises cromatográficas que permitam comparação entre o padrão e a amostra.

- c) Análise do placebo: caso disponível, deve-se analisar os excipientes do produto ou matéria-prima para garantir que não haja interferência nas condições da análise (mesmo tempo de retenção para cromatografia ou absorvância no mesmo comprimento de onda de leitura, no caso de análises em espectrofotômetro UV-Vis).
- d) Análise de placebo adicionado de padrão: para confirmação do item anterior, recomenda-se a adição de padrão ao placebo para confirmação dos dados.
- e) Comparação entre perfis espectrais (amostra e padrão): no caso de cromatografia líquida com detecção por arranjo de fotodiodos, deve-se comparar o perfil espectral observado nos padrões de referência com os picos correspondentes a esses analitos presentes na amostra. Essa comparação pode ser feita por sobreposição dos perfis ou pela avaliação da semelhança, via biblioteca espectral. Vale ressaltar que esse teste considera a comparação apenas em um ponto único. Para complementar essa avaliação, deve-se analisar a pureza dos picos no padrão e nas amostras. Quanto maior a similaridade dos perfis espectrais, maior a confiança na identidade dos picos analisados.
- f) Análise de pureza de pico: em métodos cromatográficos, deve-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. A utilização de testes de pureza de pico (por exemplo, com auxílio de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas) é interessante para demonstrar que o pico cromatográfico é atribuído a um só componente. Quanto mais próximo de 1.000 for o valor encontrado, maior singularidade apresenta o analito que o gerou.
- g) Adição de padrão à amostra e avaliação da resposta: deve-se preparar uma Curva de Calibração do Analito puro em Solvente (CCAS) com, no mínimo, cinco níveis de concentração. Deve-se analisar, no mínimo, seis replicatas sem adição de padrão e seis replicatas com, no mínimo, três níveis de fortificação com o padrão, utilizando a CCAS para fornecer o resultado. Pode-se concluir que a matriz não interfere no teste para cada nível de fortificação, avaliando-se o teste F (Fischer-Snedecor) e a distribuição t de Student para avaliar os desvios e a média entre as amostras não adicionadas de padrão e as amostras fortificadas. Deve-se considerar os valores críticos com 95% de confiança (Brasil, 2011c).

h) Comparação de curvas de padrão e amostra adicionada de padrão: para esse teste, compara-se a curva da Substância Química de Referência (SQR) com a curva obtida com a amostra adicionada de quantidades crescentes de padrão. O paralelismo entre as retas indica ausência de efeito da matriz na quantificação dos analitos. Esse paralelismo pode ser confirmado numericamente mediante comparação dos coeficientes angulares das duas retas.

i) Análise de impurezas da amostra e/ou amostras submetidas a condições de estresse: quando a identidade das impurezas para fitoterápicos não é conhecida, ou mesmo quando não há disponibilidade de substâncias de referência para tal, recomenda-se submeter as amostras a condições de estresse (por ex. luz, calor, umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação) e avaliar a permanência da pureza cromatográfica do pico ou mesmo comparação do perfil espectral para métodos espectrofotométricos. Algumas amostras podem sofrer degradação gerando compostos que não foram observados inicialmente e podem coeluir com a substância de interesse. O objetivo é tentar formar esse tipo de compostos e verificar se o método é capaz de detectá-los.

A escolha da apresentação dos testes acima descritos dependerá da técnica utilizada, finalidade do método e tipo de amostra, devendo ser justificada a escolha.

- **Linearidade**

É a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado.

Recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, cinco concentrações diferentes de SQR, na faixa de 80-120% da concentração teórica do teste. O intervalo do teste deve abranger os limites estabelecidos pela amostra ou pelo processo em questão e deve estar próximo a eles. Caso o limite superior e inferior sejam muito distantes, mais pontos equidistantes devem ser incluídos.

Se houver relação linear aparente após exame visual do gráfico, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, desvio padrão relativo e demonstração de que os resíduos da regressão linear estão aleatoriamente distribuídos. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação, quando a curva de calibração for elaborada com padrão (r)

deve ser $\geq 0,99$. Podem ser feitas, adicionalmente, curvas de calibração com a amostra, nesse caso, o r deverá ser $\geq 0,98$. No caso de curvas de calibração realizadas com o padrão, poderá ser aceito $r \geq 0,98$, desde que tecnicamente justificado.

- **Intervalo de aplicação**

O intervalo de aplicação é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Representa a faixa avaliada que demonstrou resultados precisos, lineares e exatos. Essa faixa de aplicação deve abranger a especificação da matéria-prima ou produto, levando em consideração o objetivo proposto para o método.

- **Precisão**

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Esta é considerada em três níveis:

- Repetibilidade (precisão intra-corrída): concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, nove determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, três concentrações, baixa, média e alta, com três réplicas cada ou mínimo de seis determinações a 100% da concentração do teste;

- Precisão intermediária (precisão inter-corrídas): concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária, recomenda-se um mínimo de dois dias diferentes com analistas diferentes.

- Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial): concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos, geralmente aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de método em farmacopeias. Esses dados não precisam ser apresentados para a concessão de registro/renovação ou petições pós-registro.

A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), segundo a fórmula:

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100\%$$

O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com o método empregado, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método. Os resultados de desvio padrão relativo não deve ser superior a 15%.

Para a avaliação da precisão intermediária e, principalmente da reprodutibilidade, recomenda-se ainda a realização do teste F (para comparação de variâncias) e teste t de Student para comparação entre as médias obtidas. Para tanto, deve-se comparar aos valores críticos com 95% de confiança.

- **Exatidão**

A exatidão de um método pode ser definida como a concordância entre o resultado de um ensaio e o valor de referência aceito como convencionalmente verdadeiro.

Como o ativo do MF é uma matriz complexa e não existe o placebo (extrato sem marcador), esse teste deve ser avaliado pela adição de padrão de referência de concentração conhecida a uma amostra da matéria-prima ou produto. Deve-se utilizar uma amostra a 50% e a ela devem ser adicionadas quantidades suficientes de padrão para obter as concentrações teóricas baixa, média (100%) e alta, segundo intervalo estabelecido no teste de linearidade. Esse intervalo deve ser selecionado a fim de abranger todo o intervalo de aplicação do método. Outras concentrações de padrão no preparo podem ser aceitas desde que tecnicamente justificado.

A avaliação da exatidão também pode ser realizada pela comparação dos resultados obtidos com aqueles resultantes de um segundo método bem caracterizado, cuja exatidão tenha sido estabelecida.

A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da seletividade do mesmo, sendo verificada a partir de, no mínimo, nove determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, três concentrações, baixa, média e alta, com três réplicas cada. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

- **Robustez**

O teste de robustez é a medida da capacidade do método em resistir a pequenas e deliberadas variações nos parâmetros analíticos. Para tanto, devem ser identificadas as etapas críticas do procedimento em questão e analisados quais fatores devem ser avaliados de acordo com o método utilizado. A RE 899/2003 traz uma série de fatores que devem ser avaliados dependendo do teste a ser aplicado. A empresa que solicita o registro deve apresentar uma justificativa para a escolha dos parâmetros utilizados na robustez, justificando a não realização dos outros apontados.

A causa mais frequente de indeferimento das renovações de registro de medicamentos fitoterápicos é a ocorrência de problemas com a validação de métodos analíticos, mais relacionadas ao produto acabado do que às matérias-primas. O número de indeferimentos relacionados a todos os parâmetros de validação é expressivo, no entanto, a linearidade, seguida da seletividade e da exatidão, são os parâmetros mais recorrentes. Ocorrem ainda muitos problemas com o emprego do padrão de referência para controle de qualidade do IFAV e do produto acabado, principalmente pela ausência de laudo do fornecedor, ou laudo sem a caracterização completa da substância (Perfeito, 2012). Esses erros devem ser evitados, sendo necessário que os responsáveis por esses testes se especializem no assunto de modo a apresentar melhores resultados à Anvisa.

3 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A segurança e a eficácia (SE) dos MF devem ser comprovadas por meio de ensaios não clínicos e clínicos, que podem ter sido realizados com o produto que se pretende registrar ou podem estar disponíveis em documentação técnico-científica previamente publicada. Em ambos os casos, o solicitante do registro deve submeter todas as evidências encontradas, completas e confiáveis, à Anvisa. Quando se tratar do registro simplificado, o fabricante do medicamento não necessita comprovar a SE do fitoterápico, pois o órgão regulador já o fez previamente e publicou sua decisão nas listas de fitoterápicos de registro simplificado.

Os ensaios não clínicos e clínicos devem ser realizados conforme determinado na legislação sanitária. Caso já tenham sido previamente realizados e estejam disponíveis na documentação técnico-científica para a droga ou derivado que se pretende registrar e indicação

terapêutica proposta, não é necessário repeti-los. Nesse caso, deve-se apresentar cópia dessas publicações.

Os ensaios clínicos previamente publicados em documentação técnico-científica devem apresentar resultados positivos, estatisticamente significativos, para a indicação terapêutica proposta e devem ter sido realizados com drogas vegetais ou derivados semelhantes ao que se pretende registrar. As cópias das documentações técnico-científicas devem vir acompanhadas do sumário que consta neste Guia (anexo D), preenchido pelo solicitante do registro com os dados obtidos das referências apresentadas, na ordem disposta na petição de registro. O respectivo sumário tem a finalidade de propiciar uma melhor organização da documentação apresentada no relatório de segurança e eficácia a fim de agilizar a análise técnica.

3.1 ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS

No momento da solicitação de registro, caso o solicitante consiga reunir todos os dados não clínicos e clínicos de segurança e eficácia da indicação terapêutica pretendida para a droga ou derivado específico que pretende registrar, pode apresentá-los à COFID para análise da qualidade e representatividade dos ensaios, não precisando repetir testes previamente realizados e disponíveis em documentação técnico-científica, caso eles sejam considerados válidos. Quando os testes para a droga ou derivado específico que se pretende registrar não estiverem disponíveis, a empresa deverá realizá-los conforme determina a legislação sanitária.

Para a realização dos estudos não clínicos, estudos biomédicos que não envolvem sujeitos humanos, deve-se seguir, no que for aplicável a medicamentos fitoterápicos, o disposto no “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos” (Brasil, 2013e). Porém, caso a empresa solicitante consiga comprovar a segurança do produto por outros estudos científicos e tecnicamente mais viáveis, os dados apresentados poderão ser avaliados pela Anvisa. Vale ressaltar que o uso dos métodos alternativos *in vitro* em substituição a estudos *in vivo*, desde que validados e aceitos internacionalmente, é recomendado.

Segundo o documento das Américas sobre Boas Práticas Clínicas (BPC), disponível em: <http://anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf>, ensaio clínico é qualquer pesquisa conduzida em sujeitos humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico dos produtos sob investigação e/ou identificar qualquer reação adversa aos produtos sob investigação e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos produtos sob investigação para

verificar sua segurança e/ou eficácia. Boa Prática Clínica se refere a um padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos sujeitos de pesquisa estão protegidos.

Para a realização de ensaios clínicos com os MF deve-se seguir a norma vigente para realização de pesquisa clínica publicada pela Anvisa, a RDC nº 39/2008 (Brasil, 2008b), o Guia de “Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos”, publicado pela OMS/MS em 2008, e as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), estabelecidas por meio da Resolução nº 466/2012 e da Resolução nº 251/1997. Segundo essas normas, é necessário obter a autorização do comitê de ética em pesquisa local antes do início da pesquisa, em cada uma das fases: I, II e III, de modo a proteger a população submetida ao estudo; e obter a anuência da Anvisa da proposta de protocolo de estudo clínico por meio da emissão do Comunicado Especial (CE). Somente após todas as aprovações éticas e sanitárias, o estudo pode ser iniciado.

A RDC nº 39/2008 se aplica a todas as pesquisas clínicas com medicamentos, nas fases I, II e III, que poderão subsidiar, junto à ANVISA, o registro de medicamentos ou qualquer alteração pós-registro, considerando as normas sanitárias vigentes e para os quais se exige a análise da ANVISA e subsequente emissão de Comunicado Especial (CE) (Brasil, 2008b). Estudos clínicos realizados no Brasil somente serão aceitos para o registro de MF se tiverem o CE.

A avaliação do protocolo de pesquisa clínica é feita na Anvisa pela Coordenação de Pesquisas, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos (COPEN) e os resultados dos estudos desenvolvidos são avaliados pela COFID.

Para solicitar registro de medicamentos fitoterápicos em associação é necessário que sejam apresentados estudos do produto em associação, não sendo aceitos dados das espécies em separado. Caso os dados completos de segurança e eficácia da associação, não clínicos e clínicos, já existam publicados em documentação técnico-científica, podem ser apresentados a Anvisa para avaliação. Caso não existam, a empresa deve realizar estudos com a associação seguindo a legislação sanitária detalhada neste Guia.

A RDC nº 26/2014 contém uma lista de especificações a serem cumpridas caso o MF seja obtido de uma das plantas mencionadas pelo Anexo II da norma. Essas especificações precisam ser seguidas quando da solicitação do registro ou notificação.

3.2 REGISTRO SIMPLIFICADO

O registro simplificado de MF pode ser feito por duas opções: por meio da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela Anvisa, seguindo-se integralmente as especificações ali definidas, ou por meio das monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia, que são aquelas que possuem comprovação de segurança e eficácia por meio de estudos clínicos.

Quando existir monografia da Comunidade Europeia para um IFAV com mesma indicação terapêutica descrita na “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” brasileira, o solicitante deverá seguir esta última.

Qualquer interessado, desde que munido de todas as informações técnico-científicas que baseiem seu pedido, pode enviar sugestões de inclusão ou alteração à “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” brasileira para avaliação da Anvisa, tanto no momento da consulta pública, como posteriormente, devendo, nesse segundo caso, aguardar a inserção de seu pedido em republicações posteriores da norma de registro simplificado.

A "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira não especifica o solvente utilizado na obtenção do derivado vegetal a ser empregado na produção do medicamento fitoterápico, como, por exemplo, extrato hidroetanólico, no campo “derivado vegetal”. Enquanto a lista não especificar tal informação, cabe ao solicitante do registro avaliar a documentação técnico-científica disponível, a fim de estabelecer o derivado específico a ser empregado na fabricação do fitoterápico.

Quando a empresa optar por utilizar a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” brasileira, ela poderá desenvolver diferentes formas farmacêuticas, desde que obedeça à padronização dessa lista para cada uma das espécies vegetais. Quando a lista de registro simplificado nacional cita dose diária, a via de administração do medicamento deve ser a oral; quando cita concentração da forma farmacêutica, o uso deverá ser tópico.

As monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia são elaboradas pelo *Herbal Medicinal Products Committee* (HMPC) da *European Medicines Agency* (EMA) disponíveis no link:

(http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fdocument_library%2Flanding%2Fdocument_library_search.jsp&mid=&searchkwByEnter=false&isNewQuery=true&keyword=Enter+keywords&referenceNum=&docType=Herbal+-+Community+herbal+monograph&inYear=All&committeeSelect=All&keywordSearch=Submit) e reúnem informações sobre a composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica, indicações terapêuticas, posologia e método de administração, contraindicações, cuidados especiais e precauções de uso, interações com outros produtos medicinais e outras formas de interação, efeitos indesejáveis e propriedades farmacológicas (farmacodinâmicas, farmacocinéticas e dados de segurança não clínica). As empresas solicitantes do registro que optarem pelo registro simplificado do MF por meio dessas monografias devem estar atentas às constantes atualizações que o HMPC realiza, devendo atualizar seus registros integralmente conforme as novas especificações ali definidas, no momento da primeira renovação do registro após ocorrida a alteração na monografia.

Até o momento, as espécies vegetais que possuem monografias denominadas de “uso bem estabelecido” pelo EMA são as descritas no Quadro 14.

Quadro 14 – Lista de monografias vegetais de uso bem estabelecido do EMA.

Espécie vegetal	Última publicação
<i>Aesculus hippocastanum</i> (semente)	2009
<i>Aloe barbadensis</i> e outras espécies de <i>Aloe</i> , principalmente <i>A. ferox</i> e seus híbridos (folhas)	2006
<i>Cassia senna</i> e <i>C. angustifolia</i> (folha)	2006
<i>Cassia senna</i> e <i>C. angustifolia</i> (fruto)	2006
<i>Cimicifuga racemosa</i> (rizoma)	2011
<i>Echinacea purpurea</i> (parte aérea fresca)	2008
<i>Hedera helix</i> (folha)	2011
<i>Hypericum perforatum</i> (parte aérea)	2009
<i>Linum usitatissimum</i> (semente)	2006
<i>Mentha x piperita</i> (óleo essencial da folha)	2007
<i>Plantago afra</i> (= <i>P. psyllium</i>) ou <i>P. indica</i> (<i>P. arenaria</i>) (semente)	2013
<i>Plantago ovata</i> (tegumento da semente)	2013
<i>Rhamnus frangula</i> (casca)	2006
<i>Rhamnus purshianus</i> (casca)	2007
<i>Rheum palmatum</i> ou <i>R. officinale</i> , seus híbridos ou a mistura (parte subterrânea)	2007
<i>Salix</i> spp. (incluindo <i>S. purpurea</i> , <i>S. daphnoides</i> , <i>S. fragilis</i>) (casca)	2009
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz) e <i>Humus lupulus</i> (flor)	2011
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz)	2006
<i>Vitex agnus-castus</i> (fruto)	2011
<i>Vitis vinifera</i> (folha)	2011
<i>Zingiber officinale</i> (rizoma)	2012

*Busca realizada em dezembro de 2013.

Ao considerar como de registro simplificado as monografias estabelecidas pelo EMA, a Anvisa reconhece a padronização que já foi estabelecida internacionalmente para essas espécies de uso mundial, podendo dedicar-se a discutir as espécies vegetais nacionais e de uso regional.

Se um produto for registrado pela opção de registro simplificado com base na “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” brasileira ou nas monografias de uso bem estabelecido do EMA, e a espécie vegetal tida como ativo deixar de constar na lista de registro simplificado brasileira ou tiver sua monografia do EMA revogada, o detentor do registro terá três meses, a partir da revogação, para apresentar dados adicionais de segurança e eficácia, conforme determina a legislação sanitária, e manter o registro. Esse é o mesmo prazo estabelecido pelo EMA e não pode ser ampliado, considerando-se que uma monografia é revogada quando ocorrerem problemas com a espécie vegetal monografada.

Os fitoterápicos que atualmente estão registrados e que tiveram sua segurança e eficácia comprovadas por meio do registro simplificado, no momento da renovação, deverão se ajustar ao previsto na RDC nº 26/2014 quanto ao registro simplificado, ou seja, se o IFAV manteve-se como registro simplificado de MF, o produto permanecerá como MF. Caso o IFAV passou a ter registro simplificado de PTF, o produto deverá enquadrar-se como PTF, fazendo-se as adequações necessárias. No entanto, nada impede que a empresa queira apresentar dados adicionais de documentação técnico-científica para que seu produto deixe de ser enquadrado como de registro simplificado.

4 SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

4.1 COMPROVAÇÃO DO TEMPO DE USO PARA SER ENQUADRADO COMO PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

As empresas que pretendam registrar PTF devem realizar uma ampla busca na literatura para revisar a totalidade de evidências de apoio às alegações do produto, incluindo dados favoráveis a ele ou não. Devem ser avaliadas e evidenciadas no processo informações sobre o tempo de uso medicinal do IFAV, parte da planta utilizada, indicações de uso, concentração da preparação, posologia, possíveis reações adversas, efeitos adversos e interações. Os dados apresentados devem corroborar os solicitados para o produto a ser registrado, como também as alegações feitas no folheto informativo e embalagem.

Sugere-se que, além da literatura recomendada por essa norma, seja feita busca das informações supracitadas nas bases de dados mais importantes, tais como PUBMED, Napralert,

Science Direct, banco de teses da CAPES, Scifinder, Micromedex, Scopus, Biological abstracts, Medscape e Toxnet e que os dados obtidos sejam disponibilizados, juntamente com a estratégia de busca, nos processos de registro e pós-registro.

O art. 23 da RDC nº 26/2014 prevê os critérios a serem seguidos para que um produto possa ser registrado como tradicional: I - o produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização; II - alegação que não envolva via de administração injetável e oftálmica; III - alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas; IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas em documentação técnico-científica; V - ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos ou substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros; e VII - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 (trinta) anos para as alegações de uso propostas.

A seguir são apresentadas informações sobre os itens supracitados, incluindo exemplos de termos/frases que podem ou não ser utilizadas nos PTF. As informações abaixo foram baseadas no Guia de segurança e eficácia elaborado pelo órgão regulador do Canadá (Canadá, 2006; 2012), no Guia do órgão regulador da Austrália (TGA, 2011c), nos documentos do EMA (EMA, 2006b; 2006c), no Consolidado de normas da COFID (Brasil, 2013d) e na experiência acumulada pelo corpo técnico da Anvisa.

I - o produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização:

Os PTF devem ser concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. É importante avaliar se o consumidor pode facilmente reconhecer os sintomas. É também necessário determinar se o atraso na busca por um profissional de saúde poderia levar a algum risco para o paciente.

Alguns PTF podem ser indicados em casos em que seja necessário o prévio diagnóstico médico, como a Hiperplasia Prostática Benigna, desde que esse diagnóstico tenha sido feito previamente.

Exemplos de termos/frases que podem ser utilizados nos PTF:

- Alivia os sintomas associados ao resfriado comum
- Ajuda a aliviar a coriza nasal
- Ajuda a aliviar a má digestão, cólicas intestinais e flatulência
- Auxilia na melhora dos quadros leves de ansiedade e insônia
- Ajuda a prevenir o mau hálito

O emprego de frases ou termos farmacológicos utilizados na medicina moderna deve ser evitado para alegações de uso tradicional.

Alegações de uso que envolvam doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves não são aceitáveis para esse tipo de produto.

Exemplos de termos/frases que não podem ser utilizados nos PTF:

- Irregularidades menstruais, desordem do fluxo menstrual e dismenorrea.
- Doenças cardíacas coronárias, falência congestiva do coração.
- Doenças do olho e do ouvido susceptíveis de conduzir a grave deficiência, cegueira ou surdez, por exemplo, glaucoma e catarata.
- Doenças de quadro inflamatório agudo, febre reumática e artrite debilitante.
- Diabetes, obesidade e alcoolismo.
- Distúrbios da tireoide.
- Ação abortiva, doenças sexualmente transmissíveis, doenças neoplásicas e problemas relacionados à fertilidade.
- Insônia persistente, estado de ansiedade agudo e depressão grave.
- Alcoolismo, tratamento de intoxicação, mordidas e picadas de animais venenosos.
- Síndromes respiratórias de infecção aguda e asma.
- Hepatite, convulsão, hérnia, apendicite, septicemia, gangrena e hanseníase.
- Náuseas e vômitos de grávidas.
- Doenças ou distúrbios mentais, como, por exemplo, condições psicóticas agudas e demência.

PTF só podem ter uso interno (oral) ou externo, entendendo-se o termo “uso externo” como aquele na via bucal, dermatológica, nasal, retal e vaginal, não podendo ser formulados para uso por via injetável ou oftálmica.

Quadro 15 – Lista não exaustiva de vias de administração permitidas e proibidas para produto tradicional fitoterápico.

Vias permitidas	Vias proibidas	
Bucal	Epidural	Intra-venosa
Capilar	Intra-arterial	Irrigação
Dermatológica	Intra-articular	Oftálmica
Inalatória	Intra-dérmica	Sub-cutânea
Nasal	Intra-muscular	Uretral
Oral	Intra-tecal	
Otológica	Intra-uterina	
Retal		
Transdérmica		

* Casos não previstos serão avaliados individualmente

III - alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas:

Afirmações relacionadas aos parâmetros clínicos que não podem ser diagnosticados sem a avaliação de um médico ou por meio de exames laboratoriais não podem ser utilizadas.

Exemplos de termos/frases que não podem ser utilizados em PTF:

...utilizado como um adjuvante para hiperlipidemia e para intolerância à glicose.
 ... mantém um nível de pressão arterial saudável.
 ...tem ação antioxidante.
 ...mantém saudáveis os níveis de glicose sanguínea.
 ...imuno-modulador.
 ...auxilia o sistema endócrino.

Alegações de uso gerais, amplas ou vagas, e que podem ser consideradas como enganosas, não podem ser utilizadas para PTF.

Exemplos de termos/frases que não podem ser utilizados:

...fórmula única de ervas que tem afinidade específica para o aparelho respiratório.
 ...útil para várias condições cardiovasculares e circulação periférica.
 ...usado como um adjuvante da cura de desordens urinárias.
 ...usado para promoção da saúde.
 ...útil para dar força geral.
 ...útil para todos os estados de inflamação crônica

IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas na documentação técnico-científica:

As informações de uso propostas para o PTF devem ser aquelas constantes nas documentações técnico-científicas dispostas no Anexo III da RDC nº 26/2014. Alguns esclarecimentos são dados abaixo:

a) informações sobre espécie vegetal e parte da planta utilizada:

As informações apresentadas devem ser referentes à espécie e à parte da planta para a qual se solicitou o registro. Alguns exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes para a comprovação do tempo de uso:

- a utilização de espécies vegetais diferentes, por exemplo, a documentação técnico-científica se refere à espécie *Panax ginseng* e a empresa pretende registrar *Panax notoginseng*;
- a documentação técnico-científica refere o uso da folha de *Echinacea angustifolia* e a empresa solicita o registro de PTF obtido da raiz dessa mesma espécie.

b) informações sobre droga ou derivado vegetal utilizado:

As informações apresentadas devem embasar a utilização da droga ou derivado que se pretende registrar. Alguns exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes para a comprovação do tempo de uso:

- as matérias-primas são categoricamente diferentes (a documentação técnico-científica relata o emprego do óleo essencial da parte aérea, enquanto a empresa está solicitando o registro da tintura da parte aérea);
- a evidência fornecida é para a combinação das matérias-primas vegetais X, Y e Z, mas as matérias-primas vegetais listadas na solicitação de registro do produto são W, S e Z.

c) informações sobre alegação(ões) de uso e via de administração:

As informações técnico-científicas apresentadas devem embasar a alegação de uso e a via de administração propostas. Alguns exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes para a comprovação do tempo de uso:

- a evidência fornecida para o IFAV é baseada no uso oral, enquanto a empresa está solicitando o registro de produto a ser usado topicamente;

- a evidência fornecida para o IFAV é do uso como expectorante, enquanto a empresa está solicitando o registro de produto com a alegação de uso para febre.

d) modo de preparo:

Exemplos de informações que constam na solicitação do registro e que não são suficientes ou não são comparáveis com as evidências relatadas na documentação técnico-científica:

- métodos de preparação que não são similares (ex. decocção X não-decocto; extração supercrítica X extração etanólica);

- método de preparação descrito no pedido de registro do produto não está claro.

e) concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado:

Se o PTF for composto de droga vegetal, a concentração a ser utilizada deve ser semelhante à descrita na literatura técnico-científica. Já se o PTF for composto por um derivado vegetal, sua concentração e a relação droga:derivado devem estar embasadas em documentação técnico-científica. Exemplos de informações que não são suficientes ou não são comparáveis com as evidências relatadas na documentação técnico-científica:

Extrato padronizado X material vegetal não padronizado.

f) posologia:

As informações submetidas precisam estar adequadas à documentação técnico-científica enviada (p. ex. baseado em preparações com dosagens comparáveis).

Exemplos de informações que não são suficientes ou não são comparáveis com as evidências relatadas na documentação técnico-científica:

- a evidência não especifica uma dose para o IFAV ou não foi solicitada combinação racional;

- no caso de associações, os IFAV estão em doses sub-terapêuticas ou não foi apresentada justificativa racional para o produto.

Segundo o art. 26 da RDC nº 26/2014, a posologia a ser solicitada para o PTF deve ser baseada em extensa revisão, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre os documentos técnico-científicos dispostos no Anexo III da norma. Isso é proposto por não ocorrer uma uniformização das doses no uso popular. Diferentes grupos de pessoas utilizam diferentes concentrações e posologias, sendo necessária uma boa revisão de literatura para se padronizar essa informação. Muitas vezes as informações são dadas em gramas de plantas, ou em “punhados”, sendo necessário realizar cálculos de equivalência para estabelecer a dose e a posologia ideal. Para fins de padronização devem ser adotadas as medidas de referência apresentadas no quadro 16.

Quadro 16 – Medidas de referências adotadas para fins de padronização

Medida de referência	Equivalente a
Colher das de sopa	15 mL / 3 g
Colher das de sobremesa	10 mL / 2 g
Colher das de chá	5 mL / 1 g
Colher das de café	2 mL / 0,5 g
Xícara das de chá ou copo	150 mL
Xícara das de café	50 mL
Cálice	30 mL

V - ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos ou substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros:

Para cumprimento desse item, podem ser apresentados dados de documentação técnico-científica a respeito da prospecção fitoquímica ou do estudo toxicológico, mostrando que a droga ou derivado que se pretende registrar não possui substâncias químicas reconhecidamente tóxicas, como, no mínimo, alcaloides pirrolizidínicos, harmala, eritrínicos, glicosídeos cianogênicos e cardiotônicos, em concentração que cause dano ao usuário.

A empresa deverá declarar que não foram encontradas substâncias reconhecidamente tóxicas e/ou que possam causar danos dentro dos limites e condições de uso estabelecidos para o produto na solicitação de registro, assumindo a responsabilidade por essa informação.

As intoxicações provocadas por plantas devem-se, frequentemente, à presença de grupos de substâncias, como por exemplo, alcaloides, glicosídeos cardioativos e cianogênicos. Diversos documentos técnico-científicos apresentam registro de espécies vegetais que podem causar graves acidentes tóxicos em humanos. Com base nessas informações, foi elaborado o Anexo I da RDC nº 26/2014, que reúne plantas de risco tóxico conhecido ao usuário, e que, por esse motivo, não podem fazer parte da formulação dos PTF. Essa não é uma lista exaustiva, assim, o solicitante de registro deve buscar informações sobre a segurança da espécie que pretende

registrar. Quando explicitada uma parte específica de uma espécie vegetal constante do Anexo I da RDC nº 26/2014, apenas a utilização dessa parte da planta é proibida em PTF. Nesse caso, as outras partes da planta podem ser utilizadas na composição de um fitoterápico. Quando não está citada nenhuma parte específica da espécie vegetal descrita no Anexo, todas as partes da espécie são proibidas para utilização em PTF.

O anexo I foi restrito apenas aos PTF, pois, à medida em que forem sendo feitos estudos clínicos que demonstrem que os IFAV nas concentrações testadas não são tóxicos, eles poderão ser registrados como medicamentos fitoterápicos.

A RDC nº 26/2014 também traz o anexo II que informa determinadas restrições para IFAV específicos que devem ser seguidas quando forem utilizados na elaboração tanto de MF como PTF.

VI - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 anos para as alegações de uso propostas:

A segurança de um PTF pode ser comprovada de várias maneiras, o histórico de uso é uma delas. A documentação deve comprovar que o IFAV tem uso medicinal contínuo por um período mínimo de 30 anos. Para a comprovação de uso por 30 anos, podem ser apresentados documentos que atestem a utilização no Brasil e/ou em qualquer lugar do mundo.

A indicação de uso relatada na documentação técnico-científica do IFAV precisa ser a mesma solicitada no registro. Outras informações, como dosagem, duração de uso, origem do IFAV e modo de preparo empregado devem ser comparáveis com as condições de uso propostas no registro. Vale ressaltar que a base para a aceitação de um PTF reside no fato de ter sido utilizado em seres humanos, com uma determinada alegação de uso durante um longo período de tempo, e que não existam indicações de ser nocivo em condições normais de uso.

Exemplos de documentos que podem ser utilizados para comprovar o período de uso:

- comprovação de uso contínuo do produto medicinal ou do IFAV no contexto de uma determinada crença cultural. Essa comprovação pode ser feita, mesmo que a tradição de uso tenha se mantido apenas de forma oral, desde que seja apresentado um relatório de opinião especializada (ver item 4.1.1);
- um determinado evento no tempo, mesmo que não haja uma data concreta (p.ex. “usado na época de D. Pedro I para aliviar a tosse”);
- o relato em farmacopeias ou outros compêndios expedidos por autoridades sanitárias e/ou governamentais será aceito como prova de uso medicinal. Uma monografia farmacopeica

pode fornecer informações relevantes sobre a concentração/tipo de extrato. Normalmente não existem informações sobre indicações terapêuticas, posologia ou segurança nas monografias farmacopeicas, por isso, tais informações devem ser obtidas de outras fontes da época;

- no caso de documentos de agências reguladoras, deve-se atentar para o ano em que o produto foi aprovado para uso humano, a menos que a documentação indique o contrário, o ano de publicação da documentação será aceito como prova de uso medicinal;
- documentos de agências reguladoras internacionais, mostrando que o produto tenha sido aprovado para a mesma finalidade de uso medicinal, podendo possuir diferentes designações, como medicamento fitoterápico (*herbal medicinal product*), remédio fitoterápico (*herbal remedy, remédio herbolario*), remédio natural (*natural remedy*), produto de cura (*healing product*), fitoterápico tradicional de uma lista nacional (*traditional herbal drug on a national list*), dentre outros, valem para a comprovação de continuidade de uso para o período que tenha sido comercializado. Deve-se atentar para o ano em que o produto foi aprovado para uso humano, não sendo aceito o uso veterinário;
- estudos de pós-comercialização, relatórios de farmacovigilância nacionais ou de outros países, folhetos publicitários ou de informações sobre o produto, catálogos e estatísticas de venda;
- as edições ou versões anteriores de uma mesma documentação técnico-científica podem ser utilizadas para a comprovação da continuidade de uso;
- referências mencionadas no Anexo III da norma RDC nº 26/2014.

O solicitante deve apresentar dados sobre restrições de uso, contraindicações e reações adversas encontradas em documentações técnico-científicas. O maior número de evidências possíveis deve ser fornecido para demonstrar que os benefícios são maiores que os riscos do produto, quando usado de acordo com as recomendações de uso, e assim garantir a segurança do PTF. Em muitos casos, as preocupações de segurança podem ser atenuadas por meio da limitação da dose e/ou duração de uso, adicionando-se restrições de uso, por exemplo, para mulheres grávidas e lactantes. Para isso, a empresa solicitante do registro deve fazer uma ampla revisão dos documentos técnico-científicos listados no Anexo III da RDC nº 26/2014, além de outras disponíveis, e incluir as possíveis contraindicações, reações adversas, efeitos colaterais e interações relatadas na embalagem e no folheto informativo.

O tempo de uso deverá ser comprovado para o IFAV na formulação, podendo haver alterações de excipientes, desde que se comprove que essas alterações não promoveram

mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto. O ativo deve ter a mesma indicação de uso, composição e mesma via de administração do produto que pretende registrar.

Caso a empresa decida modificar a alegação de uso ou incluir outras alegações a um produto anteriormente registrado, deverá comprovar essa informação por meio de documentação técnico-científica, conforme disposto nos art. 22 a 29 da RDC nº 26/2014 e conforme a RDC nº 39/2014 que Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências.

Nos artigos 24 e 25 da RDC nº 26/2014 é abordado o número necessário de documentos técnico-científicos, listados no Anexo III da norma, a serem apresentados para a comprovação das informações de uso do PTF. Devem ser apresentadas, no mínimo, três referências diferentes, não sendo permitido realizar a referência cruzada, ou seja, uma referência utilizada na comprovação não pode ter como fonte primária outra referência também usada nessa comprovação. Além disso, todas devem conter a nomenclatura botânica, a parte da planta utilizada, a droga ou o derivado vegetal utilizado, a(s) alegação(ões) de uso e a via de administração pretendida para o PTF.

Deve ser apresentada no mínimo uma referência para comprovar as informações relativas a modo de preparo, concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado vegetal (quando se tratar de derivado), podendo ser uma única referência que contenha todas essas informações ou diferentes referências para cada uma delas, desde que sempre se tratando do mesmo produto que se pretende registrar. A posologia a ser pleiteada para o PTF deve ser baseada em extensa revisão dos documentos técnico-científicos dispostos no Anexo III da RDC nº 26/2014, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre as referências encontradas.

Toda documentação técnico-científica utilizada na comprovação do tempo de uso deve ser apresentada na petição de registro acompanhada do sumário que consta neste Guia (anexo D), preenchido pelo solicitante do registro com os dados obtidos das referências apresentadas, na ordem disposta na petição de registro. O respectivo sumário tem a finalidade de propiciar uma melhor organização da documentação apresentada no relatório de segurança e efetividade.

As empresas podem solicitar a inserção de novas referências ao Anexo III da norma, devendo, para isso, enviar à Anvisa uma cópia da referência que será avaliada pela área técnica.

Quando os documentos técnico-científicos citados no Anexo III forem atualizados, a edição mais atual será a aceita.

Vale ressaltar que toda a documentação técnico-científica utilizada deve obrigatoriamente citar a nomenclatura botânica da espécie vegetal e não apenas o seu nome popular.

83

A RDC nº 26/2014 ainda contém uma lista de especificações a serem cumpridas caso o PTF seja obtido de uma das plantas mencionadas em seu Anexo II. Essas especificações precisam ser seguidas quando da solicitação do registro ou notificação.

A Anvisa solicita às empresas, à população e à comunidade científica que informem qualquer dado adicional sobre espécies que julgarem que devam ser inseridas no Anexo I ou II da RDC nº 26/2014.

4.1.1 Algumas formas de comprovar o longo histórico de uso

A) Relatório de opinião especializada

No caso da tradição de uso ser mantida oralmente, pode ser apresentado, como parte da documentação de comprovação de continuidade de uso, o relatório de opinião especializada. O relatório deve ser elaborado por um comitê de especialistas e seguir os critérios:

- o comitê de especialistas deve ser formado por, no mínimo, três pessoas;
- pelo menos uma delas deve ter formação na área de etnofarmacologia ou no paradigma de cura relatado para o PTF.
- pelo menos uma das três deve ter qualificação científica, incluindo experiência nos métodos de busca e formação em levantamento etnobotânico; e
- todos os membros do comitê devem informar não ter quaisquer conflitos de interesses.

O relatório deve incluir dados que subsidiem as informações de uso:

- espécie vegetal e parte da planta utilizada;
- derivado vegetal, quando se utilizar o derivado;
- concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado;
- alegação(ões) de uso;
- via de administração;
- modo de preparo;
- posologia;
- número de depósito da exsicata do material vegetal a partir do qual é produzido o PTF que se pretende solicitar registro em herbário, na categoria de fiel depositário;

- análise racional/justificativa para o uso da opinião especializada (p. ex. necessidade de complementar informações não disponíveis na documentação técnico-científica);
- dados de qualificação profissional e de contato de cada membro do comitê de especialistas.

O Relatório de opinião especializada nunca será considerado como única fonte de comprovação de continuidade de uso seguro.



4.1.2 PTF em associação e justificativa da racionalidade

Produtos tradicionais fitoterápicos podem ser registrados em associação. Para isso, devem ser apresentados dados do histórico de uso da associação seguindo-se os requisitos já anteriormente detalhados.

Caso não haja dados da associação em documentação técnico-científica, o solicitante do registro pode tentar a solicitação com dados das espécies em separado, desde que seja garantida a segurança do consumidor, alegações de uso apropriadas, racionalidade da associação e das doses estabelecidas para cada espécie na associação. Para isso, é necessário seguir alguns requisitos:

- PTF em associação são plausíveis se comprovados os requisitos de tempo de uso;
- a função de cada IFAV da associação deve ser clara, levando-se em conta a alegação de uso da associação, o perfil do ativo, sua dosagem e concentração;
- deve-se avaliar a potencialidade das vantagens contra as possíveis desvantagens para determinar se o produto possui os requisitos referentes à segurança e efetividade;
- a documentação a ser apresentada para o PTF em associação deve ser suficiente para justificar a segurança e efetividade da associação e facilitar a seleção das doses de cada IFAV e a proposta de intervalo de dose;
- o efeito aditivo ou sinérgico da alegação de uso da associação deve resultar em um nível de efetividade similar ao das espécies vegetais usadas isoladamente em dose superior às da associação, com um perfil de segurança melhor ou com um nível de efetividade superior ao dos ativos separados com um perfil de segurança aceitável;
- deve ser claramente informado se as espécies vegetais constantes da associação são consideradas IFAV ou excipientes, por exemplo, para melhorar o sabor ou influenciar propriedades físicas do produto. No caso de utilização de espécies vegetais como excipientes em

formulações, além de se apresentar justificativa técnica para tal, é necessário comprovar que elas se encontram em concentrações em que não lhes podem ser atribuídas atividades terapêuticas, entendendo-se aqui que estejam em concentração abaixo de 20% da referida como ativa;

- uma associação pode ser considerada racional caso melhore a adesão do paciente à terapia, por exemplo, pela simplificação da posologia;

- as associações podem não ser consideradas racionais se a duração de ação dos IFAV diferirem significativamente. Isso não é necessariamente aplicado quando as associações mostram que são clinicamente válidas apesar das diferenças, por exemplo, se uma espécie vegetal é utilizada para aumentar a absorção de outra ou quando as espécies exercem seus efeitos sucessivamente;

- a inclusão de uma espécie vegetal para conter reações adversas de outra pode ser justificada, mas somente se a reação adversa é de ocorrência comum à espécie;

- espécies vegetais que possuírem um intervalo crítico de sua concentração ou uma janela terapêutica estreita são indesejadas para serem incluídas em associações;

- deve-se explicar qual a contribuição de cada espécie vegetal isolada nas alegações de uso a serem solicitadas para o PTF, demonstrando-se que cada uma contribui para o efeito. O PTF deve ser formulado de modo que a dose e concentração de cada espécie vegetal sejam apropriadas para o uso pretendido.

Quando houver questionamentos se um PTF em associação resulta em um produto com mais riscos potenciais ou que apresente reações adversas mais frequentemente que as espécies vegetais usadas isoladamente, o solicitante do registro deve fornecer evidências clínicas que isso não ocorrerá no uso terapêutico. Tais evidências podem incluir estudos epidemiológicos ou dados de pós-comercialização.

Serão solicitados dados de perfil farmacocinético se o solicitante do registro desejar informar que a associação potencializa a ação dos constituintes. Em caso de problemas de segurança, dados adicionais podem ser necessários.

O art. 29 da RDC nº 26/2014 trata dos casos de PTF em que não há dados de tempo de uso da associação que se deseja registrar. Nesse caso, deve-se apresentar justificativa da racionalidade das matérias-primas vegetais que compõem o produto.

Por exemplo, um produto é composto de ingredientes medicinais X, Y e Z, cujos respectivos usos baseados nas evidências submetidas são os seguintes:

→ X é usado como um adjuvante no sono (nos casos de inquietação ou insônia);

→ Y é usado como auxiliar no alívio do nervosismo (calmante/sedativo) e como um adjuvante no sono (nos casos de inquietação ou insônia devido ao estresse);

→Z é usado como um sedativo para o alívio do nervosismo.

Baseado nas evidências submetidas, seria aceitável indicar que os ingredientes medicinais X, Y e Z são todos usados pelas suas propriedades sedativas e a combinação é passível para as recomendações de uso: “Usado para o alívio de sintomas de nervosismo leve a moderado”.

A associação é considerada racional se as evidências submetidas definirem que cada um dos respectivos ativos é utilizado para aliviar o mesmo sintoma de uma condição específica de saúde (p. ex. a febre associada a um resfriado) ou se auxiliam diferentes sintomas (p. ex. dor de garganta x expectorante) da mesma condição de saúde (p. ex. resfriado). Nesse caso, deve ser um pré-requisito que esses sintomas ocorram regularmente e simultaneamente em intensidade clínica e por um período de tempo relevante. Não será aceito considerar cada sintoma individual como uma indicação para a associação, uma vez que também pode ocorrer em outras doenças e, para o tratamento desse único sintoma, as outras substâncias podem ser irrelevantes.

O quadro 17 traz uma lista de verificação para que a empresa solicitante do registro do PTF em associação avalie se todos os documentos técnico-científicos reunidos na petição do registro encontram-se em conformidade para cada uma das matérias-primas vegetais. Não é necessária a submissão dessa lista à Anvisa, pois o intuito dela é auxiliar o solicitante do registro na verificação das evidências submetidas para a comprovação do tempo de uso do PTF.

Quadro 17 – Lista de verificação das documentações técnico-científicas submetidas para a comprovação do tempo de uso do PTF em associação.

Critérios	Matéria-prima vegetal			
	1*	2*	3*	4*
Evidências suficientes têm sido apresentadas para comprovar o tempo de uso de CADA matéria-prima vegetal do produto.				

87

CADA matéria-prima vegetal do produto acabado é comparável às matérias-primas vegetais identificadas nas evidências.				
A evidência fornecida é adequada para comprovar a segurança de CADA matéria-prima vegetal do produto acabado dentro de todas as populações especiais indicadas.				
A(s) informação(ões) de uso obedecem aos critérios: O produto foi concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização Uma via de administração que seja de uso interno ou externo Alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas	(a)	(b)	(c)	
As evidências incluem informação completa sobre a dose usada na documentação técnico-científica para CADA matéria-prima vegetal do produto.				
As evidências submetidas para CADA matéria-prima vegetal do produto pertencem à mesma via de administração indicada no pedido de registro do produto.				
Uma combinação racional é fornecida e explica a inclusão de cada matéria-prima vegetal do produto acabado.				
As evidências apresentadas são as mesmas que as solicitadas para o produto e as mesmas relatadas no folheto informativo e embalagens.				

* Deve ser inserida uma coluna para cada espécie a ser inserida na associação.

As orientações sobre PTF em associação foram adaptadas do Guia de associações da Comunidade Europeia (EMA, 2006d) e do Guia de segurança e eficácia do Canadá (Canadá, 2012).

4.2 REGISTRO SIMPLIFICADO

O registro simplificado de PTF pode ser realizado por duas opções: por meio da "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela Anvisa, seguindo-se integralmente as especificações ali definidas, ou por meio das monografias de uso tradicional da Comunidade Europeia, que são aquelas que possuem comprovação de segurança e eficácia por meio da tradicionalidade de uso mínimo de 30 anos.

A "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado" brasileira não especifica o solvente utilizado na obtenção do derivado vegetal a ser empregado na produção do produto fitoterápico, como por exemplo, extrato hidroetanólico, no campo "derivado vegetal". Enquanto a lista não especificar tal informação, cabe ao solicitante do registro avaliar as informações técnico-científicas disponíveis, a fim de estabelecer o derivado específico a ser empregado na fabricação do produto.

Quando a empresa optar por utilizar a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado" brasileira, ela poderá desenvolver diferentes formas farmacêuticas, desde que obedeça à padronização dessa lista para cada uma das espécies vegetais. Quando a norma

cita dose diária, a via de administração do PTF deve ser a oral; quando cita concentração da forma farmacêutica, o uso deverá ser tópico.

As monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia são elaboradas pelo *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) da EMA, disponíveis no link:

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fdocument_library%2Flanding%2Fdocument_library_search.jsp&mid=&searchkwByEnter=false&isNewQuery=true&keyword=Enter+keywords&referenceNum=&docType=Herbal+-

[+Community+herbal+monograph&inYear=All&committeeSelect=All&keywordSearch=Submit](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fdocument_library%2Flanding%2Fdocument_library_search.jsp&mid=&searchkwByEnter=false&isNewQuery=true&keyword=Enter+keywords&referenceNum=&docType=Herbal+-+Community+herbal+monograph&inYear=All&committeeSelect=All&keywordSearch=Submit) ≥, e reúnem informações sobre a composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica, indicações terapêuticas, posologia e método de administração, contraindicações, cuidados especiais e precauções de uso, interações com outros produtos medicinais e outras formas de interação e efeitos indesejáveis. São cerca de 115 monografias com comprovação de uso tradicional, conforme apresentado no quadro 18.

Quadro 18 (continua) – Lista de monografias de fitoterápicos de uso tradicional do EMA.

Espécie vegetal	Última publicação
<i>Achillea millefolium</i> (flores)	2011
<i>Achillea millefolium</i> (parte aérea)	2011
<i>Aesculus hippocastanum</i> (córtex)	2012
<i>Aesculus hippocastanum</i> (semente)	2009
<i>Agropyron repens</i> (rizoma)	2012
<i>Althaea officinalis</i> (raiz)	2009
<i>Arctium lappa</i> (raiz)	2011
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (folha)	2012
<i>Arnica montana</i> (flor)	CP
<i>Artemisia absinthium</i> (parte aérea)	2009
<i>Avena sativa</i> (fruto)	2008
<i>Avena sativa</i> (parte aérea)	2008
<i>Betula pendula</i> e/ou <i>B. pubescens</i> , seus híbridos (folha)	2007
<i>Calendula officinalis</i> (flores)	2008
<i>Camellia sinensis</i> (folha não fermentada)	CP
<i>Capsella bursa-pastoris</i> (parte aérea)	2011
<i>Centaurium erythraea</i> , <i>C. majus</i> e <i>C. suffruticosum</i> (parte aérea)	2009
<i>Chamaemelum nobile</i> (sin. <i>Anthemis nobilis</i>) (flor)	2012
<i>Cichorium intybus</i> (raiz)	2013
<i>Cinnamomum verum</i> (córtex)	2011
<i>Cynara scolymus</i> (folha)	2011
<i>Cola nitida</i> e suas variedades e <i>C. acuminata</i> (semente)	2012
<i>Commiphora molmol</i> (goma-resina)	2011
<i>Cucurbita pepo</i> (semente)	2013
<i>Curcuma longa</i> (rizoma)	2010

<i>Curcuma xanthorrhiza</i> (rizoma)	CP
<i>Echinacea angustifolia</i> (raiz)	2012
<i>Echinacea pallida</i> (raiz)	2009
<i>Echinacea purpurea</i> (raiz)	2011
<i>Echinacea purpurea</i> (parte aérea fresca)	2008
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (raiz)	2008
<i>Equisetum arvense</i> (parte aérea)	2008
<i>Eucalyptus globulus</i> (folha)	2013
<i>Eucalyptus globulus</i> , <i>E. polybractea</i> e <i>E. smithii</i> (óleo essencial da folha)	CP
<i>Filipendula ulmaria</i> (flor)	2011
<i>Filipendula ulmaria</i> (parte aérea)	2011
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i> (fruto)	2007
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i> (óleo essencial do fruto)	2007
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (fruto)	2007
<i>Fraxinus excelsior</i> ou <i>F. agustifolia</i> , ou seus híbridos ou suas misturas (folha)	2012
<i>Fucus vesiculosus</i>	CP
<i>Fumaria officinalis</i> (parte aérea)	2011
<i>Gentiana lutea</i> (raiz)	2010
<i>Glycyrrhiza glabra</i> e/ou <i>G. inflata</i> e/ou <i>G. uralensis</i> (raiz)	2012
<i>Grindelia robusta</i> , <i>G. squarrosa</i> , <i>G. humilis</i> , <i>G. camporum</i> ou a mistura delas (parte aérea)	2013
<i>Hamamelis virginiana</i> (cortex)	2011
<i>Hamamelis virginiana</i> (folha)	2010
<i>Harpagophytum procumbens</i> e/ou <i>H. zeyheri</i> (raiz)	2008
<i>Hedera helix</i> (folha)	2011
<i>Hypericum perforatum</i> (parte aérea)	2009
<i>Humulus lupulus</i> (flor)	2008
<i>Ilex paraguariensis</i> (folha)	2011
<i>Juglans regia</i> (folha)	2013
<i>Juniperus communis</i> (pseudofruto)	2011
<i>Juniperus communis</i> (óleo essencial do pseudofruto)	2011
<i>Lavandula angustifolia</i> (flor)	2012
<i>Lavandula angustifolia</i> (óleo essencial da flor)	2012
<i>Leonurus cardiaca</i> (parte aérea)	2010
<i>Levisticum officinale</i> (raiz)	2013
<i>Linum usitatissimum</i> (semente)	2006
<i>Marrubium vulgare</i> (parte aérea)	2013
<i>Melaleuca alternifolia</i> , <i>M. linariifolia</i> , <i>M. dissitiflora</i> e/ou outras espécies (óleo essencial dos ramos terminais)	CP
<i>Melilotus officinalis</i> (parte aérea)	2008
<i>Melissa officinalis</i> (folha)	2013
<i>Mentha x piperita</i> (óleo essencial das folhas)	2007
<i>Mentha x piperita</i> (folhas)	2007
<i>Oenothera biennis</i> , <i>O. lamarckiana</i> (óleo fixo das sementes)	2012
<i>Olea europaea</i> (folha)	2012
<i>Ononis spinosa</i> (raiz)	CP
<i>Origanum dictamnus</i> (parte aérea)	2013
<i>Orthosiphon stamineus</i> (folha)	2011
<i>Passiflora incarnata</i> (parte aérea)	2007
<i>Paullinia cupana</i> var. <i>sorbilis</i> (semente)	2013
<i>Panax ginseng</i> (raiz)	CP
<i>Pelargonium sidoides</i> e/ou <i>P. reniforme</i> (raiz)	2013
<i>Peumus boldus</i> (folha)	2009

<i>Phaseolus vulgaris</i> (fruto)	CP
<i>Pimpinella anisum</i> (fruto)	2007
<i>Pimpinella anisum</i> (óleo essencial do fruto)	2007
<i>Plantago lanceolata</i> (folha)	2012
<i>Polypodium vulgare</i> (rizoma)	2008
<i>Potentilla erecta</i> (rizoma)	2011
<i>Primula veris</i> e/ou <i>P. elatior</i> (raiz)	2013
<i>Primula veris</i> e/ou <i>P. elatior</i> (flor)	2013
<i>Quercus robur</i> , <i>Q. petraea</i> e <i>Q. pubescens</i> (córtex)	2011
<i>Ribes nigrum</i> (folha)	2010
<i>Rosmarinus officinalis</i> (folha)	2011
<i>Rosmarinus officinalis</i> (óleo essencial da folha)	2011
<i>Rhodiola rosea</i> (rizoma e raiz)	2012
<i>Rubus idaeus</i> (folha)	CP
<i>Ruscus aculeatus</i> (rizoma)	2008
<i>Salix</i> sp. (incluindo <i>S. purpurea</i> , <i>S. daphnoides</i> , <i>S. fragilis</i>) (córtex)	2009
<i>Salvia officinalis</i> (folha)	2010
<i>Sambucus nigra</i> (flor)	2008
<i>Solidago virgaurea</i> (parte aérea)	2008
<i>Symphytum officinale</i> (raiz)	CP
<i>Syzygium aromaticum</i> (óleo essencial da flor)	2011
<i>Solanum dulcamara</i> (<i>stipities</i> , <i>Woody nightshade stem</i>)	2013
<i>Tanacetum parthenium</i> (parte aérea)	2011
<i>Taraxacum officinale</i> (folha)	2011
<i>Taraxacum officinale</i> (parte aérea e raiz)	2011
<i>Thymus vulgaris</i> , <i>T. zygis</i> (óleo essencial da parte aérea florida)	2010
<i>Thymus vulgaris</i> e/ou <i>T. zygis</i> (parte aérea)	2007
<i>Thymus vulgaris</i> e <i>T. zygis</i> (parte aérea), <i>Primula veris</i> e <i>P. elatior</i> (raiz)	2013
<i>Tilia cordata</i> , <i>T. platyphyllos</i> , <i>T. x vulgaris</i> ou suas misturas (flor)	2012
<i>Trigonella foenumgraecum</i> (semente)	2011
<i>Urtica dioica</i> , <i>U. urens</i> , seus híbridos ou suas misturas (raiz)	2012
<i>Urtica dioica</i> , <i>U. urens</i> ou suas misturas (folha)	2011
<i>Urtica dioica</i> ; <i>U. urens</i> , seus híbridos ou suas misturas (parte aérea)	2008
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz) e <i>Humus lupulus</i> (flor)	2011
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz)	2006
<i>Verbascum thapsus</i> , <i>V. densiflorum</i> e <i>V. phlomoides</i> (flor)	2008
<i>Viola tricolor</i> e/ou <i>Viola arvensis</i> e <i>V. vulgaris</i> (parte aérea florida)	2011
<i>Vitex agnus-castus</i> (fruto)	2011
<i>Vitis vinifera</i> (folha)	2011
<i>Zingiber officinale</i> (rizoma)	2012

*Busca realizada em dezembro de 2013; CP – em consulta pública.

As empresas solicitantes do registro simplificado por meio dessas monografias devem estar atentas às constantes atualizações que o HMPC realiza e devem seguir integralmente as especificações ali definidas, devendo atualizar os dados do produto no momento da primeira renovação feita após a atualização da monografia.

Se um produto for registrado por registro simplificado com base na lista de registro simplificado brasileira ou nas monografias de uso tradicional do EMA e a espécie vegetal tida como ativo deixar de constar na lista de registro simplificado brasileira ou a monografia do EMA

vier a ser revogada, o detentor do registro terá três meses, a partir da revogação, para apresentar dados adicionais de segurança e efetividade, conforme determina a legislação sanitária, e manter o registro. Esse é o mesmo prazo estabelecido pelo EMA e não pode ser ampliado, considerando-se que uma monografia é revogada quando ocorreram problemas com a espécie vegetal monografada.

Os fitoterápicos que atualmente estão registrados e que tiveram sua segurança e eficácia comprovadas por meio do registro simplificado, no momento da renovação deverão se ajustar ao previsto na RDC nº 26/2014 quanto ao registro simplificado, ou seja, se o IFAV manteve-se como registro simplificado de MF, o produto permanecerá como MF, caso o IFAV passou a ser registro simplificado de PTF, o produto deverá enquadrar-se como PTF, fazendo-se as adequações necessárias. Nada impede que a empresa queira apresentar dados adicionais de documentação técnico-científica para que seu produto deixe de ser enquadrado como de registro simplificado.

CONCLUSÃO



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

92
Govern
Federal

Este Guia reúne informações amplas sobre a regulação dos fitoterápicos no Brasil, sendo um material de consulta imprescindível para a população, para os prescritores, para os propagandistas, para os professores e alunos de cursos que tenham a disciplina de Fitoterapia, para as empresas produtoras e seus responsáveis técnicos e, ainda, para os fiscais de vigilância sanitária. Assim, colabora para que os fitoterápicos tenham a qualidade necessária para que sejam utilizados de forma segura e eficaz.

A fitoterapia é um rico recurso terapêutico, disponível em todo o mundo, recomendado pela Organização Mundial de Saúde e inserido no Sistema Único de Saúde brasileiro por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas.

A Anvisa, ao estabelecer as novas normas para fitoterápicos e este Guia, cumpre grande parte do seu compromisso com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, ajudando a promover o acesso seguro da população brasileira às plantas medicinais e aos fitoterápicos, bem como o seu uso racional.



REFERÊNCIAS

ARRÚA, R.L.D.; VILLALBA Y.P.G.; AMARILLA A. Legislación sobre plantas medicinales y fitoterápicos en Paraguay: una tarea pendiente. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, v. 8, n. 1, p. 12-16, jan. 2009.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm>. Acesso em: 1 maio 2013. (2002a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002. Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/2RDC_30502ANVISA.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2013. (2002b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 68, de 28 de março de 2003. Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002. Disponível em: <http://www.unigranrio.br/residuos/residuos_novo2/RDC_n.x_68x_de_28_de_marxo_de_2003_Estabelece_condixes_para_importaxox_comercializaxox_exposix.doc.>. Acesso em: 26 jul. 2013. (2003a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm>. Acesso em: 8 nov. 2012. (2003b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 91, de 16 de março de 2004. Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós registro de fitoterápicos. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/re_91.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2013. (2004a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 186, de 27 de julho de 2004. Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias. Disponível em: <http://www.suvisa.rn.gov.br/contentproducao/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/resol_rd_c186_2004.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2012. (2004b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 204, de 6 de julho de 2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003. Disponível em:

94

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0204_06_07_2005.html. Acesso em: 29 out. 2012. (2005a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005. Determina aos estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/U_RDC-ANVISA-249_130905.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2013. (2005b).

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Plantas Mediciniais e Orientações Gerais para o Cultivo. Brasília: MAPA/SDC, out. 2006. 48 p. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_plantas_mediciniais.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2012. (2006c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 199, DE 26 DE OUTUBRO DE 2006. Institui a notificação simplificada de medicamentos mediante petição eletrônico. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2006/061106_RDC199.PDF>. Acesso em: 31 jan 2014. (2006d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/rdfs/RDC%20N%C2%BA%2067-2007.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o regulamento técnico sobre as boas práticas de manipulação em farmácias. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0087_21_11_2008.html>. Acesso: 29 abr. 2013. (2008a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 39, de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/13859-39.html>>. Acesso em: 2 maio 2013. (2008b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/02dd8800474597549fd3df3fbc4c6735/RDC+no++81+2008.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 30 jan 2014. (2008c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/101364-57.html>>. Acesso em: 9 abr. 2013. (2009a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 37, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/17156-37.html>>. Acesso em: 9 abr. 2013. (2009b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/103507-14.html>> Acesso em: 30 jul. 2012 (2010a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Disponível em: <<http://brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/103711-17.html>>. Acesso em: 11 set. 2012. (2010b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 49 de 23 de novembro de 2010. Aprova Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências. 2010. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm > Acesso em: 25 set. 2012. (2010c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 28, de 28 de junho de 2011. Altera dispositivos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, que aprovou o Regulamento técnico de bens e produtos importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudeflegis/anvisa/2011/res0028_28_06_2011.html>. Acesso em: 10 abr. 2013. (2011a).

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Lei de acesso à informação. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12527.htm>. Acesso em: 29 out. 2012. (2011b).

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Guia de validação e controle de qualidade analítica: fármacos em produtos para alimentação e medicamentos veterinários / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. – Brasília: Mapa/ACS, 2011. 72 p. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/Laborat%C3%B3rios/RCA/Guia%20de%20valida%C3%A7%C3%A3o%20e%20controle%20de%20qualidade%20analitica.pdf . Acesso em: 14 abr. 2013. (2011c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 24, de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/108468-24.html>> Acesso em: 11 set. 2012 (2011d).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa, 2011. 126p. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf>. Acesso em: 03 de set. 2013. (2011e).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 64, de 28 de dezembro de 2012. Publica a Lista das Denominações Comuns Brasileiras - DCB da Farmacopeia Brasileira. Disponível: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/Lista%20Plantas%20Medicinais%20RDC%2064-2012_07_01_2013.pdf>. Acesso: 29 de abr. 2013. (2012a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 63, de 28 de dezembro de 2012. Dispõe sobre as regras utilizadas para a nomenclatura das Denominações Comuns Brasileiras - DCB. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=248&data=31/12/2012>>. Acesso em: 29 abr. 2013. (2012b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN nº 5, de 28 de dezembro de 2012. Dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de Denominações Comuns Brasileiras - DCB. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=31/12/2012&jornal=1&pagina=249&totalArquivos=320>>. Acesso em: 29 abr. 2013. (2012c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0013_14_03_2013.html>. Acesso em: 9 abr. 2013 (2013a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 14, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal. 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0014_14_03_2013.html>. Acesso em: 9 abr. 2013. (2013b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 18, de 3 de abril de 2013. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0018_03_04_2013.html>. Acesso em: 29 abr. 2013. (2013c).

BRASIL. Consolidado de normas da Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados. Versão IV. 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6805ba804f5ea576920df79a71dcc661/ConsolidadoVersaoIVpublicar.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 2 maio 2013 (2013d).

BRASIL. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Versão II. 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e0f1d9004e6248049d5fddd762e8a5ec/Guia+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+-+vers%C3%A3o+2.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 17 ago. 2013 (2013e)

BRASIL. Dispõe sobre a alteração da RDC 64/2012, pela inclusão, retificação e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras - DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. Disponível em: <http://www.abiquifi.org.br/legislacao/do/do2014/DOU_13_01_2014.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2014 (2014)

CANADA. Good practices for plant identification for the herbal industry. Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC). fev. 2004. 50 p. Disponível em:

97



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

Governo
Federal

<<http://www.saskherbspice.org/graphics/Good%20Practices%20for%20plant%20identification.pdf>>. Acesso em: 8 nov. 2012.

CANADA. Evidence for safety and efficacy of finished natural health products. Health Canada; 2006. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodnatur/eq-paq-eng.pdf> Acesso em 18 set. 2012.

CANADA. Draft: Pathway for licensing natural health products used as traditional medicines. 2012. Disponível em: <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/natur/consult_tradit-eng.pdf>. Acesso em: 16 out. 2012.

CARVALHO, A.C.B. Plantas medicinais e fitoterápicos: Regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil. 2011. 318 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

COMMISSION SFSTP, et al. Impuretés des drogues végétales, préparations à base de drogues végétales et médicaments à base de plantes II. Mycotoxines. *STP Pharma Pratiques*, v. 17, n. 4, p. 209-225, jul.-ago. 2007.

EMA. Guideline on good agricultural and collection practice for Starting materials of herbal origin. 2006. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003362.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2012. (2006a).

EMA. Public statement on the interpretation of the term 'external use' for use in the field of traditional herbal medicinal products. Maio 2006. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500017165.pdf>. Acesso em: 24 out. 2012 (2006b).

EMA. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs / entries to the community list for Traditional herbal medicinal products / substances / preparations. 2006. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003644.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2013. (2006c).

EMA. Guideline on the clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations. 2006. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003645.pdf>. Acesso em: 8 maio 2013. (2006d).

EMA: Guideline on quality combination Herbal medicinal products/Traditional herbal medicinal products, 2008. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003286.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2009.

EMA. Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations. 2010. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/01/WC500100375.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2010.

EMA. Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. 2008. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003196.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2012.

EMA. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. 2011. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113210.pdf> Acesso em 20 set. 2012. (2011b).

FALKENBERG, M.B.; SANTOS, R.I.; SIMÕES, C.M.O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C. M. O et al. (Org.). *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 6 Ed., Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. p. 229-246.

FARIAS, M.R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C. M. O et al. (Org.). *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 6 Ed., Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. p. 263-288

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. *Revista Visa em debate: sociedade, ciência e tecnologia*. 2013, v. 1, n. 2, p. 2-15. Disponível em: <<http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/30/34>>. Acesso em: 31 maio 2013.

GIL, E.S.; MONTAVÃO, E.V.; BATISTIA-FILHO, R.O.P. Validação de processos. In: GIL, E. S. (Org.). *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. 3. Ed., São Paulo: Pharmabooks, 2010. p. 43-58.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

MATOS, F.J.A. Introdução à fitoquímica experimental. 2ª ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997. 141 p.

MAIA, J.T.L.S. *et al.* Uma leitura sobre a perspectiva do cultivo consorciado. *Revista Unimontes Científica*, v. 12 n. 1/2, jan.-dez. 2010.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M.K. Produção de drogas. In: _____. *Farmacognosia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.5-22.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. Fitoterapia. In: _____. (Org.). *Fundamentos de farmacobotânica e de morfologia vegetal*. 3ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p. 197-204.

OLIVEIRA, F.; RITTO, J.L.A.; AKISUE, G.; BACCHI, E.M. *Fundamentos de cromatografia aplicada a fitoterápicos*. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. 145 p.

OMS. Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales. Ginebra, 2003. 79 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5527s/s5527s.pdf>>. Acesso em: 8 nov. 2012.

OMS. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. 2007. 105p. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>>. Acesso em: 11 jan. 2013.

PERFEITO, J.P.S. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento. 2012. 162 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2012.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. Análise da qualidade microbiana de produtos estéreis. In: _____. (Org.). *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*. 3ª Ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. p. 181-242.

RATNADASS, A.; FERNANDES, P.; AVELINO, J.; HABIB, R. Plant species diversity for sustainable management of crop pests and diseases in agroecosystems: a review. *Agronomy for sustainable development*, v. 32, n. 1, p. 273–303, 2012.

SANTOS, L.; MARIN, S.; SANCHIS, V.; RAMOS, A. J. Mycotoxin in Medicinal/Aromatic Herbs – a Review. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, v. 12, n. 2, p. 119-142, mar. 2013.

SILVEIRA, D.; BARA, M.T.; FISCHER, D.C.H. Controle de Qualidade de Fitoterápicos. In: GIL, E. S. (Org.). *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. 3. Ed., São Paulo: Pharmabooks, 2010. p. 295-348.

TGA. Questions & answers for the identification of herbal extracts. 25 maio 2004. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/pdf/cm-identification-herbal-extracts-flowchart-materials.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2010.

TGA. Starting material analytical procedure validation for Complementary Medicines. Mar. 2006. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/pdf/cm-analytical-procedure-starting.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2012. (2006a).

TGA. Finished product (medicine) analytical procedure validations for Complementary Medicines. Mar. 2006. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/pdf/cm-analytical-procedure-finished.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2012. (2006b).

TGA. Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM). Part III: Evaluation of complementary medicines (ARGCM). Versão 4.2. Ago. 2011. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/pdf/cm-argcm-p3.pdf>> Acesso em: 16 set. 2012. (2011a).

TGA. Guidance on equivalence of herbal extracts in complementary medicines. fev. 2011 Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/pdf/cm-herbal-extracts-equivalence.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2012. (2011b)

TGA. Guidelines for levels and kinds of evidence to support indications and claims. for non-registerable medicines, including complementary medicines, and other listable medicines. Versão 1.1, abr. 2011. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/pdf/cm-evidence-claims.pdf>> Acesso em: 18 set. 2012. (2011c).

USA. Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Raw Materials. American Herbal Products Association-American Herbal Pharmacopoeia (AHPA-AHP), dez. 2006. 32 p. Disponível em: <http://www.ahpa.org/portals/0/pdfs/06_1208_AHPA-AHP_GACP.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2012.

WAGNER, H.; BLADT, S. Plant drug analysis – a thin layer chromatography atlas. Berlin-Heidelberg: Ed. Springer, 2 ed., 2009. 384 p.

GLOSSÁRIO

Para entendimento deste Guia e para o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, adotam-se os seguintes termos:

Acessório: complemento destinado a dosar, conduzir ou executar a administração da forma farmacêutica ao paciente. Comercializado dentro da embalagem secundária, junto com o medicamento e sem o contato direto com a forma farmacêutica (*conforme RDC nº 31/2010*).

Agrotóxicos e afins: produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (*conforme Decreto nº 4.074/2002*).

Alcoolatura: é a forma farmacêutica obtida pela ação dissolvente do álcool sobre uma ou várias partes vegetais frescas, por maceração. Via de regra é preparada de modo a promover a extração de 50 g da planta para obter 100 mL do alcoolato (*conforme Oliveira; Akisue, 2009*).

Auditoria: processo sistemático, independente e documentado para avaliar a extensão do atendimento a requisitos especificados (*conforme RDC nº 11/2012*).

Autorização de funcionamento de empresa: ato privativo do órgão ou da entidade competente do Ministério da Saúde, incumbido da vigilância sanitária dos medicamentos, contendo permissão para que as empresas exerçam as atividades sob regime de vigilância sanitária, instituído pela Lei nº 6.360/1976, mediante comprovação de requisitos técnicos e administrativos específicos (*conforme Lei nº 6.360/1976*).

Banho de assento: imersão em água morna, na posição sentada, cobrindo apenas as nádegas e o quadril geralmente em bacia ou em louça sanitária apropriada.

Bochecho: é a agitação de infuso, decocto ou macerado na boca, fazendo com movimentos da bochecha, não devendo ser engolido o líquido ao final (*conforme FFFB*).

Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle: documento emitido pela autoridade sanitária federal declarando que o estabelecimento licenciado cumpre com os requisitos de boas práticas de fabricação e controle.

Chá medicinal: é a droga vegetal com fins medicinais a ser preparada por meio de infusão, decocção ou maceração em água pelo consumidor (*conforme RDC nº 26/2014*).

Compressa: é uma forma de tratamento que consiste em colocar, sobre o lugar lesionado, um pano ou gaze limpa e umedecida com um infuso ou decocto, frio ou aquecido, dependendo da indicação de uso).

Comunicado Especial (CE): documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA, por meio da Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos da Gerência de Pesquisas, Ensaios Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos (GPBEN), necessário para a execução de um determinado protocolo de pesquisa no Brasil e, quando aplicável, a solicitação de Licenciamento de Importação do(s) produto(s) necessário(s) para a condução da pesquisa (*conforme RDC nº 39/2008*).

Contaminantes: são impurezas indesejadas de natureza química, microbiológica ou de corpos estranhos, introduzidos nas matérias-primas ou produtos intermediários durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte (*conforme RDC nº 55/2010*).

Controle biológico: é um método alternativo à análise quantitativa do(s) marcador(es), baseado na avaliação da atividade biológica proposta para o fitocomplexo (*conforme Carvalho 2011 modificado e monografia da Farmacopeia Chinesa*).

Controle de qualidade: é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade (*conforme FB 5*).

Controle em processo: verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo (*conforme RDC nº 17/2010*).

Corantes: são substâncias adicionais aos medicamentos, com o efeito de lhes conferir cor, e, em determinados tipos de cosméticos, transferi-la para a superfície cutânea e anexos da pele. Deve-se observar a legislação Federal e as resoluções editadas pela Anvisa para seu uso (*conforme FNFB, adaptado*).

Data de validade: data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação (*conforme RDC nº 17/2010*).

Decocção: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste na ebulição da droga vegetal em água potável por tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas ou que contenham substâncias de interesse com baixa solubilidade em água (*conforme RDC nº 26/2014*).

Denominação comum brasileira (DCB): é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária, (Lei n.º 9.787/1999; Decreto n.º 3.961/2001; Resolução – RDC n.º 84/2002). Atualmente, com o advento do registro eletrônico, adquiriu uma concepção mais ampla e inclui também a denominação de insumos inativos, soros hiperimunes e vacinas, radiofármacos, plantas medicinais, substâncias homeopáticas e biológicas. (*conforme site FB, acesso em 30/01/2014*)

Denominação Comum Internacional (DCI): é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo, recomendada na Organização Mundial de Saúde (*conforme FB 5*).

Derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros (*conforme RDC nº 26/2014*).

Documentação técnico-científica: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional, e publicação técnica, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e governamentais, a exemplo das farmacopeias reconhecidas pela Anvisa (*conforme RDC nº 26/2014*).

Doença de baixa gravidade: doença auto-limitante, de evolução benigna, que pode ser tratada sem acompanhamento médico (*conforme RDC nº 26/2014*).

Dossiê completo: é o conjunto total de documentos apresentados à Anvisa para demonstração dos atributos de qualidade, segurança e eficácia de um medicamento. Esse dossiê é composto pela caracterização completa do produto e descrição detalhada do processo produtivo, demonstrando a consistência na manufatura do medicamento, além de substanciais evidências de segurança e eficácia, demonstradas por meio de estudos não-clínicos e clínicos para MF e por meio do uso tradicional para PTF (*conforme RDC nº 55/2010 adaptado*).

Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (*conforme RDC nº 26/2014*).

Embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível, ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos (*conforme RDC nº 71/2009*).

Empresa produtora: empresa que possui pessoal capacitado, instalações e equipamentos necessários para realizar todas as operações que conduzem à obtenção de produtos farmacêuticos em suas distintas formas farmacêuticas.

Ensaio clínico: qualquer pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais (*conforme PNM, 2001*).

Espécie: Gênero + epíteto específico.

Especificação: documento que descreve, em detalhes, os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade (*conforme RDC nº 17/2010*).

Excipiente: substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento (*conforme RDC nº 24/ 2011*).

Exigência: é um recurso a ser utilizado pelo Sistema de Vigilância Sanitária, dirigido às empresas, para solicitar complementação de dados para uma melhor avaliação do processo em estudo e adequação à legislação vigente (*conforme RDC nº 23/2000*).

Exsudato: material produzido pelas plantas, associado à sua seiva, excretado de forma natural ou provocada, como látex, resinas, óleos-resinas e gomas (*conforme IN nº 17/2009*).

Extrato: é a preparação de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtida a partir de material animal ou vegetal. O material utilizado na preparação de extratos pode sofrer tratamento preliminar, tais como inativação de enzimas, moagem ou desengorduramento. O extrato é preparado por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente álcool etílico, água ou outro solvente adequado (*conforme FB 5 e FFFB*).

Extrato fluido: é a preparação líquida obtida de drogas vegetais por extração com líquido apropriado ou por dissolução do extrato seco correspondente, em que, exceto quando indicado de maneira diferente, uma parte do extrato, em massa ou volume, corresponde a uma parte, em massa, da droga seca utilizada na sua preparação. Se necessário, os extratos fluidos podem ser padronizados em termos de concentração do solvente, teor de constituintes ou de resíduo seco. Se necessário, podem ser adicionados conservantes inibidores do crescimento microbiano.

Devem apresentar teor de princípios ativos e resíduos secos prescritos nas respectivas monografias (*conforme FB 5, FFFB adaptado*).

Extrato seco: é a preparação sólida obtida por evaporação do solvente utilizado na sua preparação. Apresenta, no mínimo, 95% de resíduo seco, calculado como porcentagem de massa. Podem ser adicionados de materiais inertes adequados. Os extratos secos padronizados têm o teor de seus constituintes ajustado pela adição de materiais inertes adequados ou pela adição de extratos secos obtidos com o mesmo fármaco utilizado na preparação (*conforme FB 5*).

Fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados (*conforme RDC nº 17/2010*).

Fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente (*conforme RDC nº 17/2010*).

Farmacopeia: Código Oficial Farmacêutico do país, onde estão estabelecidos os critérios de qualidade dos medicamentos em uso, tanto manipulados quanto industrializados, compondo o conjunto de normas e monografias de farmacológicos estabelecidos para o país (*conforme FFFB*).

Farmacovigilância: identificação e avaliação dos efeitos, agudos ou crônicos, do risco do uso dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (*conforme PNM, 2001 e PNPMF, 2006*).

Fitocomplexo: conjunto de todas as substâncias, originadas do metabolismo primário ou secundário, responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados (*conforme RDC nº 26/2014*).

Fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie

vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (*conforme RDC nº 26/2014*).

Folheto informativo: folheto que acompanha os produtos tradicionais fitoterápicos contendo informações de composição e uso do produto para instruir o consumidor (*conforme RDC nº 26/2014*).

Forma farmacêutica: é o estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição ou não de excipientes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (*conforme FB 5 e vocabulário controlado Anvisa 2011*).

Gargarejo: agitação de infuso, decocto ou maceração na garganta pelo ar que se expela da laringe, não devendo ser engolido o líquido ao final (*conforme FFFB*).

Inalação: administração de produto pela inspiração (nasal ou oral) de vapores pelo trato respiratório (*conforme FFFB*).

Infusão: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste em verter água potável fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis ou ainda com boa solubilidade em água (*conforme RDC nº 26/2014*).

Inspeção sanitária na indústria: é o procedimento da fiscalização efetuado pela autoridade sanitária na unidade fabril, para verificar o cumprimento da legislação vigente (*conforme RDC nº 23/2000*).

Instrução Normativa (IN): ato que expressa decisão de caráter normativo da Diretoria Colegiada, para fins de detalhamento de regras e procedimentos de alcance externo estabelecidos em Resolução de Diretoria Colegiada (*conforme Portaria nº 650/2014*).

Insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV): é a matéria-prima ativa vegetal, ou seja, a droga ou o derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico (*conforme RDC nº 26/2014*).

Laboratório oficial: laboratório do Ministério da Saúde ou congêneres da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, com competência delegada através de convênio ou credenciamento, destinado à análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos (*conforme PNPMF, 2006*).

Laboratório habilitado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS): laboratórios analíticos, públicos ou privados, habilitados pela Anvisa, capazes de oferecer serviços de interesse sanitário com qualidade, confiabilidade, segurança e rastreabilidade (*conforme RDC nº 12/2012*).

Licença de funcionamento/licença sanitária/alvará sanitário: documento expedido pelo órgão de vigilância sanitária Estadual, Municipal ou do Distrito Federal, que autoriza o funcionamento de estabelecimentos que realizam atividades sob regime de vigilância sanitária (*conforme RDC nº 11/2012*).

Líquido extrator: líquido ou mistura de líquidos tecnologicamente apropriados e toxicologicamente seguros, empregados para retirar da forma mais seletiva possível as substâncias ou fração ativa contida na droga vegetal ou planta fresca (*conforme RDC nº 14/2013*).

Lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade (*conforme RDC nº 17/2010*).

Maceração com água: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste no contato da droga vegetal com água potável, a temperatura ambiente, por tempo determinado, específico para cada droga vegetal. Método indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradam com o aquecimento (*conforme RDC nº 26/2014*).

Marcador: substância ou classe de substâncias (ex.: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico. O marcador pode ser do tipo ativo, quando relacionado com a atividade terapêutica do fitocomplexo, ou analítico, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo (*conforme RDC nº 26/2014*).

Matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal (*conforme RDC nº 26/2014*).

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (*conforme RDC nº 17/2010*).

Medicamento fitoterápico (MF): medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (*conforme RDC nº 26/2014*).

Nomenclatura botânica: espécie (gênero + epíteto específico) (*conforme RDC nº 26/2014*).

Nomenclatura botânica completa: espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável, e família (*conforme RDC nº 26/2014*).

Notificação: prévia comunicação à Anvisa informando se pretende fabricar, importar e comercializar produtos tradicionais fitoterápicos (*conforme RDC nº 26/2014*).

Número do Lote: combinação definida de números e/ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros (*conforme RDC nº 17/2010*).

Óleo essencial ou volátil: produto volátil de origem vegetal obtido por processo físico (destilação por arraste com vapor de água, destilação a pressão reduzida ou outro método

adequado). Os óleos essenciais podem se apresentar isoladamente ou misturados entre si, retificados, desterpenados ou concentrados. Entende-se por retificados, os produtos que tenham sido submetidos a um processo de destilação fracionada para concentrar determinados componentes; por concentrados, os que tenham sido parcialmente desterpenados; por desterpenados, aqueles dos quais tenha sido retirada a quase totalidade dos terpenos (*conforme RDC nº 2/2007*).

Óleo fixo: produto não volátil de origem vegetal, geralmente obtido a partir de sementes, pela compressão ou extração com solventes apolares, como hexano. Os óleos fixos são compostos de lipídeos ou carboidratos lipossolúveis e são propensos a tornarem-se rançosos pela oxidação (*conforme TGA, 1999*).

Opoterápico: preparação obtida a partir de glândulas, tecidos, outros órgãos e secreções animais destinada a fim terapêutico ou medicinal (*conforme RDC nº 24/2011*).

Parecer: ato que expressa opinião baseada em análise de caráter técnico, jurídico ou administrativo, sobre matéria específica em apreciação pela Agência (*conforme Portaria nº 650/2014*).

Perfil cromatográfico: padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies (*conforme RDC nº 26/2014*).

Pessoa designada: profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade (*conforme RDC nº 17/2010*).

Planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos (*conforme RDC nº 26/2014*).

Populações especiais: subgrupos de populações que apresentam características especiais, tais como: crianças, idosos, lactentes, gestantes, diabéticos, alérgicos a um ou mais componentes do fitoterápico, cardiopatas, hepatopatas, renais crônicos, portadores de doença celíaca,

imunodeprimidos, atletas e outros que necessitam de atenção especial ao utilizar determinado fitoterápico (*conforme RDC nº 47/2009 adaptado*).

Prazo de validade: é o tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentada nos estudos de estabilidade específicos. O prazo de validade deverá ser indicado nas embalagens primárias e secundárias. Quando indicar mês e ano, entende-se como vencimento do prazo o último dia desse mês. As condições especificadas, pelo fabricante, de armazenamento e transporte devem ser mantidas (*conforme FB 5 e FNFB*).

Produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado (*conforme RDC nº 17/2010*).

Produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem (*conforme RDC nº 17/2010*).

Produto acabado: Produto que tenha passado por todas as fases de produção e acondicionamento, pronto para venda(*conforme Decreto nº 3.961/2001*).

Produto acabado ou terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final (*conforme RDC nº 17/2010, adaptado*).

Produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel (*conforme RDC nº 17/2010*).

Produto tradicional fitoterápico: aquele obtido com emprego exclusivo de matérias-primas vegetais, cuja segurança e efetividade seja alicerçada no longo histórico de utilização demonstrado em documentação técnico-científica, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário e que seja caracterizado pela constância de sua qualidade (*conforme RDC nº 26/2014*).

Protocolo de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a

ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento (*conforme RDC nº 26/2014*).

Rasura: droga vegetal seca e seccionada, de granulometria definida, com diâmetro acima de 0,315 mm, destinada a chás medicinais como infusos, decoctos ou macerações (*conforme vocabulário controlado Anvisa 2011b*).

Reação indesejada: qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após o uso de um determinado produto em quantidades normalmente utilizadas pelo ser humano.

Registro: instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo (*Decreto nº 3.961/2001*).

Relação "droga vegetal: derivado vegetal": expressão que define a relação entre uma quantidade de droga vegetal e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtida. O valor é dado como um primeiro número, fixo ou na forma de um intervalo, correspondente à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:) e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida de derivado vegetal (*conforme RDC nº 26/2014*).

Relatório de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se apresentam os resultados do plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, características do lote que foi submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento (*conforme RDC nº 26/2014*).

Resolução (RE): Resolução (RE): ato que expressa decisão administrativa para fins autorizativos, homologatórios, certificatórios, cancelatórios, de interdição e de imposição de penalidades previstas na legislação sanitária e afim (*conforme Portaria nº 650/2014*).

Resolução de Diretoria Colegiada (RDC): ato que expressa decisão colegiada para edição de normas sobre matérias de competência da Agência, com previsão de sanções em caso de descumprimento (*conforme Portaria nº 650/2014*).

Responsável técnico: a pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país (*conforme RDC nº 17/2010*).

Restrição de uso: limitação de uso de um fitoterápico quanto à população alvo, podendo ser para uso pediátrico, para uso adulto ou para uso adulto e pediátrico (*conforme RDC nº 71/2009 adaptado*).

Rótulo: é a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, a pressão ou autoadesiva, aplicada diretamente sobre recipientes; invólucros; envoltórios; cartuchos; ou qualquer outro protetor de embalagem, externo ou interno, não podendo ser removido ou alterado durante o uso do produto e durante o seu transporte, ou seu armazenamento. A confecção dos rótulos deverá obedecer às normas vigentes do órgão federal de Vigilância Sanitária (*conforme FFFB e FB 5*).

Sistema Braille: processo de leitura e escrita em relevo, com base em 64 (sessenta e quatro) símbolos resultantes da combinação de 6 (seis) pontos, dispostos em duas colunas de 3 (três) pontos (*conforme RDC nº 71/2009*).

Tintura: preparação alcoólica ou hidroalcoólica resultante da extração de drogas vegetais ou da diluição dos respectivos extratos. É classificada em simples e composta, conforme preparada com uma ou mais matérias-primas. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, 10 mL de tintura simples correspondem a 1 g de droga vegetal (*conforme FFFB e FB 5*).

Titular do registro: pessoa jurídica que possui o registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final.

Uso tradicional: aquele alicerçado no longo histórico de utilização no ser humano demonstrado em documentação técnico-científica, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário (*conforme RDC nº 26/2014*).

Validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados (*conforme RDC nº 17/2010*).

Via de administração: é o local do organismo por meio do qual o medicamento é administrado (*conforme vocabulário controlado Anvisa 2011b*).

Xarope: forma farmacêutica aquosa caracterizada pela alta viscosidade, que apresenta, no mínimo, 45% (p/p) de sacarose ou outros açúcares na sua composição. Os xaropes geralmente contêm agentes flavorizantes. Quando não se destina ao consumo imediato, deve ser adicionado de conservadores antimicrobianos autorizados (*conforme FFFB*).

Anexo A – Modelo de ficha de informações agronômicas para o IFAV.

1. **Nome do fornecedor/ produtor:** _____
 2. **Endereço do fornecedor/ produtor:** _____
 Inscrição no IBAMA: _____
 - CEP:** _____ **Município/Estado:** _____
 (DDD)/Tel./fax: _____
 3. **Espécie: nome popular:** _____ **nome científico:** _____
 nome do cultivar, quando aplicável: _____
 nome do quimiotipo, quando aplicável: _____
 4. **Data de coleta/colheita:** ___/___/___ 5. Horário da coleta/colheita: ___ h ___
 5. **Local da coleta/colheita (Município-Estado):** _____
 6. Local da coleta georreferenciado (altitude-longitude): _____
 7. Condições climáticas durante coleta/colheita: ___ ensolarado ___ nublado ___ garoa ___ outros
 8. Procedimento de coleta/colheita: ___ manual ___ mecanizado
 9. **Parte colhida:** ___ raízes ___ hastes/ramos ___ folhas ___ cascas da parte subterrânea
 ___ flores ___ frutos ___ sementes ___ cascas da parte aérea
 10. Fase de desenvolvimento da planta: ___ vegetativo ___ floração
 ___ frutificação ___ maturação
 11. Solo: ___ argiloso ___ médio ___ arenoso
 12. Solo com possibilidade de contaminação radioativa? ___ sim ___ não
 13. **Planta: ___ cultivada ___ espontânea**
 14. Se a planta for obtida por cultivo, responder os itens seguintes (14-):
 Safra: _____ Talhão nº: _____ Colheita nº: _____
 Início da colheita: ___/___/___ Hora: ___ h ___; Término da colheita: ___/___/___ Hora: ___ h ___
 15. Data e resultado da última análise de solo: ___/___/___ (mencione unidade)
 pH= _____ C(M.O.)%= _____ P= _____
 K= _____ Ca+Mg= _____ V%= _____
 16. Data e quantidade do calcário aplicado na última calagem: ___/___/___ quant.: _____ t/ha
 17. Tipo, quantidade e data da última adubação:
- | Tipo | Quantidade | t/ha | Data |
|------|------------|------|------|
| | | | |
| | | | |
18. Área irrigada: ___ sim ___ não 19. Origem da água (anexar resultado da análise): _____
 20. Condições de luminosidade: ___ sem tela de sombreamento ___ com tela de sombreamento. Qual a porcentagem de sombreamento da tela? ___ %
 21. O cultivo da planta foi consorciado? ___ não ___ sim. Quais as culturas utilizadas? _____
 22. **Utilização de agrotóxicos e afins? ___ não ___ sim. Qual(is)?** _____
 23. Ocorrência de pragas e doenças:
- | Nome da praga/doença | Parte atacada | Método de controle |
|----------------------|---------------|--------------------|
| | | |
| | | |
24. **Prazo de validade:** _____ 25. Condições de armazenagem: _____
 26. Número e tamanho do lote: _____ kg (_____ sacos/caixas de _____ kg)
 27. Observações/Informações complementares: _____

Data: ___/___/___

Assinatura do responsável _____

As informações destacadas em negrito são as consideradas obrigatórias, sendo todas as outras opcionais.

Fonte: BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Plantas Mediciniais e Orientações Gerais para o Cultivo. Brasília: MAPA, out. 2006. 48 p. ADAPTADO.

Anexo D – Sumário para apresentação de documentação técnico-científica do relatório de segurança e eficácia/efetividade submetido à Anvisa.

Indicação/ Alegação de uso	Referência da documentação técnico-científica submetida					Tipo de evidência (indicar se evidência científica ou de tempo de utilização)	Matéria-prima utilizada (parte da planta utilizada e modo de preparo)	Dosagem (para cada indicação informar a dosagem diária comprovada pela evidência)	População de pacientes/ Características (doenças/condição, idade do grupo, sexo, etnia, número de envolvidos no estudo, etc)	Design do estudo (p. ex. estudo controlado randomizado placebo duplo cego, informações <i>in vitro</i> , estudo coorte, estudo caso controle)	Resumo dos resultados encontrados (para evidência de tempo de uso incluir suficiente informação para demonstrar a relevância, para evidência científica incluir detalhes como força da evidência (ex. valor de P), as conclusões, qualquer deficiências, etc)
	Autor (es)	Título (p. ex. título de artigos, livros)	Detalhes da publicação (p. ex. título do jornal, editora do livro)	Ano (ano da publicação)	Tipo (p. ex. monografia, metanálise, revisão, artigo original de pesquisa)						
Indicação 1											
Indicação 2											
Indicação 3 etc											

Anexo E – Tempos em que devem ser realizados os testes de estudo de estabilidade acelerada, de longa duração e de acompanhamento

Estudo de estabilidade acelerada

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	DATA		
		INÍCIO	3º MÊS	6º MÊS
Aspecto	Aparência, cor, odor, sabor...	X	--	X
Perfil cromatográfico	Descrição	X	--	X
Teor do marcador	Faixa aprovada	X	X	X
Desintegração (sólidos)	Tempo aprovado	X	X	X
Umidade (sólidos)	Limite aprovado	X	--	X
Dureza (sólidos)	Limite aprovado	X	--	X
pH (líquidos e semissólidos)	Faixa aprovada	X	X	X
Sedimentação pós- agitação (suspensões)	Valor aprovado	X	--	X
Clareza em soluções (líquidos)	Aspecto aprovado	X	--	X
Separação de fases (emulsões e cremes)	Aspecto aprovado	X	--	X
Perda de peso (base aquosa)	Limite aprovado	X	--	X
Contaminantes microbiológicos	Limite aprovado ou ausência, a depender do patógeno	X	--	X

TODAS AS TABELAS DE ESTABILIDADE DEVEM VIR ACOMPANHADAS DAS INFORMAÇÕES:

Nome do produto:
 Lote do produto:
 Data de fabricação:
 Especificação embalagem primária:
 Fabricante da matéria-prima ativa vegetal:
 Lote da matéria-prima ativa vegetal:

Anexo E – Tempos em que devem ser realizados os testes de estudo de estabilidade acelerada, de longa duração e de acompanhamento

Estudo de estabilidade de longa duração

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	DATA						
		INÍCIO	3º MÊS	6º MÊS	9º MÊS	12º MÊS	18º MÊS	24º MÊS
Aspecto	Aparência, cor, odor, sabor...	X	--	--	--	--	--	X
Perfil cromatográfico	Descrição	X	--	--	--	--	--	X
Teor do marcador	Faixa aprovada	X	X	X	X	X	X	X
Desintegração (sólidos)	Tempo aprovado	X	X	X	X	X	X	X
Umidade (sólidos)	Limite aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Dureza (sólidos)	Limite aprovado	X	--	--	--	--	--	X
pH (líquidos e semissólidos)	Faixa aprovada	X	X	X	X	X	X	X
Sedimentação pós- agitação (suspensões)	Valor aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Claridade em soluções (líquidos)	Aspecto aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Separação de fases (emulsões e cremes)	Aspecto aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Perda de peso (base aquosa)	Limite aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Contaminantes microbiológicos	Limite aprovado ou ausência, a depender do patógeno	X	--	--	--	--	--	X

^A Considerando um prazo de validade de 24 meses.

Anexo E – Tempos em que devem ser realizados os testes de estudo de estabilidade acelerada, de longa duração e de acompanhamento

Estudo de estabilidade de acompanhamento

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	DATA		
		INÍCIO	12º MÊS	24º MÊS
Aspecto	Aparência, cor, odor, sabor...	X	X	X
Perfil cromatográfico	Descrição	X	X	X
Teor do marcador	Faixa aprovada	X	X	X
Desintegração (sólidos)	Tempo aprovado	X	X	X
Umidade (sólidos)	Limite aprovado	X	X	X
Dureza (sólidos)	Limite aprovado	X	X	X
pH (líquidos e semissólidos)	Faixa aprovada	X	X	X
Sedimentação pós- agitação (suspensões)	Valor aprovado	X	X	X
Clareza em soluções (líquidos)	Aspecto aprovado	X	X	X
Separação de fases (emulsões e cremes)	Aspecto aprovado	X	X	X
Perda de peso (base aquosa)	Limite aprovado	X	X	X
Contaminantes microbiológicos	Limite aprovado ou ausência, a depender do patógeno	X	X	X

^A Considerando um prazo de validade de 24 meses.

X: período em que o ensaio deve ser realizado; --: período em que o ensaio não necessita ser realizado.

*Geralmente, o peso médio é utilizado no cálculo do teor do marcador, portanto, este deve ser considerado no estudo de estabilidade.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

Governo
Federal