



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

**Consulta Pública nº 35, de 06 de agosto de 2013.
D.O.U de 07/08/2013**

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso V, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, no art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 30 de julho de 2013, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões à proposta de Instrução Normativa que estabelece o Guia de orientação para registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo e o Guia estarão disponíveis na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=12395.

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu "resultado", inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência Geral de Medicamentos (GMED)/Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)/ Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Núcleo de Assessoramento em Assuntos Internacionais (Naint), SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Para melhor entendimento dessa Consulta Pública, a mesma deve ser lida em conjunto com a Consulta Pública que dispõe sobre a proposta de Resolução que estabelece o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, disponível no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 4º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.079420/2013-10

Assunto: Proposta de Instrução Normativa que estabelece o Guia de orientação para registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos

Agenda Regulatória 2012: Não é tema da Agenda

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: COFID/GTFAR/GGMED

Relator: Dirceu Brás Aparecido Barbano

INSTRUÇÃO NORMATIVA – IN N° X, DE XX DE XXXXXXXX DE 2013

Dispõe sobre o Guia de orientação para registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos parágrafos 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em XX de XXXX de XXXX, resolve:

Art. 1º Fica estabelecido o Guia de orientação para registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Art. 2º O presente guia tem a função de detalhar a RDC nº XX, de XX de XXXXX de 201X, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Art. 3º O referido guia estará disponível no sítio eletrônico da Anvisa, no endereço: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+fitoterapicos>.

Art. 4º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

Guia de orientação para registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos

Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados (COFID)

Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)

Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

Brasília, agosto de 2013

Copyright © 2013. 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

Jaime Cesar de Moura Oliveira

José Agenor Álvares da Silva

Gerência Geral de Medicamentos

Antonio Cesar Silva Mallet

Gerência de Tecnologia Farmacêutica

Ricardo Ferreira Borges

Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Equipe técnica

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Ingrid Estefania Mancina 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 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
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.....	17
1.1 FLUXO DE AVALIAÇÃO DE PETIÇÃO DE REGISTRO.....	25
2 CONTROLE DA QUALIDADE EM MF E EM PTF.....	31
2.1 DETALHES DA COLETA/COLHEITA E CONDIÇÕES DE CULTIVO.....	36
2.2 ESTABILIZAÇÃO, SECAGEM E CONSERVAÇÃO.....	38
2.3 TESTES DE IDENTIFICAÇÃO.....	39
2.3.1 Botânica.....	39
2.3.2 Química.....	40
2.3.2.1 Perfil cromatográfico.....	41
2.3.2.2 Prospecção fitoquímica.....	43
2.4 TESTES DE PUREZA E INTEGRIDADE.....	44
2.4.1 Matérias estranhas.....	45
2.4.2 Água.....	45
2.4.3 Cinzas.....	45
2.4.4 Metais pesados.....	46
2.4.5 Agrotóxicos e afins.....	46
2.4.6 Radioatividade.....	49
2.4.7 Contaminantes microbiológicos.....	50
2.4.8 Micotoxinas.....	51
2.4.9 Solventes.....	52
2.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO DERIVADO VEGETAL.....	53
2.6 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO ACABADO DE ACORDO FORMA FARMACÊUTICA.....	53
2.7 ANÁLISE QUANTITATIVA.....	56
2.7.1 Marcadores.....	56
2.8 CONTROLE BIOLÓGICO.....	59
2.9 VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	59
3 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO.....	67
3.1 ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS.....	67
3.2 REGISTRO SIMPLIFICADO.....	69
4 SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO.....	71
4.1 COMPROVAÇÃO DA TRADICIONALIDADE DE USO.....	71
4.1.1 Algumas formas de comprovar o longo histórico de uso.....	79
4.1.2 PTF em associação e justificativa da racionalidade.....	81
4.2 REGISTRO SIMPLIFICADO.....	84
Referências.....	88
Glossário	
Anexos	

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diferenças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº XX/XXXX.....	10
Quadro 2 - Semelhanças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº XX/XXXX.....	11
Quadro 3 – Base de dados que podem ser utilizados para consulta da nomenclatura botânica e dados químicos.....	20
Quadro 4 - Limite de variação permitida 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 de 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.....	37
Quadro 8 - Exemplos de reações químicas de caracterização dos constituintes vegetais.....	44
Quadro 9 - Classificação dos contaminantes e resíduos de agrotóxicos predominantes em plantas medicinais segundo a OMS.....	48
Quadro 10 - Limites microbianos para produtos não estéreis advindos de origem vegetal conforme FB 5ª Ed.....	50
Quadro 11 - Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios físico-químicos exigidos para o controle de qualidade do derivado vegetal.....	53
Quadro 12 - Testes, provas ou ensaios exigidos para as algumas formas farmacêuticas, no momento do registro ou notificação de fitoterápicos.....	55
Quadro 13 - Classificação dos marcadores e sua variação permitida no produto acabado.....	57
Quadro 14 - Classificação dos testes analíticos, segundo sua finalidade.....	60
Quadro 15 - Ensaios necessários para a validação do método analítico, segundo sua finalidade.....	61
Quadro 16 - Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico.....	66
Quadro 17 - Lista de monografias vegetais de uso bem estabelecido do EMA.....	70
Quadro 18 - Medidas de referências adotadas para fins de padronização.....	70
Quadro 19 - Lista de verificação das documentações técnico-científicas submetidas para a	

comprovação da tradicionalidade de uso do PTF em associação.....	83
Quadro 20 - Lista de monografias de fitoterápicos de uso tradicional do EMA.....	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais conceitos em fitoterápicos industrializados.....	13
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

Guia de orientação para registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos

Introdução

A RDC nº XX/XXXX regulamentará o registro de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). Esta norma também será aplicável a produtos que possuam derivados de fungos multicelulares e algas como ativos, até que seja publicada regulamentação específica para essas classes.

Quando citado nesse Guia a norma RDC nº XX/XXXX, trata-se da futura norma a ser publicada de registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Para fins desse guia e da norma de registro supracitada, quando se tratar de **fitoterápicos**, estar-se-á tratando tanto de **Medicamento Fitoterápico (MF)** como de **Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)**. A principal diferença entre essas duas classes, é que o MF comprova sua segurança e eficácia por estudos clínicos, enquanto o PTF comprova pela tradicionalidade de uso. 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, bulas, embalagens, restrição de uso e de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) (Quadro 1 e 2).

Quadro 1 - Diferenças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº XX/XXXX.

Diferenças	Medicamento Fitoterápico (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Comprovação de Segurança e Eficácia (SE)	Por estudos clínicos	Por tradicionalidade 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 e Registro simplificado	Registro, Registro simplificado e Notificação

Quadro 2- Semelhanças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº XX/XXXX.

	Medicamento Fitoterápico (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Semelhanças	Requisitos de Controle de Qualidade (CQ)	
	Controle do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de origem vegetal	

A tradicionalidade de uso é uma forma de comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos já permitida no Brasil desde a publicação da RDC nº 17/2000, a qual foi revogada pela RDC nº 48/2004, que por sua vez foi revogada pela RDC nº 14/2010, em vigor, todas referentes ao registro de medicamentos fitoterápicos, porém, a população não distinguia claramente quando o produto era registrado por estudos clínicos ou por tradicionalidade. A RDC nº 14/2010 será em breve revogada com a publicação da RDC nº XX/XXXX. Esta última norma, que se encontra atualmente em consulta pública, separa os fitoterápicos nas duas classes, MF e PTF, e traz o conceito de PTF, tendo a tradicionalidade de uso como a principal forma de comprovação de sua segurança e efetividade.

Os PTF serão uma nova classe de medicamento criada pela Anvisa com o intuito que fique claro à população se o produto que ela está utilizando passou por todos os testes clínicos de segurança e eficácia, ou se foi aprovado por tradicionalidade de uso.

A comprovação de segurança e efetividade por tradicionalidade de uso é uma forma preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e existente nas principais legislações internacionais, como da Comunidade Europeia, Canadá, Austrália, México e Brasil. Para utilizar-se dessa forma de comprovação, a empresa que pretende comercializar o fitoterápico precisa apresentar diversos documentos constantes nesse guia 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 detalhado mais adiante nesse Guia. Já os PTF, além do registro e registro simplificado, também poderão ser notificados quando descritos no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e possuem 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**

Pode ser solicitado registro para MF e PTF em todas as formas farmacêuticas previstas na literatura técnico-científica. Na classe de PTF, poderão ser notificadas preparações extemporâneas e outras formulações descritas no FFFB. Nesses dois casos, as formas farmacêuticas devem ser aquelas descritas no FFFB.



Para fins desse Guia e da RDC nº XX/XXXX, foi padronizado o termo “preparação extemporânea” para as formulações de uso imediato utilizadas pelo consumidor final na forma de infuso, decocto ou macerado, obtida a partir da droga vegetal, sem adição de excipientes, notificada conforme o FFFB. Ou seja, esse termo será utilizado para o que antes era denominado na RDC nº 10/2010 de “droga vegetal notificada”. Assim, uma droga vegetal utilizada como produto final numa formulação de fitoterápico, contendo ou não excipientes, a ser registrada como PTF ou MF, não será denominada preparação extemporânea.

Vale ressaltar que os fitoterápicos só podem ser constituídos de matérias-primas ativas vegetais, não sendo considerado fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas, ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas, ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais.

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. O fitofármaco seria uma substância purificada e isolada a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida e atividade farmacológica. É utilizada 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).

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

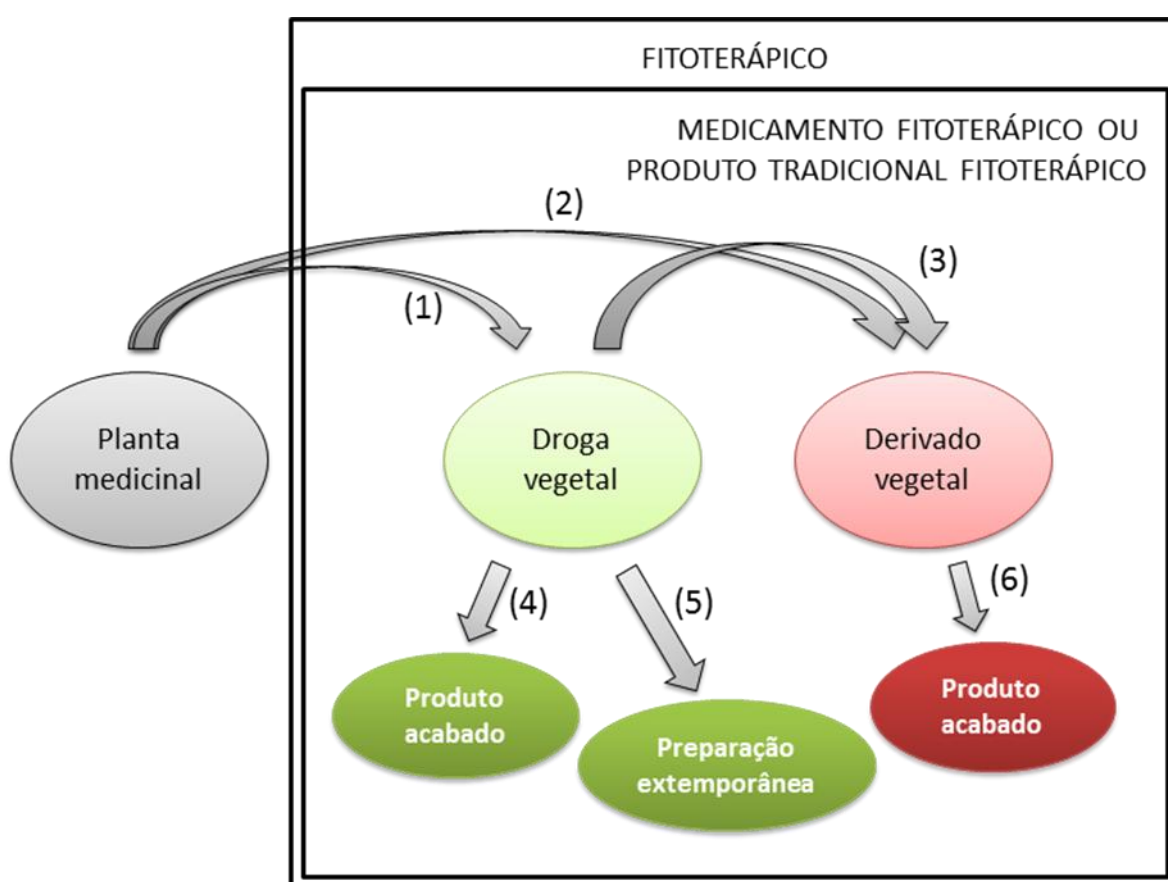
Produtos manipulados possuem regras específicas a serem seguidas: farmácias de manipulação devem seguir as RDC nº 67/2007 (Brasil, 2007) e nº 87/2008 (Brasil, 2008a); e Farmácias Vivas devem seguir a RDC nº 18/2013 (Brasil, 2013c).

Um fitoterápico, seja ele MF ou PTF, pode ter como ativo 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 desta forma, sem processamento adicional, para uso em preparações extemporâneas (5), ou pode ser comercializada em outras formas farmacêuticas, como cápsulas, por exemplo (4).

Quando o derivado é o ativo na formulação (6), pode estar associado, ou não, a excipientes (Figura 1).

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, o qual terá que comprovar a qualidade, a segurança, a eficácia e a racionalidade das espécies em associação conforme descrito nesse Guia.

Este Guia foi elaborado a partir dos guias orientativos em 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 pela Anvisa necessários para o registro e a notificação dos produtos em questão e toda experiência adquirida pela Anvisa no registro de fitoterápicos.

Este Guia se divide nas seguintes partes:

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

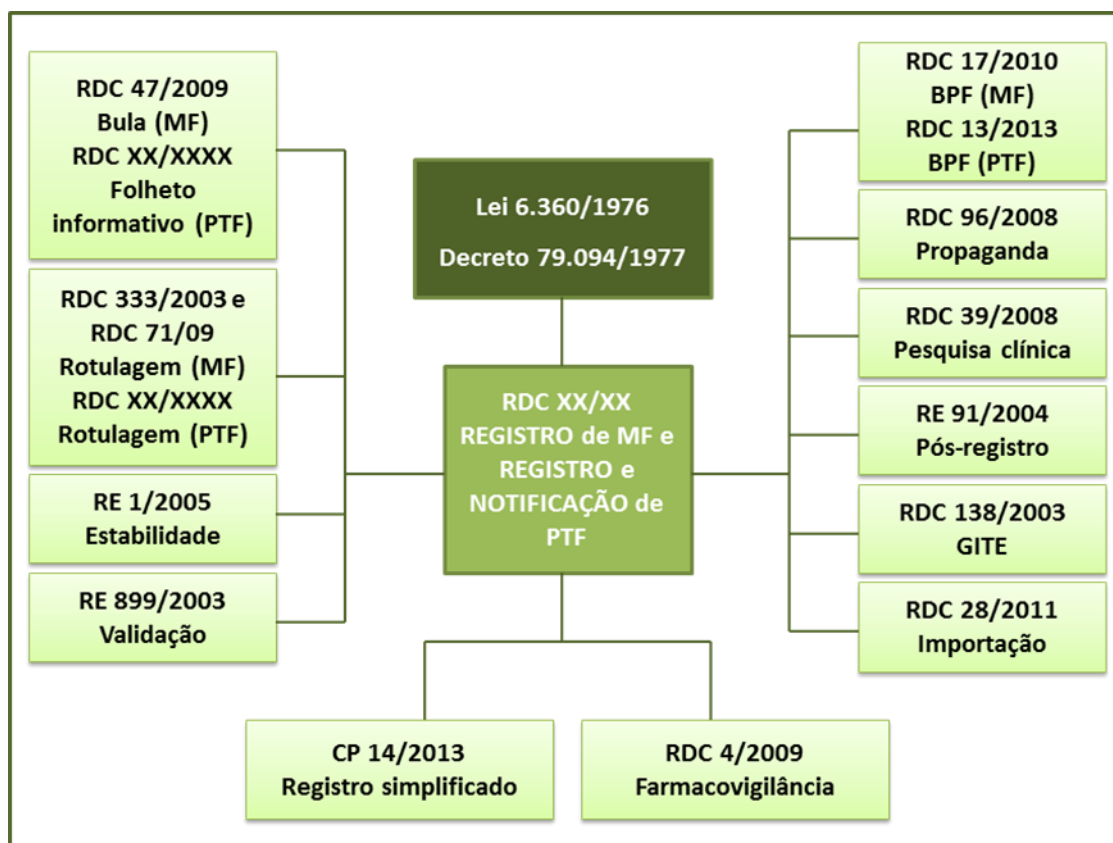
- A segunda parte descreve os requisitos do controle de qualidade aplicados aos fitoterápicos, exigidos tanto para o registro quanto para a notificação;

- 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 tem sua segurança e eficácia avaliada previamente pela Anvisa no momento da inclusão no FFFB.

Na elaboração desse Guia foram detalhadas as normas abrangidas no registro e notificação de fitoterápicos e disponibilizadas na Figura 2 (p. 15).

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, a qual é regulamentada pelo Decreto nº 79.094/1977. Tanto a Lei como o Decreto trazem os requisitos gerais para autorização de funcionamento e certificação de empresas produtoras de medicamentos, como as regras para o seu registro e renovação.

As normas: RDC nº XX/XXXX, RE nº 91/2004, RDC nº 13/2013, e a CP nº 14/2013 são específicas para fitoterápicos, enquanto todas as outras descritas na Figura 2 se aplicam a qualquer medicamento a ser registrado na Anvisa. A RE nº 91/2004 é a norma hoje vigente para pós-registro de medicamentos fitoterápicos. Essa norma já foi rediscutida, inclusive em consulta pública, e será republicada juntamente a RDC nº XX/XXXX.

As RDC nº 17/2010 e nº 13/2013 são de Boas Práticas de Fabricação e Controle, de medicamentos e PTF, respectivamente, sua aplicação será discutida mais a frente nesse Guia.

A RDC nº 25/2011 traz os procedimentos de petição na Anvisa. A RDC nº 39/2008, conforme discutido mais a frente, juntamente às normas do Conselho Nacional de Saúde (CNS),

regulamentam a pesquisa clínica com fins de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos.

A RDC nº 138/2003 traz a lista de indicações terapêuticas tidas como isentas de prescrição médica. Assim, qualquer medicamento que possua indicações terapêuticas descritas na RDC nº 138/2003, deve ser de venda isenta de prescrição médica. Qualquer outra indicação terapêutica não presente nessa norma tornará o medicamento 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 para a indicação terapêutica dada ao medicamento. Para as empresas que se utilizem do registro simplificado de MF, a restrição de venda do medicamento já foi padronizada na RDC nº XX/XXX, devendo essa ser utilizada. Essa orientação aplica-se 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 28/2011 traz as regras para importação de medicamentos e a RDC nº 4/2009 as orientações sobre Farmacovigilância aos detentores de registro de medicamentos.

A RE nº 1/2005 traz todos os requisitos para realização dos estudos de estabilidade; e a RE nº 899/2003 as orientações para validação de metodologias analíticas. Essas normas são descritas a frente nesse Guia.

Conforme discutido em detalhes nesse 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 XX/XXXX.

Os MF e PTF estão isentos de controle de preço. Assim sendo, não devem ser submetidos para apreciação da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

**PARA O ENTENDIMENTO DESSE GUIA DEVEM SER UTILIZADAS
AS NORMAS NELE CITADAS OU SUAS ATUALIZAÇÕES**

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



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

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

Os cidadãos não devem notificar por meio do Notivisa, mas sim, por meio dos formulários de notificação do cidadão disponíveis no link, também no *hotsite* do Notivisa: http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_usu.htm

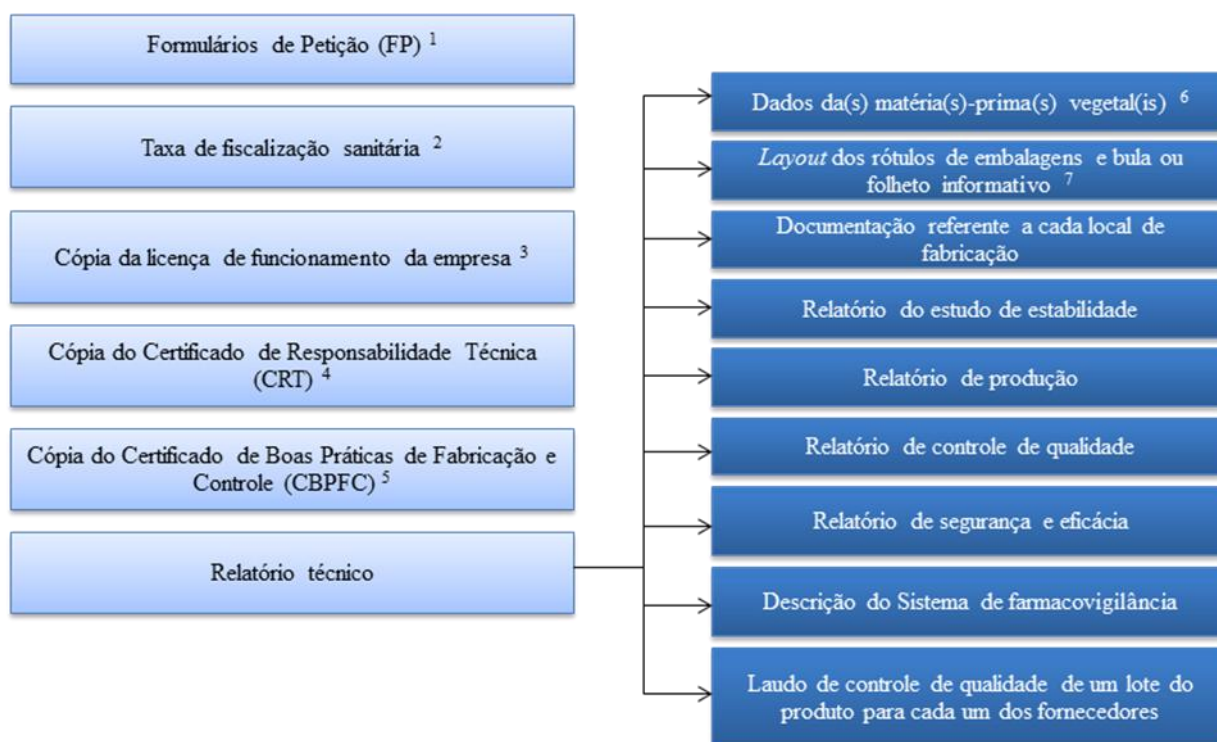


A denúncia alertará a Anvisa que procederá com as ações e procedimentos sanitários necessários.

1 DOCUMENTAÇÃO

Para solicitar um registro de MF e PTF na Anvisa, o solicitante deverá cumprir com todos os requisitos do art. 6º da RDC nº XX/XXXX, referentes à parte documental. Esses requisitos são apresentados na figura abaixo (Figura 3, p. 18). 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”.

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, segue em anexo o modelo (Anexo B e C, p. 108 e 109).

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 Licença de funcionamento atualizada, ou protocolo da solicitação da renovação da referida licença, conforme estabelecido pela Lei nº 6.360/1976 e Decreto nº 79.094/1977.

⁴ CRT atualizado e emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da respectiva área de atuação.

⁵ 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.

⁶ Contendo nomenclatura botânica completa e parte da planta utilizada.

⁷ 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 a uma cópia em mídia eletrônica com as mesmas informações gravadas em formato pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação). A documentação protocolada deve estar organizada de acordo com a ordem disposta na norma, deve ter as páginas sequencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada na folha final e rubricada em todas as folhas pelo responsável técnico da empresa. 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, p.18), conforme o disposto na RDC nº XX/XXXX. A seguir serão detalhados os itens do relatório técnico e como os mesmos devem ser apresentados.

1 - Dados da matéria-prima vegetal: O solicitante do registro deve de informar a(s) Denominação(ões) Comum(ns) Brasileira(s) (DCB) da(s) matéria(s)-prima(s) vegetal(is) utilizada(s) no MF ou PTF, e a(s) parte(s) da espécie vegetal utilizada.

A DCB de espécies vegetais está descrita na RDC nº 64/2012 (Brasil, 2012a) e disponível na página eletrônica da 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, inclusão da mesma, conforme IN nº 5/2012, que dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de DCB (Brasil, 2012c). Essa solicitação deve ser feita antes do pedido de registro.

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

Quadro 3 – Base de dados que podem ser utilizados 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 Ingredients Database – NHPID</i>		X	http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp-id-bdipsn/search-rechercheReq.do
<i>Dr. DUKE's phytochemical and ethnoobotanical databases</i>		X	http://www.ars-grin.gov/duke/plants.html

2 - Layout dos rótulos e bulas ou folheto informativo para o PTF

Para correta apresentação dos *layouts* de rotulagens e bula de MF exigidos no relatório técnico, deve-se consultar as resoluções vigentes publicadas pela Anvisa: 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”. 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; juntamente 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”; e ao Decreto nº 79.094/1977, que “Regulamenta a Lei nº 6.360/1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros”. Essas normas não são específicas para fitoterápicos, mas apresentam itens que versam apenas sobre o assunto e precisam ser seguidas.

Para **PTF**, o **layout de rotulagem e folheto informativo** deve seguir integralmente e exclusivamente o disposto na RDC nº XX/XXXX, além do previsto na Lei nº 6.360/1976 e no Decreto nº 79.094/1977.

A Anvisa padronizou e disponibilizou em seu site, conforme preconizado pela RDC nº 47/2009, bulas padrão de medicamentos fitoterápicos obtidos das seguintes espécies: *Aesculus hippocastanum*, *Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Cimicifuga 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*. Os fabricantes de medicamentos fitoterápicos simples obtidos a partir destas 18 espécies devem adotar integralmente os textos das bulas-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



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, por meio da verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas na validade esperada.

O Anexo E (p. 111-112) contido neste Guia traz os diferentes testes e os tempos nos quais os mesmos 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. A realização de testes de acompanhamento em tais produtos deve ser feita em solo brasileiro;
- 3 - 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 de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação no conteúdo dos marcadores menor ou igual a 5% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.

Porém, devido à complexidade da composição de fitoterápicos, foram adotadas orientações específicas, abaixo discutidas:

- 1 - a avaliação dos produtos de degradação de fitoterápicos não será exigida enquanto não houver metodologia farmacopeica ou documentação técnico-científica específica sobre os importantes produtos de degradação da espécie que se pretende registrar. O surgimento de produtos de degradação deve ser acompanhado pelo fabricante por meio do perfil cromatográfico ao final do estudo de estabilidade;
- 2 - o estudo de fotoestabilidade não será solicitado se o solicitante de registro apresentar justificativa técnica com evidência científica de que o(s) ativo(s) não sofre(m) degradação na presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses, será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação no conteúdo dos marcadores menor ou igual a 5% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações. Caso as variações estejam entre 5,1% e 10% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será de 12 meses.

Ao final do estudo de estabilidade, a variação máxima permitida será de 10% do valor de liberação do lote (Quadro 4, p. 23). Esta variação, somada à variação permitida na liberação do lote, somente será aceita se permanecer dentro da faixa terapêutica segura e eficaz estabelecida em documentação técnico-científica durante todo o período de validade do fitoterápico.

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

Limite de variação permitida da especificação do teor	Quando for marcador ativo	Quando for marcador analítico
Na liberação do lote	$\pm 15\%$	$\pm 20\%$
No estudo de estabilidade	$\pm 10\%$	$\pm 10\%$

Assim, caso a literatura ou os estudos clínicos apresentem comprovação de segurança e eficácia para uma variação menor do que esta permitida 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.

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 argumentos técnicos que justifiquem a necessidade de ampliação desse intervalo. Essa justificativa técnica será avaliada pela COFID, podendo ou não ser aceita.

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. Estes 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 do(s) derivado(s). No caso de qualquer dúvida técnica, poderão ser exigidas informações complementares, inclusive a comparação com o padrão.

5 - Relatório de produção

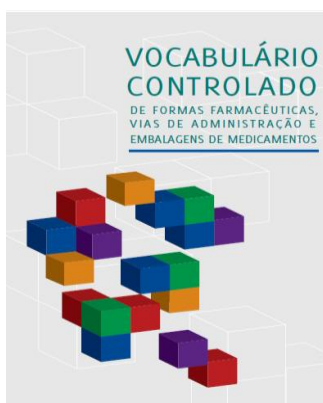
O solicitante deve apresentar um **fluxograma do processo de produção**, contendo todas as etapas realizadas, tais como: operações realizadas; equipamentos utilizados (princípio de funcionamento, capacidade máxima individual); dentre outros. Um adequado desenho do processo de produção deve ser apoiado por um processo de validação bem documentado e preciso, 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.



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 aos usuários e às 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 e disponíveis nos Anexos B e C (p. 107 e 108) desse 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 nesse Guia devem ser seguidas nos registros e notificações.

O FP deve conter ainda a descrição detalhada da fórmula, ativo(s) e excipiente(s).

As espécies listadas como proscritas na RDC nº 39/2012, que “Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344/1998 e dá outras providências.”, não podem fazer parte da formulação de MF e PTF, assim como as espécies listadas no Anexo II da RDC nº XX/XXXX. Quando for solicitado um registro/notificação de um fitoterápico com uma das espécies constantes no Anexo III da RDC nº XX/XXX, o solicitante deve cumprir o disposto nesta Resolução.

As espécies vegetais constantes em listas de ameaça de extinção do Ministério do Meio Ambiente somente podem fazer parte de fitoterápicos se forem cultivadas, não podendo as mesmas serem obtidas por coleta.

Havendo necessidade de importar amostras, deve-se solicitar à Anvisa a devida autorização para a importação, conforme o disposto na RDC nº 28/2011 (Brasil, 2011a).

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

1.1 FLUXO DE AVALIAÇÃO DE PETIÇÃO DE REGISTRO

Os fluxogramas seguintes (p. 27, 28 e 29) ilustram o caminho de análise de uma petição, tornando transparente o trâmite de análise dentro do 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 na Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), de onde será encaminhada para a área técnica, a Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), e analisada. Informações adicionais sobre protocolo podem ser obtidas por meio do link:
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/protocolo/index.html>.

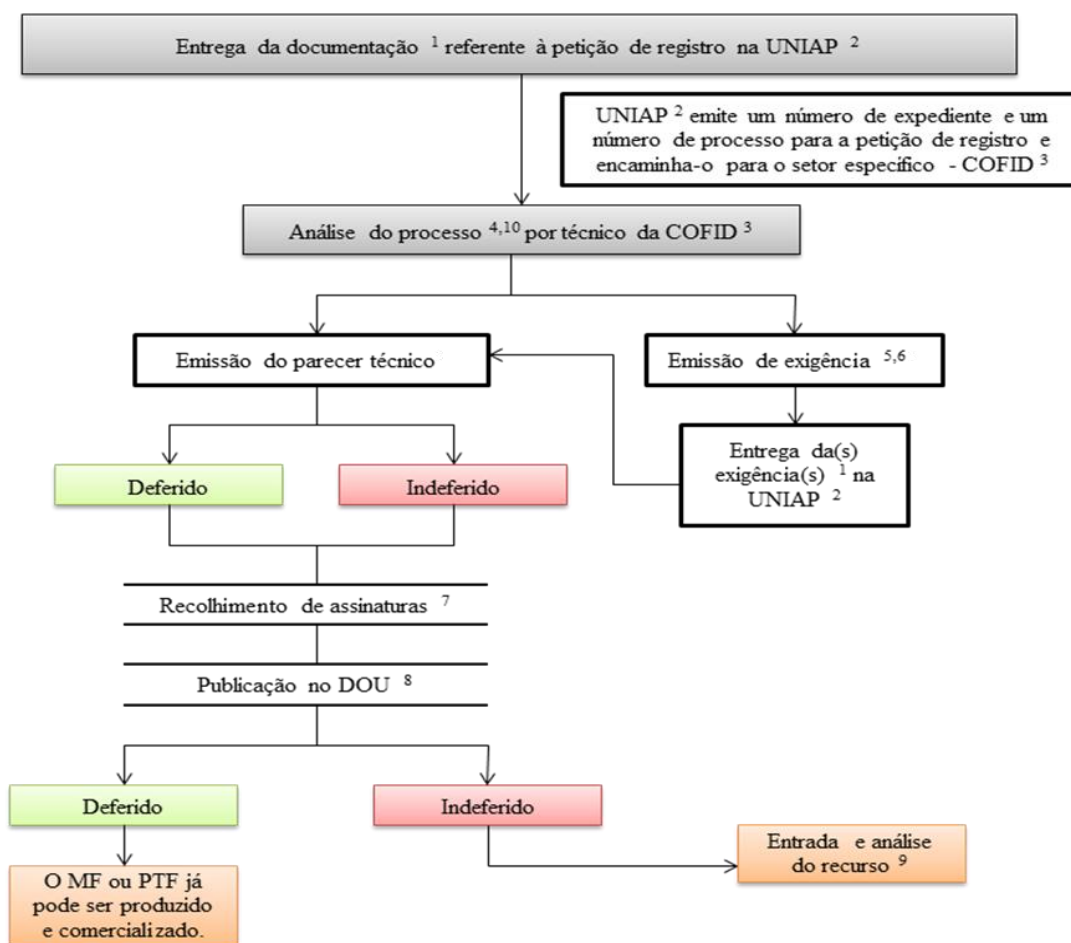
A fila cronológica das petições a serem analisadas está disponível no endereço eletrônico da Anvisa, na área de medicamentos por meio do link: <http://www.anvisa.gov.br/registroMedicamentos/index.asp> . Por meio desta lista a empresa pode acompanhar a ordem cronológica de análise.

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 eletrônica técnica. O prazo para cumprimento da exigência é de 30 dias a partir da data da confirmação de seu recebimento pela empresa. Este prazo pode ser prorrogado por período de 60 dias, e para o caso de exigência técnica relacionada à inspeção sanitária e interdição, o prazo pode ser prorrogado por até 90 dias. Ao final deste prazo, a empresa que ainda não se encontrar apta a cumprir a exigência formulada integralmente, poderá solicitar arquivamento temporário da solicitação.

O arquivamento temporário é o ato formalizado mediante requerimento por meio do qual o interessado solicita o sobrestamento de petição que resultou na abertura de processo, à vista de razões fundamentadas, não podendo ultrapassar o prazo de um ano a contar do seu requerimento. O arquivamento temporário de processo não interrompe, suspende ou prorroga os prazos para efeitos de revalidação de registro, nem cancela as obrigações decorrentes de exigências técnicas efetivadas. Portanto, para as petições de renovação de registro, os prazos somente podem ser prorrogados até a data de vencimento do registro. Ao final deste prazo de um ano, a empresa deve solicitar o desarquivamento da solicitação, o que acarretará no prosseguimento da análise, e apresentar o cumprimento a todos os itens solicitados na exigência. 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 vem a ser o ato produzido pela Anvisa, seja pela conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório, seja pela insuficiência da documentação técnica apresentada (Perfeito, 2012).

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

Fluxograma1 - Processo de análise de petição de registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Via correios ou pessoalmente. Ver documentação na Figura 3, p. 18, que precisa ser protocolizada 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, Dinamizados e Notificados (COFID) subordinada à Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR) que está subordinada à Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa, conforme disposto na RDC nº 354/2006.

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 A empresa tem 30 dias para cumprir a exigência ou, caso verifique que este tempo não será hábil, a mesma poderá solicitar prorrogação de prazo, apresentando justificativa técnica que será avaliada pela COFID, podendo ser aceita ou não.

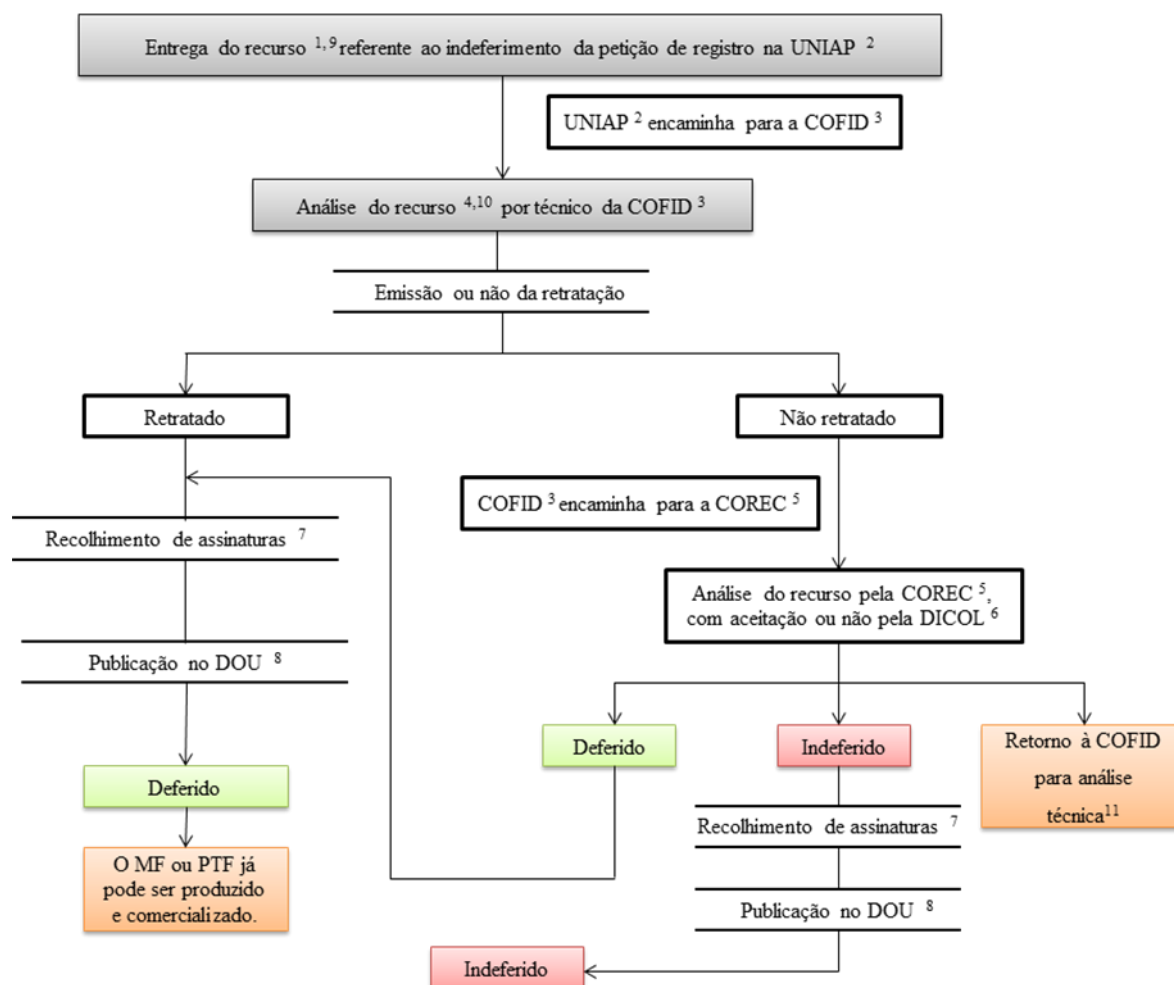
⁷ Quatro assinaturas constam no parecer: técnico do setor (COFID), gerente técnico (GTFAR), gerente geral (GGMED) e diretor responsável.

⁸ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa e, ao mesmo tempo, é encaminhado um ofício com o resultado da análise do produto, apenas nos casos de indeferimentos, ao endereço eletrônico da empresa solicitante.

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

¹⁰ 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, que precisa ser protocolizada 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, Dinamizados e Notificados (COFID), da Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR/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 do setor (COFID), gerente técnico (GTFAR), gerente geral (GGMED) e diretor responsável.

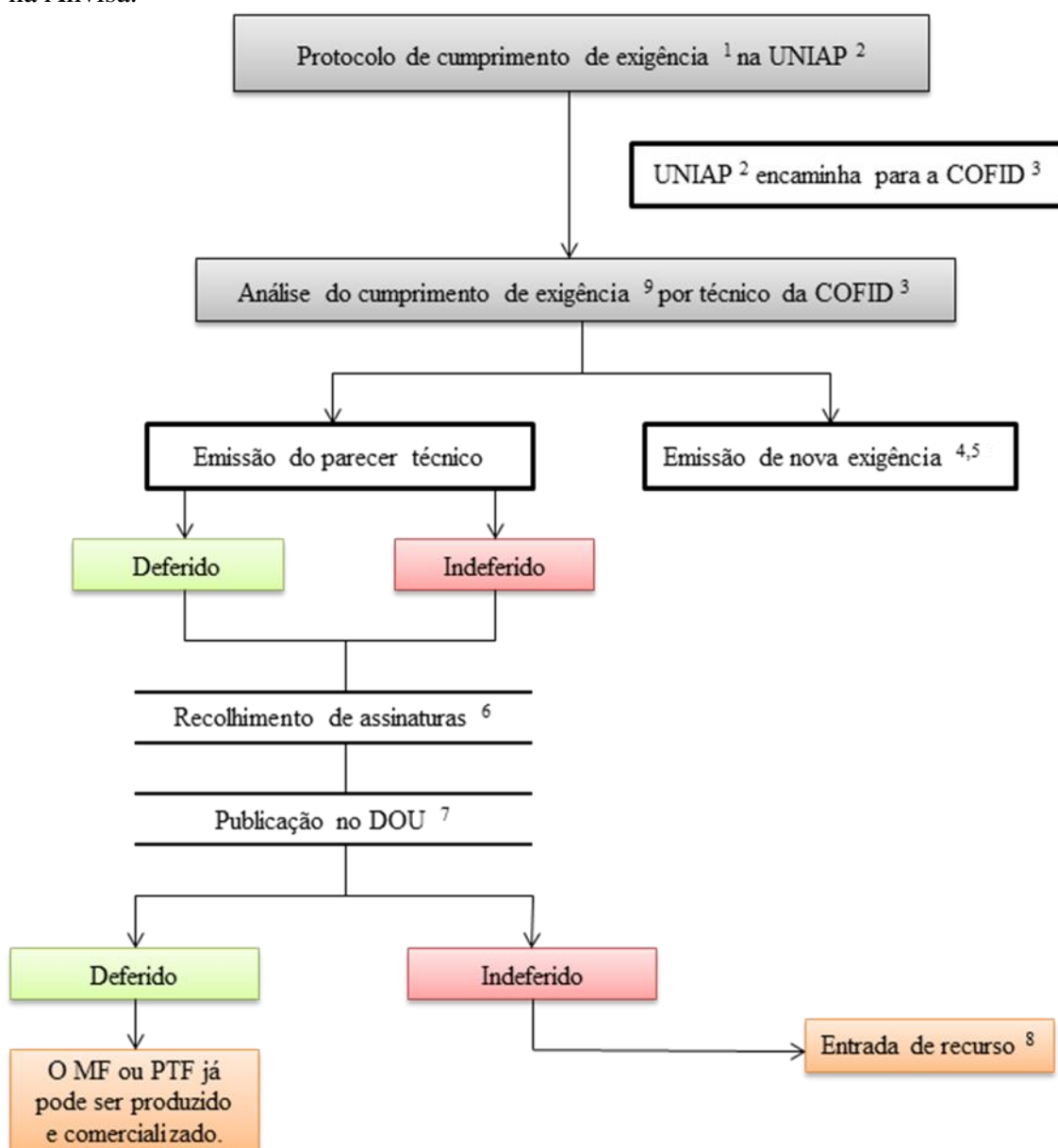
⁸ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa.

⁹ A empresa tem 10 dias úteis 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.

¹¹ Neste caso a DICOL julga como necessária a análise de alguma documentação ou informação não analisada inicialmente.

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, que precisa ser protocolizada 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, Dinamizados e Notificados (COFID), da Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR/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 A empresa tem 30 dias para cumprir a exigência, conforme RDC nº 204/2005. Caso a empresa verifique que este tempo não será hábil, a mesma poderá solicitar prorrogação de prazo, apresentando justificativa técnica, que será avaliada pela COFID, podendo ser aceita ou não.

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

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

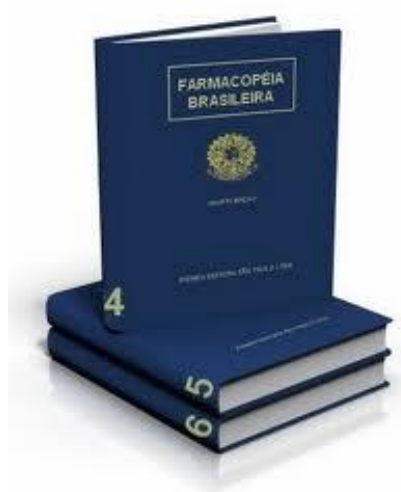
⁸ A empresa tem 10 dias úteis a partir da publicação do indeferimento no DOU para entrar com recurso contra a decisão da Anvisa.

⁹ 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 XX/XXXX, aplicam-se à notificação de PTF o relatório do estudo de estabilidade e de controle de qualidade.

Vale ressaltar que para que uma formulação de um fitoterápico seja notificada, a mesma precisa estar descrita no FFFB 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, a mesma 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 como “isentos de registro”, conforme determinado pela RDC nº 199, publicada em 26 de outubro de 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 EM PTF

A qualidade de um fitoterápico deve ser atingida controlando-se todas as etapas de sua produção, desde as Boas Práticas Agrícolas (BPA), as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) de Insumos e de Fabricação do fitoterápico. As BPA no Brasil são controladas pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), não estando sob a responsabilidade da Anvisa. O controle por parte da Anvisa começa com as BPF dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) de origem vegetal.

Uma exigência primordial para assegurar a qualidade do fitoterápico é o cumprimento das BPF dos IFA de origem vegetal por parte das empresas fabricantes, cujos requisitos estão especificados nas RDC's nº 249/2005 e nº 14/2013 (Brasil, 2005b; 2013b) (Quadro 5, p. 33). Empresas que produzam insumos de origem vegetal para comercialização e fabricantes de medicamentos devem possuir a Autorização de Funcionamento (AFE) emitida pela Anvisa para fabricante de IFA e devem seguir os requisitos de BPF das duas normas acima dispostas.

Uma empresa fabricante de MF pode também produzir os próprios IFA de origem vegetal, porém, para isto, 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 IFA de origem vegetal conforme disposto na RDC nº 57/2009 (Brasil, 2009a), como também, não exige ainda a apresentação do estudo de estabilidade do IFA no momento do registro do fitoterápico, conforme RDC nº 45/2012, porém, este último dado deve estar disponível no momento de uma inspeção em BPFC.

Na produção do fitoterápico é necessário o cumprimento das BPFC por parte das empresas fabricantes. Os requisitos de BPFC estão especificados na RDC nº 17/2010 (Brasil, 2010b) que possui o Título VIII dedicado ao tema BPFC de MF; e 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 CBPFC de medicamentos podem fabricar também PTF embora uma empresa certificada em BPFC de PTF não possa produzir MF (Quadro 5 e 6, p. 33 e 34).

Atualmente a RDC nº 13/2013 só se aplica a empresas fabricantes de drogas vegetais notificadas, as quais podem ser notificadas conforme a RDC nº 10/2010, já que não foi publicada ainda, pela Anvisa, a norma de registro de PTF. Mesmo quando a norma de registro de PTF for publicada, só serão certificadas pela RDC nº 13/2013 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 de medicamentos ou laboratórios habilitados 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://www.anvisa.gov.br/reblas/bio/anali/index.htm>>. 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, que em breve será republicada. Empresas que produzam PTF podem terceirizar com empresas que possuam CBPFC de MF ou de PTF, enquanto que as empresas que produzam MF, só podem terceirizar com empresas certificadas em BPFC de medicamentos.

O art. 10 da RDC nº XX/XXXX 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 todas as matérias-primas vegetais utilizadas e do produto acabado, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos, obrigatório tanto para o registro quanto para a notificação. Os quadros a seguir (Quadro 5 e 6, p. 33 e 34) resumem o disposto no art. 12 e 14 da RDC nº XX/XXXX, 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. 12 da RDC XX/XXXX, 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. 7º, inciso I e art. 12, inciso IV, VI, VII e VIII da RDC XX/XXXX	Testes de pureza e integridade descritos no art. 12, inciso V da RDC XX/XXXX.	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 12 da RDC XX/XXXX, mesmo que o laudo do fornecedor informe alguns dos 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. 12 da RDC XX/XXXX. Se o laudo do fornecedor informar alguns dos itens de pureza e integridade, a empresa não precisa repeti-los, uma vez que constarão do certificado do derivado vegetal	
Compra o derivado para uso na produção do fitoterápico	Deve apresentar laudo da droga vegetal obtido do fornecedor contendo as informações constantes do art. 7º, inciso I e art. 12, inciso IV, VI, VII e VIII da RDC XX/XXXX.		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.

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. 14 da RDC XX/XXXX	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. 7º, inciso I e art. 14, incisos I, II e IV da RDC XX/XXXX.	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 14 da RDC XX, 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 IFA, 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”, disponível em <http://anvisa.gov.br/legis/resol/2002/305_02rdc.htm>, e RDC nº 68/2003 que estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na RDC nº 305/2002, <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/68_03rdc.htm>.

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

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
Esonja (absorvente) de colágeno	Polisorbato
Estearato de cálcio	Primágeno
Estearato de magnésio	Primatona
Estearina	Quimotripsina
Extrato bacteriológico de carne	Ribonuclease 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
Tetrationato, caldo básico	N-Tallow-1,3-propilenodiamina
Tripsina	

Fonte: <<http://www.anvisa.gov.br/vacalouca/produtos.htm>> Acesso em: 15 out. 2012.

As metodologias utilizadas no controle de qualidade devem estar presentes em farmacopeia reconhecidas ou serem validadas. 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.

Atualmente 10 farmacopeias estrangeiras são reconhecidas pela Anvisa: Farmacopeia 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 no 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 todas as metodologias utilizadas 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. 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 899/03. Também deve ser apresentada a descrição detalhadas do preparo de todas as soluções e das metodologias utilizadas.

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, podem influenciar a composição do fitocomplexo qualitativamente e quantitativamente (Gobbo-Neto e Lopes, 2007), e conseqüentemente, interferir na eficácia terapêutica da droga vegetal, derivados ou produto acabado, 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.

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, é adequado informar o substrato utilizado, tipo de adubação, modo de irrigação, luminosidade (se cultivada a pleno sol ou em sombreamento, neste último, caso 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 a seguir.

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</i>	Comitê de matéria-prima vegetal e Farmacopeia	http://www.ahpa.org/portals/0/pdfs/06_1208_AHPA-AHP_GACP.pdf

<i>Raw Materials</i>	Americana	
<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, segue em anexo (Anexo A, p. 107) um modelo de ficha de informações agronômicas que deve ser apresentada para a matéria-prima vegetal no momento do registro ou notificação do MF ou PTF. Vale ressaltar que esses dados são de caráter informativo ao órgão regulador, devendo, sempre que possível, o solicitante do registro ou notificação fornecer a ficha agronômica (Anexo A, p. 107) com o máximo de dados preenchidos.

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 esta tiver sido aplicada, **secagem e conservação**.

A estabilização visa à inativação de enzimas e pode ser realizada de diversas formas, dentre elas, por aquecimento, emprego de solventes, ou irradiação. Para algumas matérias-primas vegetais 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 primordial que seja informado o **grau de cominuição**, ou seja, o estado da divisão da droga adquirida e/ou armazenada (inteira, rasurada, pulverizada ou triturada), essa informação é de grande valia visto que 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 otimamente devem ser discriminatórios para os adulterantes/substituintes que são susceptíveis de ocorrer.

2.3.1 Botânica

A identificação botânica inclui a **análise macroscópica e microscópica** da droga vegetal. A comparação das características da amostra com a descrição em lâminas preparadas no próprio laboratório com material autêntico, ou 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, p. 40).

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 organoléptica, macroscópicos e microscópicos) 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 Química

O perfil cromatográfico e/ou a prospecção fitoquímica, segundo a RDC nº XX/XXXX pode ser 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. Idealmente, o perfil do fitocomplexo será único para a espécie vegetal analisada, o que irá auxiliar a avaliar a consistência da qualidade e da identidade lote-a-lote.

Considerando que algumas técnicas cromatográficas não detectam todo o perfil de constituintes característicos da espécie, pode ser exigido, em complementação a outros métodos de análise, 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 desenvolvimento e interpretação do perfil cromatográfico foram elaboradas a partir dos guias orientativos do órgão regulador da Austrália (TGA, 2011a; 2011b).

A) Desenvolvimento do perfil cromatográfico

As empresas devem primeiramente realizar um rigoroso levantamento na literatura técnico-científica para verificar se as condições dos perfis cromatográficos para a matéria-prima vegetal e produto acabado já se encontram descritas. Em seguida, o solicitante deve avaliar a técnica mais adequada para a utilização, considerando a natureza dos constituintes principais 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) especificação(ões) das manchas obtidas em relação ao padrão de referência. O solicitante deve especificar o número do lote da amostra e proceder a uma corrida paralela, na mesma placa, para o padrão de referência especificado na monografia utilizada, para permitir comparações na análise qualitativa. A mancha do padrão e do analito na amostra devem ter a mesma coloração e 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:

- Objetivas e reproduzíveis;
- Adaptadas às características dos componentes que são alvos das determinações;
- Seletiva o suficiente para separar os componentes que, tanto quanto se sabe, são característicos da espécie vegetal;
- Suficientemente geral para o perfil máximo de componentes possíveis;
- Robusta o suficiente para assegurar que os componentes lábeis ou instáveis sejam identificados, em especial quando a estabilidade de uma substância é preocupante;
- Otimizada 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;
- Comparar e contrastar o tamanho, forma e distribuição dos picos relevantes ou manchas na amostra e em cromatogramas padrão ou de referência;
- Avaliar as diferenças e semelhanças em relação às especificações do perfil cromatográfico para determinar a 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 irá proporcionar 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 irá proporcionar uma indicação da especificidade do método.

O tamanho, forma e distribuição das respostas podem ser utilizadas 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. Isto acontece porque pequenas variações podem ser de importância, especialmente se a variação estiver associada com a presença de uma ou mais substâncias tóxicas.

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, 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 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 da espécie vegetal e na diferenciação de outras espécies.

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 através dos grupos funcionais ou estruturas comuns a várias substâncias (Matos, 1997). Alguns desses testes podem ser visualizados no quadro a seguir (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, na matéria-prima, no produto intermediário 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 todas as drogas vegetais, no entanto, se houver especificações em normas ou monografias específicas, serão estas que deverão ser utilizadas.

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 5ª ed.

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 que os extratos sejam 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 método gravimétrico, azeotrópico e volumétrico, todos descritos na FB 5ª ed.

O método gravimétrico, conhecido também como perda por dessecação, é tecnicamente o mais simples e rápido, não sendo aplicável para plantas que contém substâncias voláteis, nesse caso outra técnica para determinação de água deve ser aplicada. O método azeotrópico (destilação com tolueno) e o método volumétrico (Karl Fischer) requerem equipamentos especiais e compreendem técnicas mais complexas.

O teor máximo de umidade estabelecido nas diferentes farmacopeias varia entre 8 e 14%, com poucas exceções especificadas nas monografias. Na FB 5ª Ed, o teor máximo de água aceitável para drogas vegetais varia entre 6 e 15% nas diferentes monografias. Esses 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 de presença de cinzas que não são de origem fisiológica.

As duas técnicas encontram-se descritas na FB, sendo que as cinzas totais sempre estão presentes nas monografias de plantas, sendo obrigatória a realização desse teste. O teor máximo de cinzas totais aceitáveis para drogas vegetais na FB 5^o ed. situa-se entre 2 e 20% conforme descrito nas monografias. A determinação de cinzas sulfatadas ou insolúveis em ácido (com ácido clorídrico) apenas deve ser realizada quando vier especificada 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^a ed., 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 (Quadro 9, p. 48) (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, agente de desbaste de frutos ou inibidor 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 atendendo 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, calculadas para culturas *in natura* de uso alimentar, portanto não se aplicam para culturas com fins medicinais.

Assim, como não há agrotóxico registrado para uso em cultivos de plantas medicinais, 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, à exemplo do cultivo consorciado (Maia et al., 2010; Ratnadass et al., 2012).

O Quadro 9 (p. 48) 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, 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 destes contaminantes, geralmente, são empregados métodos cromatográficos, especialmente CG e CLAE. Na FB 5ª Ed. 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, esta exigência somente será efetivamente cobrada após a disponibilização destas metodologias pela ANVISA.

A Anvisa dará um prazo de dois anos, ou seja, 730 dias, após a publicação da RDC nº XX/XXXX 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.

2.4.6 Radioatividade

Uma certa exposição da matéria-prima vegetal a radiação ionizante é inevitável devido a existência de várias fontes, incluindo radionuclídeos, que ocorrem naturalmente no solo e na atmosfera. Contaminação perigosa pode ser a consequência de um acidente nuclear, como o desastre de Chernobyl (ocorrido em maio de 1986), no qual após os primeiros meses do acidente, drogas vegetais do leste europeu foram contaminadas. É esse tipo de radiação que deve ser investigada. 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 medicamentos 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 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).

A Anvisa dará um prazo de dois anos, ou seja, 730 dias, após a publicação da RDC nº XX/XXXX para que as empresas se adequem a essas metodologias. Ao término do prazo, a determinação de radioatividade em matérias-primas vegetais 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 introduzidas durante a manipulação.

As técnicas de determinação da carga microbiana estão descritas na FB 5ª Ed., 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 5ª Ed.

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

	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</i> spp.	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>Enterobacteriaceae</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 (FB), quinta edição.

Enquanto não são publicados limites para outras vias de administração de produtos obtidos de matérias-primas vegetais, deve-se utilizar os limites estabelecidos pela FB 5ª Ed. 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, à 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 através 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 *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, (OMS, 2007), compreendendo quatro principais grupos: aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos, todos com efeitos tóxicos (Silveira et al, 2010).

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 produziram não seja detectado (Commission SFSTP et al., 2007).

As aflatoxinas tem 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. Ambos 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 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 micotoxinas deve ser realizada quando 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).

Após dois anos da publicação da RDC nº XX/XXXX, ou seja, 730 dias, a Anvisa exigirá minimamente a obrigatoriedade da determinação de aflatoxinas de toda matéria-prima ativa vegetal utilizada na produção de fitoterápico. No entanto, caso a empresa demonstre, através do histórico de análise de lotes, que aquela espécie vegetal em particular normalmente não se apresenta contaminada com aflatoxinas, análises em todos os lotes serão dispensados, reduzindo-se a periodicidade das análises. Para as demais micotoxinas, só será necessária a sua determinação quando houver relatos da sua presença em documentação técnico-científica, à exemplo da raiz de alcaçuz.

2.4.9 Solventes

Solventes residuais são resíduos de solvente orgânico 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 5ª Ed., 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 a seguir são exigidos no registro e notificação do fitoterápico (Quadro 11).

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	Volume médio	Viscosidade	Solubilidade
Extrato fluido		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 substituir os descritos de acordo com monografia farmacopeica específica

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 exigidos em farmacopeia oficial, de acordo com a forma farmacêutica solicitada, no controle de qualidade para um lote de fitoterápico, incluindo os testes microbiológicos, conforme determinado no Inciso III do Art. 15 da RDC XX/XXXX.

Para facilitar o entendimento desse item, foi elaborada o quadro Quadro 12, p. 55, que apresentada uma lista não exaustiva de testes exigidos para algumas formas farmacêuticas. O ensaio de eficácia do conservante não é geralmente incluso nas especificações de rotina, mas é testado durante o desenvolvimento do produto, quando existe a presença de conservantes.

Caso não seja possível tecnicamente realizar um teste específico descrito na monografia farmacopeica, ou 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, podendo ou não ser aceita.

Quadro 12 – 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 ou dissolução	X	X					X	
Dureza	X							
Determinação de água	X	X						
Friabilidade	X		X					
Superfície específica			X					
Fluidez			X					
pH				X	X		X	X
Viscosidade				X				
Determinação de metanol				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	
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.

^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 ativo na FB 5ª edição, páginas 73-75.

2.7 ANÁLISE QUANTITATIVA

A RDC nº XX/XXXX determina que seja avaliado o conteúdo do(s) marcador(es) tanto nas matérias-primas quanto no produto acabado. Esse teste só não precisa ser realizado para preparações extemporâneas a serem notificadas conforme o FFFB.

As informações contidas no item a seguir, Marcadores (p. 56-58), foram adequadas 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.), presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, utilizado como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e dos fitoterápicos.

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

- marcador ativo: quando o constituinte ou grupo(s) de constituintes possui relação com o efeito terapêutico;
- marcador analítico: quando ainda não foi atribuída a atividade terapêutica do fitocomplexo ao constituinte ou grupo(s) de constituintes.

A seleção de marcador entre ativo e analítico sempre deve ser justificada tecnicamente à Anvisa, conforme determinam os §§ 2º dos Artigos 13 e 15 da RDC XX/XXXX. O fabricante do fitoterápico deve comprovar que o(s) constituinte(s) utilizado(s) como marcador(es) possui(em) ou não relação com o efeito terapêutico, quer seja por testes desenvolvidos pela empresa ou coletados em documentação técnico-científica. Os extratos classificados como padronizados e quantificados conforme Comunidade Europeia serão classificados no Brasil como tendo o marcador relacionado com a atividade terapêutica, considerados ativos, assim, nesses casos, a cópia da Farmacopeia Europeia poderá ser apresentada para justificar tecnicamente a escolha do marcador entre ativo e analítico.

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, p. 57). 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.

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 deste intervalo, sendo essa justificativa avaliada pela COFID, podendo ou não ser aceita.

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 a(s) droga(s) e/ou derivado(s) vegetal(is) no produto acabado, independentemente do fato deste 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.
- 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 da droga vegetal e/ou derivado vegetal 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	Ác. valerênicos (<i>Valeriana officinalis</i>); Echinacosídeos (<i>Echinacea purpurea</i>); Derivados do ácido cafeoilquínico (<i>Cynara scolymus</i>)	20%

Fonte: WAGNER; BLADT, 2009, adaptado.

Conforme está previsto no § 2º do art. 15 da RDC nº XX/XXXX, no caso de MF e PTF em associação, os marcadores, sempre que possível, devem ser específicos para cada espécie vegetal no produto acabado. Quando não for possível selecionar um marcador específico para cada espécie da associação, a análise pode ser realizada em conjunto, uma vez que os mesmos

marcadores podem estar presentes em mais de uma droga ou derivado vegetal. Para isso, os marcadores que caracterizem mais de uma espécie devem ser cuidadosamente selecionados e justificados. A identificação e quantificação de marcador(es) em comum na associação é aceitável, desde que os marcadores tenham sido identificados e quantificados individualmente em cada matéria-prima vegetal antes da mistura. As especificações das drogas/derivados vegetais devem incluir um limite para o marcador em comum. O(s) perfil(s) cromatográfico(s) da associação deve(m) permitir a identificação de todas as espécies vegetais na associação. Algumas vezes pode ser necessária a realização de mais de um perfil cromatográfico, através de métodos diferenciados para demonstrar a presença de todas as matérias-primas ativas no produto acabado.

De acordo com o § 3º do art. 15 da RDC nº XX/XXXX, quando não for possível analisar qualitativa e quantitativamente as espécies vegetais associadas no produto acabado, os fabricantes devem apresentar justificativa apropriada e documentação que comprove que avaliar o produto por meio dos métodos analíticos aplicados usualmente para a identificação e/ou quantificação não é possível. Os resultados obtidos devem ser fornecidos. Além disso, deve-se identificar e quantificar as matérias-primas vegetais durante o controle em processo. Para isso, devem ser apresentados os testes de identificação química e análise quantitativa das matérias-primas vegetais realizados na última etapa de fabricação do produto acabado, quando a identificação e/ou quantificação ainda é possível, assim como, anexar as especificações do produto acabado. Não sendo possível a identificação e/ou quantificação de cada matéria-prima vegetal durante o controle em processo, o fabricante deve identificar e quantificar as matérias-primas vegetais imediatamente antes da entrada delas 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 (p. ex., estudos de estabilidade da(s) matéria(s)-prima(s) vegetal(is)) são fundamentais e deverão reforçar a abordagem proposta para assegurar a qualidade e a composição do produto. Os dados dos lotes com os resultados da quantificação do marcador e perfil cromatográfico correspondentes de todas as matérias-primas ativas utilizadas na elaboração do produto acabado devem ser apresentadas.

Tanto no parágrafo 2º, como no 3º do art. 15 da RDC nº XX/XXXX, a escolha para essa forma de análise quantitativa 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.

2.8 CONTROLE BIOLÓGICO

A RDC nº 14/2010 incorporou, pela primeira vez, a alternativa de substituir a análise quantitativa do(s) marcador(es) 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 do(s) marcador(es) da matéria-prima vegetal 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 a mesma 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 os 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 medicamento 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 a mesma 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), no meio de diversas outras ativas e inativas, estão presentes e em que concentração, 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 XX/XXXX orienta que os métodos analíticos empregados para análise qualitativa e quantitativa da matéria-prima e produto acabado devem ser validados segundo parâmetros preconizados pelo 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, semi-quantitativa 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 da matéria-prima vegetal e produto acabado, a exemplo da CG, CLAE, titulometria ou espectrofotometria UV-VIS.

Os equipamentos, instrumentos e as vidrarias utilizadas 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 devem-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 da matéria-prima vegetal.

Considerando a finalidade do método analítico, devem ser realizados os seguintes testes:

Quadro 14 - Classificação dos testes analíticos, segundo sua finalidade.

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

Fonte: RE nº 899/2003

Para cada categoria será exigido um conjunto de testes, relacionados no quadro a seguir:

Quadro 15 - Ensaio necessários para a validação do método analítico, segundo sua finalidade.

PARÂMETROS		Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
			Quantitativo	Ensaio limite		
Seletividade		Sim	Sim	Sim	*	Sim
Linearidade		Sim	Sim	Não	*	Não
Intervalo		Sim	Sim	*	*	Não
Precisão	Repetibilidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
	Intermediária	**	**	Não	**	Não
Limite de detecção		Não	Não	Sim	*	Não
Limite de quantificação		Não	Sim	Não	*	Não
Exatidão		Sim	Sim	*	*	Não
Robustez		Sim	Sim	Sim	Não	Não

* pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

** se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessária a comprovação da Precisão Intermediária.

Fonte: RE nº 899/2003, adaptado.

• Métodos farmacopeicos x não farmacopeicos

Qualquer metodologia analítica não descrita em farmacopeias e formulários oficiais reconhecidos pela Anvisa deverá ser validada segundo todos os parâmetros preconizados pela RE nº 899/2003. Para metodologias analíticas descritas 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 deve-se apresentar justificativa técnica que comprove que a realização de um ou todos estes testes não seja necessária. Essa justificativa será avaliada pela Anvisa, podendo ser aceita ou não.

• Revalidações

As metodologias analíticas devem ser revalidadas no 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 esta 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 podem ser utilizados para avaliação deste parâmetro:

- a) **Análise qualitativa (teste de identificação):** demonstrar a capacidade de seleção do método entre substâncias com estruturas relacionadas que podem estar presentes. Isto 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 absorbância 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, deve-se comparar o perfil espectral observado nos padrões de referência e nos picos correspondentes a estes analitos presentes na amostra. Esta comparação pode ser feita por sobreposição dos perfis ou pela avaliação da semelhança, via biblioteca espectral. Vale ressaltar que este teste considera a comparação apenas em um ponto único. Para complementar esta 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: Para este teste, 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 teste F (Fischer-Snedecor) e distribuição t de Student para avaliar os desvios e a média entre as amostras não adicionadas de padrão e as amostras fortificadas. Devem-se considerar os valores críticos com 95% de confiança (Brasil, 2011c).
- h) Comparação de curvas de padrão e amostra adicionada de padrão: para este teste, compara-se uma curva com a Substância Química de Referência (SQR) a uma 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. Este 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 espectrofotométrico. Para este propósito, as amostras utilizadas nos ensaios de condições extremas são estudadas cuidadosamente para provar que nenhum produto de degradação conhecido ou desconhecido possa perturbar o sinal do analito. A análise de pureza de pico das amostras estressadas deve ser realizada para confirmar a ausência de produto de degradação de tempo de retenção semelhante ao marcador.

A obrigatoriedade de apresentação dos testes acima descritos irá depender da técnica utilizada.

- **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 estar próximos 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 que os resíduos da regressão linear estão aleatoriamente distribuídos. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser $= 0,98$.

- **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. Esta 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 metodologia em farmacopeias. Estes 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 a metodologia empregada, 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), este 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. Este intervalo deve ser selecionado a fim de abranger todo o intervalo de aplicação do método.

A avaliação da exatidão também pode ser realizada pela comparação dos resultados obtidos com aqueles resultantes de uma segunda metodologia bem caracterizada, 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 conforme quadro a seguir.

Quadro 16 - Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico.

Preparo das Amostras	· Estabilidade das soluções analíticas · Tempo de extração
Espectrofotometria	· Variação do pH da solução · Temperatura · Diferentes fabricantes de solventes
Cromatografia Líquida	· Variação do pH da fase móvel · Variação na composição da fase móvel · Diferentes lotes ou fabricantes de colunas · Temperatura · Fluxo da fase móvel
Cromatografia Gasosa	· Diferentes lotes ou fabricantes de colunas · Temperatura · Velocidade do gás de arraste

Fonte: RE nº 899/2003.

A causa mais frequente de indeferimento entre as renovações de registro de medicamentos fitoterápicos é a ocorrência de problemas com a validação de metodologias analíticas, 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. Ocorre ainda muitos problemas com o emprego do padrão de referência para controle de qualidade da matéria-prima ativa e 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 melhor resultados a Anvisa.

3 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A Segurança e a Eficácia (SE) dos MF devem ser comprovadas por meio de ensaios clínicos, os quais, 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 clínicos devem ser realizados conforme determinado na legislação sanitária. Caso os mesmos já tenham sido previamente realizados e estejam disponíveis na literatura técnico-científica, para a droga ou derivado que se pretende registrar, não é necessário repeti-los, nesse caso, devem ser apresentados os estudos científicos com a droga ou derivado vegetal que se pretende registrar, para a indicação proposta no registro.

As cópias das documentações técnico-científicas devem vir acompanhadas do sumário que consta neste guia (Anexo D, p. 110), 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 das documentações apresentadas no relatório de segurança e eficácia a fim de agilizar a análise técnica.

O solicitante de registro deve lembrar-se de enviar todos os documentos em língua portuguesa juntamente à cópia do documento original.

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 pretendida para a droga ou derivado específico que se pretende registrar, o mesmo pode apresentá-los a COFID para análise, não precisando repetir testes previamente realizados e disponíveis na literatura técnico-científica. Quando os testes para a droga ou derivado específico que se pretende registrar não estão disponíveis, a empresa deve realizá-los conforme determina a legislação sanitária.

Para a realização dos estudos não clínicos, os estudos biomédicos que não envolvem sujeitos humanos, deve-se seguir, no que for aplicável para medicamentos fitoterápicos, o disposto no “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos”, <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e0f1d9004e6248049d5fddd762e8a5ec/Guia+de+E>

[studios+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+-+vers%C3%A3o+2.pdf?MOD=AJPERES>](#). 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, são recomendados.

Segundo o documento das Américas sobre Boas Práticas Clínicas (BPC), http://anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf, o 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 do(s) produto(s) sob investigação e/ou identificar qualquer reação adversa ao(s) produto(s) sob investigação e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do(s) produto(s) 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”, <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapicos.pdf>, publicado pela OMS/MS, em 2008, e as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), estabelecidas por meio da Resolução nº 196/1996 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, assim como obter a anuência pela Anvisa da proposta de protocolo de estudo clínico, por meio da emissão do comunicado especial (CE). Somente após a anuência pela Anvisa, o estudo pode ser iniciado.

Estudos clínicos realizados no Brasil para o registro de medicamentos, conforme regulamentações da Anvisa RDC nº 219/2004 e RDC 39/2008, devem ser aprovados pela agência antes de sua realização. Portanto, estudos clínicos realizados no Brasil após 2004 somente serão aceitos para o registro de MF se tiverem o Comunicado Especial (CE). Apenas pesquisas meramente acadêmicas, as quais não serão utilizadas posteriormente para registro de produtos, é que não precisam da emissão do CE antes de serem inicializadas.

A avaliação do protocolo de pesquisa clínica é feita na Anvisa pela Coordenação de Pesquisas, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos (COPEM) 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 dados completos de segurança e eficácia da associação, não clínicos e clínicos, já existam publicados em documentação técnico-científica, os mesmos podem ser apresentados no momento do registro. Caso não, a empresa deve realizar estudos com a associação seguindo a legislação sanitária detalhada nesse Guia.

3.2 REGISTRO SIMPLIFICADO

O registro simplificado de MF pode se dar 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 derivado vegetal com mesma indicação terapêutica descrita na lista de registro simplificado de medicamento fitoterápico brasileira, o solicitante deverá seguir a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado nacional.

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.

As monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia são elaboradas pelo *Herbal Medicinal Products Committee* (HMPC) da *European Medicines Agency* (EMA)

(<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 nas mesmas, devendo as empresas atualizarem seus registros integralmente conforme as 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 17.

Quadro 17 – Lista de monografias vegetais de uso bem estabelecido do EMA.

Espécie vegetal	Ano da última publicação
<i>Aesculus hippocastanum</i>	2009
<i>Aloe barbadensis</i> e outras espécies de <i>Aloe</i> , principalmente <i>A. ferox</i> e seus híbridos	2006
<i>Cassia senna</i> e <i>C. angustifolia</i> (= <i>Senna alexandrina</i>)	2006
<i>Cimicifuga racemosa</i>	2011
<i>Echinacea purpurea</i>	2008
<i>Hedera helix</i>	2011
<i>Hypericum perforatum</i>	2009
<i>Linum usitatissimum</i>	2006
<i>Mentha x piperita</i>	2007
<i>Plantago afra</i> (= <i>P. psyllium</i>) ou <i>P. indica</i>	2006
<i>Plantago ovata</i> (= <i>P. ispaghula</i>)	2006
<i>Rhamnus frangula</i>	2006
<i>Rhamnus purshianus</i> (= <i>Frangula purshiana</i>)	2007
<i>Rheum palmatum</i> ou <i>R. officinale</i> , seus híbridos ou a mistura	2007
<i>Salix</i> sp. (incluindo <i>S. purpurea</i> , <i>S. daphnoides</i> , <i>S. fragilis</i>)	2009
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz) e <i>Humus lupulus</i> (flor)	2011
<i>Valeriana officinalis</i>	2006
<i>Vitex agnus-castus</i>	2011
<i>Vitis vinifera</i>	2011
<i>Zingiber officinale</i>	2012

*Busca realizada em janeiro de 2013.

Ao considerar como de registro simplificado as monografias estabelecidas pelo EMA, a Anvisa reconhece o conhecimento que já foi estabelecido 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 registrado simplificado com base na “Lista de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos” 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.

4 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

4.1 COMPROVAÇÃO DA TRADICIONALIDADE DE USO

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 ativo, parte da planta utilizada, indicações de uso, concentração da preparação, posologia, possíveis reações adversas, efeitos colaterais 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.

O art. 22 da RDC nº XX/XXXX prevê os critérios a serem seguidos para que um produto possa ser registrado por tradicionalidade: I - alegação para alívio sintomático de doenças e condições de baixa gravidade; II - alegação exclusivamente para uso oral ou externo; III - alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas; IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas pelo uso tradicional; V - ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros; VI - ausência de matéria-prima vegetal de risco tóxico conhecido; e VII - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 anos.

A seguir (p. 71-83) são apresentadas informações sobre os itens supracitados, incluindo exemplos de termos/frases que podem ou não ser utilizadas nos PTF. As informações abaixo basearam-se 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) e no Consolidado de normas da COFID (Brasil, 2013d) e na experiência acumulada pelo corpo técnico da Anvisa.

I - alegação para alívio sintomático de doenças e condições de baixa gravidade:

Os PTF só podem conter alegações de uso para alívio sintomático de doenças e condições de baixa gravidade, isto é, que são de evolução benigna ou auto-limitante, e que podem ser tratadas sem a supervisão do acompanhamento médico. 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.

Exemplos de termos/frases que podem ser utilizadas 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 uso 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 utilizadas nos PTF:

- Irregularidades menstruais, desordem do fluxo menstrual e dismenorreia.
- 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.

II – alegação para uso interno ou externo:

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.

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

Afirmações relacionadas aos parâmetros clínicos que não podem ser diagnosticadas dentro do paradigma de cura tradicional ou que só podem ser avaliadas por exames laboratoriais ou por profissionais de saúde não podem ser utilizadas.

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

...utilizado como um adjuvante para hiperlipidemia e para intolerância à glicose.
 ... mantém um nível de pressão arterial saudável.
 ...tem ação antioxidante.
 ...mantém saudável 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 em PTF.

Exemplos de termos/frases que não podem ser utilizadas:

...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 pelo uso tradicional:

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

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

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

- A utilização de espécies vegetais diferentes, por exemplo, o uso tradicional refere a espécie *Panax ginseng* e a empresa pretende registrar a *Panax notoginseng*;
- O uso tradicional é 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 uso tradicional:

- As matérias-primas são categoricamente diferentes (o uso tradicional emprega o óleo essencial da parte aérea, enquanto que 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 proposta. Alguns exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes para a comprovação do uso tradicional:

- A evidência fornecida para a matéria-prima vegetal é baseada no uso oral, mas o produto é usado topicamente;
- A evidência fornecida para a matéria-prima vegetal é indicada como expectorante, mas o produto tem a indicação para febre.

d) modo de preparo:

Exemplos de informações que constam na solicitação do registro e que não são comparáveis ou suficientes com as evidências relatadas pelo uso tradicional:

- 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 a descrita na literatura técnico-científica. Já se o PTF for composto por um derivado vegetal, sua concentração e a relação droga-derivado deve estar embasada na literatura técnico-científica. Exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes com as evidências relatadas pelo uso tradicional:

Extrato padronizado X material vegetal não padronizado;

f) posologia:

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

Exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes com as evidências relatadas pelo uso tradicional:

- A evidência não especifica uma dose para a matéria-prima vegetal; ou não foi solicitada combinação racional.

- No caso de associações, as matérias-primas vegetais do produto estão em doses sub-terapêuticas ou não foi apresentada justificativa racional para o produto;

Segundo o art. 25 da RDC nº XX/XXXX a posologia a ser solicitada para o PTF deve ser baseada em extensa revisão, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre as documentações técnico-científicas dispostas no Anexo IV 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 a baixo.

Quadro 18 – Medidas de referências adotadas para fins de padronização.

Medida de referência	Equivalente à
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 grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros:

Para cumprimento desse item, podem ser apresentados dados de documentação técnico-científica a respeito da prospecção fitoquímica e 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 os riscos por essa informação.

VI - ausência de matéria-prima vegetal de risco tóxico conhecido:

As intoxicações provocadas por plantas devem-se, frequentemente, a presença de grupos de substâncias, como, por exemplo, alcaloides, glicosídeos cardioativos e cianogênicos. Diversas documentações técnico-científicas possuem registro de espécies vegetais que podem causar graves acidentes tóxicos em humanos. Com base nessas informações, foi elaborado o Anexo II da RDC nº XX/XXXX, o qual reúne plantas de risco tóxico conhecido ao usuário, e que, por esse motivo, não podem fazer parte da formulação dos fitoterápicos. 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 II da RDC nº XX/XXXX, apenas a utilização dessa parte da planta é proibida em fitoterápicos, 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, toda as partes das espécie são proibidas para utilização em MF ou PTF.

VII - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 anos:

A segurança de um PTF pode ser comprovada de várias maneiras, e o histórico de uso é uma delas. A documentação deve comprovar que a droga ou o derivado tem uso medicinal contínuo por um período mínimo de 30 anos e não apenas em um determinado ano. A utilização durante os 30 anos pode ter ocorrido no Brasil ou em qualquer lugar do mundo.

A indicação de uso tradicional do ativo precisa ser a mesma solicitada no registro. Outras informações, como dosagem, duração de uso, origem da matéria-prima e modo de preparo empregadas no uso tradicional 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 documentações que podem ser utilizadas para comprovar o período de uso incluem:

- Comprovação de uso contínuo do produto medicinal ou do ativo em um contexto de uma determinada crença cultural ou comunidade tradicional. 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, p. 79);
- 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 daquele ano. 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 daquele ano;
- Documentos de agências regulatórias 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 à base de uma lista nacional (*traditional herbal drug on a national list*), dentre outros, e todos eles 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 e não apenas uso veterinário;
- Estudos de pós-comercialização, relatórios de farmacovigilância nacionais ou de outros países, folhetos 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;
- Folhetos publicitários;
- Levantamento etnofarmacológico (ver item 4.1.1, p. 79).

O solicitante deve apresentar restrições de uso, contraindicações e reações adversas encontradas em documentações técnico-científicas, pois são uma fonte primária de informação de segurança. 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 através da limitação da dose e/ou duração de uso, adicionando-se restrições de uso, por exemplo mulheres grávidas e em lactação. Para isso a empresa solicitante do registro deve fazer uma ampla revisão de literatura listada no Anexo IV desde Regulamento, além de outras disponíveis, e incluir todas as possíveis contraindicações, reações adversas, efeitos colaterais e interações relatadas na embalagem e no folheto informativo.

A tradicionalidade de uso deverá ser comprovada para o(s) ativo(s) na formulação, podendo haver alterações de excipientes, desde que se comprove que essa alteração não promoveu mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto. O ativo deve ter a mesma indicação de uso, composição, posologia e mesma via de administração do produto que pretende registrar.

Caso a empresa decida modificar a alegação de uso, ou incluir outra(s) alegação(ões) a um produto anteriormente registrado, deverá comprovar esta informação por meio de comprovação de tradicionalidade de uso, conforme disposto nos art. 21 a 28 da RDC nº XX/XXXX.

Nos artigos 24 e 25 da RDC nº XX/XXXX é abordado o número necessário de documentações técnico-científicas, listadas no Anexo IV da norma, a serem apresentadas para a comprovação das informações de uso do PTF. Devem ser apresentadas, no mínimo, três referências diferentes, uma não citando a outra como fonte primária, todas contendo 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.

Para comprovar as informações relativas a modo de preparo, concentração da droga vegetal ou relação droga/derivado vegetal (quando se tratar de derivado) e posologia, devem ser apresentadas, no mínimo, uma referência, 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 nas documentações técnico-científicas dispostas no Anexo IV da RDC nº XX/XXXX, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre as referências encontradas.

Toda documentação técnico-científica utilizada na comprovação da tradicionalidade de uso deve ser apresentada na petição de registro através da cópia do documento original, acompanhada de tradução e do sumário que consta neste guia (Anexo D, p. 110), 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 das documentações apresentadas no relatório de segurança e eficácia.

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

Quando as documentações técnico-científicas citadas no Anexo IV forem atualizadas, a edição mais atual da mesma será a aceita.

Vale ressaltar que todas as documentações técnico-científicas utilizadas devem obrigatoriamente relatar a nomenclatura botânica da espécie vegetal, e não apenas o seu nome popular.

A RDC nº XX/XXXX ainda contém uma lista de especificações a serem cumpridas caso o PTF seja obtido de uma das plantas mencionadas pelo Anexo III da norma. 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 devem ser inseridas no Anexo II ou III da RDC nº XX/XXXX por meio do formulário da CP nº XX/XXXX.

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 seguintes 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 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 em herbário na categoria de fiel depositário a partir do qual é produzido o PTF que se pretende solicitar registro;
- análise racional/justificativa para o uso da opinião especializada (p. ex. necessidade de complementar informações não disponíveis na literatura 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.

B) Levantamento etnofarmacológico

Um bom estudo etnofarmacológico deve ser realizado por profissional ou equipe preparada, com material vegetal (exsicata) identificado e depositado em Herbário de referência.

É importante informar:

- a época da colheita;
- condições de cultivo da espécie vegetal que servirá de ativo para o fitoterápico;
- fase vegetativa;
- parte e quantidade usada da espécie vegetal;
- modo de preparo;
- via de administração
- justificativa da posologia recomendada.

O estudo deve realizar um levantamento primário das informações de uso tradicional do ativo, e não apenas serem utilizadas informações copiadas de outros livros, devendo ser discutidas e relacionadas com usos já documentados por outros grupos de pesquisadores.

Para fazer uso de uma informação tradicional para comprovar a segurança e efetividade de um PTF, é necessário que informações de dosagem, via de administração recomendada e modo de preparo sejam semelhantes àquela tradicionalmente utilizada. Os estudos etnofarmacológicos estão lastreados no uso da planta medicinal, principalmente na forma de infusos e decoctos, devendo as empresas seguir a forma mais correspondente possível a de uso tradicional na solicitação de registro do PTF, pois o perfil químico do PTF poderá ser bastante diferente do perfil utilizado no uso tradicional, dependendo da forma e tipo de extrato utilizado para obtenção do derivado a ser registrado. Caso seja necessária alguma alteração no extrato, deve ser apresentada uma correlação, química ou farmacológica, do perfil do produto obtido pelo uso tradicional e do extrato que se quer registrar.



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 de tradicionalidade da associação, 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 tradicionalidade;
- A função de cada matéria-prima vegetal 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 matéria-prima vegetal e a proposta de intervalo de dose;
- O efeito aditivo ou sinérgico da alegação terapêutica 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 ativas 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;

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

- As associações podem não ser consideradas racionais se a duração de ação das espécies vegetais 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 possuem um intervalo crítico de sua concentração ou uma janela terapêutica estreita são indesejadas para serem incluídos 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 seja apropriada para o uso pretendido.

Quando houver questionamentos se um PTF em associação resulta num 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. 28 da RDC nº XX/XXXX trata dos casos de PTF em que não há dados de tradicionalidade 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, nos quais seus respectivos usos baseados nas evidências submetidas são as seguintes:

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

→Y é usado tradicionalmente 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 tradicionalmente 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 dentro da tradição de uso pelas suas propriedades sedativas e a combinação é passível para as recomendações de uso “Tradicionalmente 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. febre). Nesse caso, deve ser um pré-requisito que esses sintomas ocorram regularmente simultaneamente em intensidade clínica e por um período de tempo relevante. Não será aceitável considerar cada sintoma individual como uma indicação para a associação, uma vez que também pode ocorrer em outras doenças e para o tratamento deste único sintoma, as outras substâncias podem ser irrelevantes.

A tabela abaixo traz uma lista de verificação para que a empresa solicitante do registro do PTF em associação avalie se todas as suas documentações técnico-científicas reunidas na petição do registro encontram-se em conformidade para cada uma das matérias-primas vegetais. Não é necessária a submissão dessa lista para a Anvisa, o intuito dela é auxiliar o solicitante do registro na verificação das evidências submetidas para a comprovação da tradicionalidade de uso do PTF.

Quadro 19 – Lista de verificação das documentações técnico-científicas submetidas para a comprovação da tradicionalidade de uso do PTF em associação.

Critérios	Matéria-prima vegetal			
	1*	2*	3*	4*
Evidências suficientes têm sido apresentadas para comprovar o uso tradicional de CADA matéria-prima vegetal do produto.				
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 os critérios: 1. Alegação para o alívio sintomático de uma doença ou condição de baixa gravidade 2. Uma via de administração que seja de uso interno ou externo 3. Alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas	(a)	(b)	(c)	
As evidências incluem informação completa sobre a dose usada tradicionalmente 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, através 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.

As monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia são elaboradas pelo *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) da EMA, disponíveis por meio do 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 e efeitos indesejáveis. São cerca de 110 monografias com comprovação de uso tradicional, conforme apresentado no quadro a baixo (Quadro 20, p. 85-86).

Quadro 20 (continua) – Lista de monografias de fitoterápicos de uso tradicional do EMA.

Espécie vegetal	Última publicação
<i>Achillea millefolium</i>	2011
<i>Aesculus hippocastanum</i>	2012
<i>Aesculus hippocastanum</i>	2009
<i>Agropyron repens</i>	2012
<i>Althaea officinalis</i>	2009
<i>Arctium lappa</i>	2011
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	2012
<i>Artemisia absinthium</i>	2009
<i>Avena sativa</i>	2008
<i>Betula pendula</i> e/ou <i>B. pubescens</i> , seus híbridos	2007
<i>Calendula officinalis</i>	2008
<i>Capsella bursa-pastoris</i>	2011
<i>Centarium erytharaea</i> , <i>C. majus</i> e <i>C. suffruticosum</i>	2009
<i>Chamaemelum nobile</i> (sin. <i>Anthemis nobilis</i>)	2012
<i>Chicorium intybus</i>	CP
<i>Cinnamomum verum</i>	2011
<i>Cynara scolymus</i>	2011
<i>Cola nitida</i> e suas variedades e <i>C. acuminata</i>	2012
<i>Commiphora molmol</i>	2011
<i>Curcubita pepo</i>	CP
<i>Curcuma longa</i>	2010
<i>Echinacea angustifolia</i>	2012
<i>Echinacea pallida</i>	2009
<i>Echinacea purpurea</i>	2011
<i>Echinacea purpurea</i>	2008
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	2008
<i>Equisetum arvense</i>	2008
<i>Eucalyptus globulus</i>	CP
<i>Filipendula ulmaria</i>	2011
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	2007
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i>	2007
<i>Fraxinus excelsior</i> ou <i>F. agustifolia</i> , ou seus híbridos ou suas misturas	2012
<i>Fumaria officinalis</i>	2011
<i>Gentiana lutea</i>	2010
<i>Glycyrrhiza glabra</i> e/ou <i>G. inflata</i> e/ou <i>G. uralensis</i>	2012
<i>Grindelia robusta</i> , <i>G. squarrosa</i> , <i>G. humilis</i> , <i>G. camporum</i> ou a mistura delas	CP
<i>Hamamelis virginiana</i>	2011
<i>Hamamelis virginiana</i>	2010
<i>Harpagophytum procumbens</i> e/ou <i>H. zeyheri</i>	2008
<i>Hedera helix</i>	2011
<i>Hypericum perforatum</i>	2009
<i>Humulus lupulus</i>	2008
<i>Ilex paraguariensis</i>	2011
<i>Juniperus communis</i>	2011
<i>Lavandula angustifolia</i>	2012
<i>Leonorus cardiaca</i>	2010
<i>Levisticum officinale</i>	CP
<i>Linum usitatissimum</i>	2006
<i>Melilotus officinalis</i>	2008
<i>Melissa officinalis</i>	2007
<i>Mentha x piperita</i>	2007
<i>Oenothera biennis</i> , <i>O. lamarckiana</i>	2012

<i>Olea europaea</i>	2012
<i>Orthosiphon stamineus</i>	2011
<i>Passiflora incarnata</i>	2007
<i>Paullinia cupana</i>	CP
<i>Pelargonium sidoides</i> e/ou <i>P. reniforme</i>	CP
<i>Peumus boldus</i>	2009
<i>Pimpinella anisum</i>	2007
<i>Plantago lanceolata</i>	2012
<i>Polypodium vulgare</i>	2008
<i>Potentilla erecta</i>	2011
<i>Primula veris</i> e/ou <i>P. elatior</i>	2007
<i>Quercus robur</i> , <i>Q. petraea</i> e <i>Q. pubescens</i>	2011
<i>Ribes nigrum</i>	2010
<i>Rosmarinus officinalis</i>	2011
<i>Rhodiola rosea</i>	2012
<i>Rucus aculeatus</i>	2008
<i>Salix</i> sp. (incluindo <i>S. purpurea</i> , <i>S. daphnoides</i> , <i>S. fragilis</i>)	2009
<i>Salvia officinalis</i>	2010
<i>Sambucus nigra</i>	2008
<i>Solidago virgaurea</i>	2008
<i>Symphytum officinale</i>	CP
<i>Syzygium aromaticum</i>	2011
<i>Solanum dulcamara</i>	CP
<i>Tanacetum parthenium</i>	2011
<i>Taraxacum officinale</i>	2011
<i>Thymus vulgaris</i> , <i>T. zygis</i>	2010
<i>Thymus vulgaris</i> ou <i>T. zygis</i> ou a mistura das espécies	2007
<i>Tilia cordata</i> , <i>T. platyphyllos</i> , <i>T. x vulgaris</i> ou suas misturas	2012
<i>Trigonella foenumgraecum</i>	2011
<i>Urtica dioica</i> ; <i>U. urens</i>	2012
<i>Urtica dioica</i> ; <i>U. urens</i> ou a mistura	2011
<i>Urtica dioica</i> ; <i>U. urens</i> , seus híbridos ou misturas	2008
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz) e <i>Humus lupulus</i> (flor)	2011
<i>Valeriana officinalis</i>	2006
<i>Verbascum thapsus</i> , <i>V. densiflorum</i> e <i>V. phlomoides</i>	2008
<i>Viola tricolor</i> e/ou subespécies e <i>V. vulgaris</i>	2011
<i>Vitex agnus-castus</i>	2011
<i>Vitis vinifera</i>	2011
<i>Zingiber officinale</i>	2012

*Busca realizada em janeiro 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 nas mesmas 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 registrado 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.

CONCLUSÃO

Este Guia reúne informações amplas sobre a regulação dos fitoterápicos no Brasil, sendo um material de consulta imprescindível para a população, os prescritores, os propagandistas, as empresas produtoras e os fiscais de vigilância. Assim, colabora para que os fitoterápicos sejam utilizados de forma segura, eficaz e com qualidade.

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 com as novas normas para fitoterápicos e com esse Guia cumpre seu compromisso com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, promovendo o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos à população brasileira.



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. 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.

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: http://bvsmis.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 Medicinais e Orientações Gerais para o Cultivo. Brasília: MAPA/SDC, out. 2006. 48 p. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_plantas_medicinais.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2012. (2006c).

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: <. 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 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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/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. 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%20Medicinalis%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 officinais 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).

CANADA. Good practices for plant identification for the herbal industry. Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC). fev. 2004. 50 p. Disponível em: <<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. 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/WC50003196.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.

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 fins de entendimento desse guia e para o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, adotam-se os seguintes termos:

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. (*conforme RDC nº 10/2010*)

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. (*conforme Decreto nº 79.094/1977*)

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 (*conforme RDC nº 10/2010*)

Comunidades e povos tradicionais: grupos culturalmente diferenciados e que se reconhecem como tais, que possuem formas próprias de organização social, que ocupam e usam territórios e recursos naturais como condição para sua reprodução cultural, social, religiosa, ancestral e econômica, utilizando conhecimentos, inovações e práticas gerados e transmitidos pela tradição (*conforme Decreto nº 6.040/2007*)

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 5ª Ed.*)

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. Para seu uso, deve-se observar a legislação Federal e as resoluções editadas pela Anvisa. (*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*)

Data de vencimento: data indicada pelo fabricante de maneira expressa, que se baseia nos estudos de estabilidade do produto e depois da qual o produto não deve ser usado. (*conforme Decreto nº 79.094/1977*)

Decocção: preparação 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. (*conforme RDC nº 10/2010*)

Denominação Comum Brasileira (DCB): é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo, aprovada no órgão federal responsável pela vigilância sanitária. (*conforme FB 5ª Ed. e Decreto nº 79.094/1977*)

Denominação Comum Internacional (DCI): é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo, recomendada na Organização Mundial de Saúde. (*conforme FB 5ª Ed. e Decreto nº 79.094/1977*)

Derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal *in natura* ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros. (*conforme RDC nº XX/XXXX*)

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

Doença de baixa gravidade: doença auto-limitante, de evolução benigna, que pode ser tratada sem acompanhamento médico. (*conforme RDC nº 10/2010*)

Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. (*conforme RDC XX/XXX*)

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. *(conforme Decreto nº 79.094/77)*

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)*

Exsudato: material produzido pelas plantas, associados à sua seiva, excretados 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 5ª Ed. 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 fluídos 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 5ª Ed., 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 5ª Ed.*)

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 farmacoquímicos 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: substâncias originadas no metabolismo primário e/ou secundário responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados. (*conforme RDC nº XX/XXXX*).

Fitoterápico: é o produto obtido de planta medicinal, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo MF e PTF. (*conforme RDC nº XX/XXXX*)

Folheto informativo: documento que acompanha o produto tradicional fitoterápico, cuja finalidade é orientar o usuário acerca da correta utilização do PTF. (*conforme RDC nº XX/XXXX*)

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 5ª Ed. e vocabulário controlado Anvisa 2011)*

Gargarejo: agitação de infuso, decocto ou maceração na garganta pelo ar que se expelle da laringe, não devendo ser engolido o líquido ao final. *(conforme RDC nº 10/2010)*

Inalação: administração de produto pela inspiração (nasal ou oral) de vapores pelo trato respiratório. *(conforme RDC nº 10/2010)*

Infusão: preparação que consiste em verter água 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. *(conforme RDC nº 10/2010, RDC nº XX/XXXX)*

Instrução Normativa (IN): ato do Diretor-Presidente e demais autoridades da Anvisa que expressa decisão de caráter normativo para fins de detalhamento ou orientação de procedimentos de alcance externo. *(conforme Portaria nº 354/2006)*

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)*

Levantamento ou estudo etnofarmacológico: é a exploração científica interdisciplinar dos agentes biologicamente ativos, tradicionalmente empregados ou observados pelo homem. A abordagem etnofarmacológica consiste em combinar informações adquiridas junto a usuários da

flora medicinal (comunidades e especialistas tradicionais), com estudos químicos e farmacológicos, o que permite a formulação de hipóteses quanto à(s) atividade(s) farmacológica(s) e à(s) substância(s) ativa(s) responsáveis pelas ações terapêuticas relatadas. *(conforme consolidado COFID, 2013)*

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)*

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 que consiste no contato da droga vegetal com água, à temperatura ambiente, por tempo determinado específico para cada droga vegetal. Esse método é indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradam com o aquecimento. *(conforme RDC nº 10/2010, RDC nº XX/XXXX)*

Marcador: composto ou classe de compostos químicos (ex: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.), presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, utilizado como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico. *(conforme RDC nº XX/XXXX)*. Existem duas categorias de marcadores:

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

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

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

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 XX/XXXX*)

Nomenclatura botânica: espécie. (*conforme RDC nº 10/2010 adaptado*)

Nomenclatura botânica completa: espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável, e família. (*conforme RDC nº 10/2010 adaptado*)

Notificação: prévia comunicação à autoridade sanitária federal (Anvisa) referente ao que se pretende fabricar, importar e comercializar. (*conforme RDC nº 10/2010*)

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 que dispõe o Regulamento Técnico sobre Aditivos Aromatizantes*)

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*)

Parecer: ato do Diretor-Presidente e demais autoridades da Anvisa, que expressa análise de caráter técnico, jurídico ou administrativo, sobre matéria em apreciação pela Anvisa. (*conforme Portaria n° 354/2006*)

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 n° XX/XXXX*)

Pessoa designada: profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade. (*conforme RDC n° 17/2010*)

Planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos. (*conforme RDC n° XX/XXXX*)

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 n° 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 5ª Ed. e FNFB*)

Preparação extemporânea: é a droga vegetal sem adição de excipientes, notificada conforme o FFFB e utilizada pelo consumidor final na forma de infuso, decocto ou macerado. (*conforme RDC n° XX/XXXX*)

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 n° 17/2010*)

Produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel. *(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 79.094/1977)*

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 baseada por meio da tradicionalidade de uso e que seja caracterizado pela constância de sua qualidade *(conforme RDC nº XX/XXXX)*

Prospecção fitoquímica: testes de triagem, qualitativos ou semiquantitativos, que utilizam reagentes de detecção específicos para evidenciar a presença de grupos funcionais característicos na matéria-prima vegetal e que auxiliam na identificação da espécie vegetal e a diferenciação de outras espécies. *(conforme RDC nº XX/XXXX)*

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 XX/XXXX)*

Rasura: droga vegetal seca e seccionada, de granulometria definida, com diâmetro acima de 0,315 mm, destinada a preparações extemporâneas 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. *(conforme RDC nº 10/2010)*

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. (*conforme Decreto nº 79.094/1977*)

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 XX/XXXX*)

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 XX/XXXX*)

Resolução (RE): ato do Diretor-Presidente e demais autoridades da Anvisa, com fins autorizativos, homologatórios, certificatórios, cancelatórios, de interdição, de imposição de penalidades específicas contra propaganda infringente à legislação sanitária e afim. (*conforme Portaria nº 354/2006*)

Resolução de Diretoria Colegiada (RDC): ato da Diretoria Colegiada da Anvisa que expressa decisão para fins normativos ou intervenção. (*conforme Portaria nº 354/2006*)

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*)

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*)

Titular do registro: pessoa jurídica que possui o registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final. (*conforme Decreto nº 79.094/1977*)

Uso tradicional: aquele alicerçado no longo histórico de utilização e de experiência dos conhecimentos, saberes e práticas de comunidades e povos tradicionais, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário. (*conforme RDC nº XX/XXXX*)

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 matéria-prima vegetal.

1. Nome do fornecedor/produzidor: _____
 2. Endereço do fornecedor/produzidor: _____
 _____ 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 (14-22):
 Safra: _____ Talhão n°: _____ Colheita n°: _____
 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

Anexo C – Modelo de Formulário de Petição (FP) 2.

Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária Sistema de Informações de Vigilância Sanitária Formulário de Petição – 2 Apresentação		A Identificação do documento(Usado do órgão de V.S.)	
B	Número do Processo Origem	Protocolo (Dia / Mês / Ano)	Número de apresentações Anexos
01		02	21 de
G	Importante As Petições relacionadas aos procedimentos automáticos e sumaríssimo somente serão deferidas caso não dependam do deferimento de petições vinculadas a outros procedimentos (sumário ou especial)		
H	Assuntos da Petição (Códigos e Descrição)		
01		02	
03		04	
I	Dados do Fabricante		
Fabricante		Número Autorização / Cadastro	
22		23	
Município de Fabricação		U.F. de Fabricação	Código do Município
24		25	26
J	Dados de Apresentação		28 Destinação do Produto
Número de Registro		1 Institucional	2 Indust./Profissional
27		3 Comercial	4 Restrito a Hospitais
Tempo de validade			
29		1 Dias ou	2 Meses
			3 Anos
Nome do Produto			
30			
Complemento do Nome ou Marca		No. Da Apres. na fórmula	
31		32	
Apresentação do Produto			
33			
Forma Física / Farmacêutica			
34			
Restrição de Uso / Venda		Cuidados de Conservação	
35		36	
Acondicionamento / Embalagem Primária		Embalagem Externa	
37		38	

L	Termo de Responsabilidade
<p>Assumimos, civil e criminalmente, inteira responsabilidade pela veracidade das informações aqui apresentadas (inclusive pela descrição dos componentes da fórmula e das apresentações em anexo), bem assim pela Qualidade do Produto (incluindo-se nos casos cabíveis, sua esterilidade e ou apirogenicidade) cujo cadastramento ou registro, ou as modificações deste, tenhamos solicitado através desta petição.</p>	
<p>_____</p> <p>Ass. Responsável Legal Carimbo com os dados legíveis</p>	
<p>_____</p> <p>Ass. Responsável Técnico Carimbo com os dados legíveis</p>	
M	Usado do órgão de Vigilância Sanitária

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:

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
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

^A Considerando um prazo de validade de 24 meses.

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.