

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Avaliação da Segurança e Eficácia de Fitoterápicos”

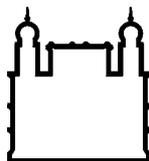
por

Leí Matheus

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em
Ciências na área de Saúde Pública.*

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgarten

Rio de Janeiro, dezembro de 2002



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Avaliação da Segurança e Eficácia de Fitoterápicos”

apresentada por

Leí Matheus

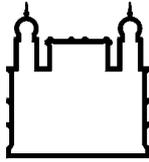
foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter

Prof.^a Dr.^a Isabella Fernandes Delgado

Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgartten – Orientador

Dissertação defendida e aprovada em 13 de dezembro de 2002.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

A U T O R I Z A Ç Ã O

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Rio de Janeiro, 13 de dezembro de 2002.

Leí Matheus

CG/Fa

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

M427 Matheus, Leí
Avaliação da Segurança e Eficácia de Fitoterápicos. / Leí Matheus.
Rio de Janeiro: s.n., 2002.
126 f.

Orientador: Paumgarten, Francisco José Roma
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2002

1. Medicamentos Fitoterápicos. 2. Controle de Qualidade.
3. Desenvolvimento Tecnológico. I. Título.

CDD - 22.ed. – 581.634

*Dedico este trabalho a meu pai Jonas e
minha mãe Dirce, ao Robson e ao Josmar,
pela compreensão nos momentos de
dificuldades e pelo carinho que sempre me
concederam.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo que tem feito por mim, ainda que tão pouco eu tenha feito por “ÊLE”;

À Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela concessão de licença para acompanhar o Curso; neste caso, muito especialmente ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas;

À Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ, por oportunizar este Curso que em muito vem enriquecer meus conhecimentos;

À Professora Doutora Célia Maria Da Lozzo Lopes, Coordenadora de Curso;

Ao Professor Dr. Francisco José Roma Paumgartten, pela valiosa orientação e amizade;

À Professora Doutora Rosemeri Segecin Moro, pelo apoio e sugestões valiosas;

Aos Professores Doutores Luiz Carlos Marques, da Universidade Estadual de Maringá e João Batista Calixto, da Universidade Federal de Santa Catarina, pela colaboração;

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA/Brasília/Medicamentos, pelas informações fornecidas;

Às Professoras Dionezine Navarro e Ivone Popinigis, pela amizade;

À Professora Andréa Timóteo dos Santos – Chefe do Departamento de Análises Clínicas, pela tolerância e amizade;

Aos funcionários da Biblioteca Central e do Campus de Uvaranas, por sua solicitude e atendimento amigo, especialmente à Joseani e Eunice;

Aos colegas de Curso, de modo especial à Andria e Arlete;

Aos colegas de trabalho, Avani e Maurício;

Ao Josmar, pelo carinho, compreensão e incentivo;

Aos meus pais que, muitas vezes privados de minha presença em função desta pesquisa, souberam compreender e respeitar minhas necessidades;

A todos aqueles que direta ou indiretamente participaram desta etapa preciosa de minha vida, com seu auxílio, seu incentivo, ou simplesmente pela presença amiga.

“Que mágico poder é aquele encontrado nas plantas, nas ervas...! Em tudo aquilo que nasce da terra nada é isento de algo que tenha em si qualquer coisa de bom; e nada daquilo que é bom está isento de poder se transformar em veneno!”

[SHAKESPEARE]

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1.1 HISTÓRICO DA FITOTERAPIA	15
1.2 CARACTERIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS OBTIDOS DE PLANTAS	19
1.2.1 USO TRADICIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS	20
1.2.2 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO	21
1.2.3 MEDICAMENTO QUIMICAMENTE DEFINIDO ORIGINÁRIO DE PLANTAS	22
1.3 FITOTERÁPICOS	24
1.4 AS PLANTAS COMO FONTES ALTERNATIVAS DE MEDICAMENTOS	26
1.5 PROBLEMA	28
1.6 JUSTIFICATIVA.....	30
2 OBJETIVOS.....	32
3 METODOLOGIA	33
4 A REGULAMENTAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO MUNDO	35
5 EVOLUÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO DOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL.....	41
6 EFICÁCIA, SEGURANÇA E CONTROLE DE QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL.....	60
7 ETAPA CLÍNICA OU ETAPA DE ENSAIOS NA ESPÉCIE HUMANA	66
8 ENSAIOS DE QUALIDADE DE MATÉRIAS-PRIMAS VEGETAIS	68
9 PADRONIZAÇÃO DE ERVAS E QUALIDADE DOS PREPARADOS	

BOTÂNICOS	74
10 DISCUSSÃO	78
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
12 REFERÊNCIAS	90
13 ANEXOS	95
13.1 ANEXO I – PORTARIA Nº 6.....	96
13.2 ANEXO II – PORTARIA Nº 116.....	102
13.3 ANEXO III – RESOLUÇÃO RDC Nº 17.....	108
13.4 ANEXO IV – CONSULTA PÚBLICA Nº 61 – 12 DE AGOSTO DE 2002....	119

RESUMO

Este estudo é uma revisão dos avanços no conhecimento sobre a segurança, eficácia, controle de qualidade e aspectos de regulamentação dos medicamentos fitoterápicos no Brasil. O homem sempre procurou na natureza a cura de seus problemas de saúde e sua busca de hábitos mais saudáveis, trouxe a revalorização da natureza e de terapias à base de plantas medicinais. Essa tendência mundialmente manifestada tem levado a um aumento progressivo na produção e no consumo de medicamentos fitoterápicos e produtos afins, como plantas destinadas a chás, complementos alimentares e “produtos naturais”, em geral. Em vista disso, aumentaram também as preocupações com a qualidade de tais produtos, pois são conhecidas as características desse segmento no sentido de apresentarem adulterações e falsificações. Esses problemas vem se mantendo ao longo dos anos e envolvem diversos segmentos em várias regiões do país. Visando intervir nessa situação, o Ministério da Saúde editou norma federal com intuito de disciplinar o registro e a comercialização de produtos fitoterápicos no Brasil – Portaria SVS nº 6 (BRASIL, 1995), substituída pela Resolução RDC nº 17 (BRASIL, 2000). Tais normas estabeleceram regras ao registro de medicamentos fitoterápicos e rígidos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia terapêutica. Com a publicação da Resolução RDC 17, criaram-se amplas possibilidades de registro para medicamentos tradicionais. No entanto, formou-se um rígido esquema para o registro de produtos considerados novos, que devem ser submetidos às mesmas exigências clínicas que os medicamentos sintéticos. A legislação em vigor no país abriu precedentes para uma burocratização do sistema de aprovação de registros para produtos à base de plantas, permanecendo uma verdadeira institucionalização dos protocolos. Mesmo com toda a confusão criada em relação ao registro desse tipo de produto, o mercado entrou em franco crescimento. Porém, a falta de atitude fiscalizatória tem deixado crescer a mais nova forma de se estabelecer um novo produto sem a necessidade de estudos ou de registro, qual seja, através de farmácias de manipulação. Segundo alguns autores consultados, há um elevado índice de reprovação de drogas vegetais no país e que a edição de normas legais pouco influenciou o perfil de qualidade dos produtos fitoterápicos. Surgiu, então, a necessidade do estabelecimento de normas rígidas e específicas pelas organizações oficiais brasileiras e uma fiscalização adequada para um eficiente controle da produção e comercialização dos produtos fitoterápicos no Brasil. Evidenciando, também, que o desenvolvimento de novos e importantes fitoterápicos oriundos de plantas medicinais, só terá pleno êxito no Brasil quando governo, universidades ou centros de pesquisas e indústrias, caminharem seriamente na mesma direção, assegurando o investimento contínuo em Ciência e Tecnologia no país, envolvendo desenvolvimentos científicos e tecnológicos de ponta. Assim, garantindo a saúde dos consumidores e a eficácia terapêutica dos medicamentos fitoterápicos ofertados à população.

Palavras-Chave: fitoterápicos; controle de qualidade; Resolução RDC nº 17 da ANVS – MS-BRASIL.

ABSTRACT

This study is a review of the advances in the knowledge of safety, efficacy, quality control, and aspects of the regulation of phytomedicines in Brazil. Human beings have always sought the cure for their health problems in nature, and the search for a healthier lifestyle brought about the revaluing of nature and forms of therapy based on medicinal plants. This worldwide trend has led to a progressive increase in the production and consumption of herbal medicines and similar products, such as plants for herbal teas, dietary supplements and "natural products" in general. In view of this, concerns about the quality of those products have also increased, as it is well known that this particular segment lends itself to adulterations and misbranding. These problems have been continuing over the years and involve a number of segments in several regions of the country. Aiming to intervene in this situation, the Ministry of Health issued a federal rule in order to regulate the registration and marketing of herbal medicines in Brazil – Directive SVS n. 6 (BRASIL, 1995), replaced by Resolution RDC n. 17 (BRASIL, 2000). These norms established rules for the registration of herbal medicines and stringent quality, safety and therapeutic efficacy parameters. With the issuing of Resolution RDC 17, broad possibilities for the registration of traditional medicines were created. However, a stringent procedure was formulated for the registration of products deemed as new, which must be submitted to the same clinical requirements as the synthetic medicines. The legislation in force set precedents for increased bureaucracy in the licensing system for plant-based products, and so an actual institutionalization of protocols remained. Despite all the confusion created surrounding registration of this type of product, the market boomed. However, the lack of a monitoring approach has left room for the newest way of establishing a new product without the need for studies or registration, namely, through dispensaries. According to some authors referred to, there is a high rate of reproof of vegetable drugs in Brazil, and the issuing of legal rules had little influence on the quality profile of phytotherapeutic products. There arose, then, the need for the establishment of strict and specific regulations on the part of the Brazilian agencies, and adequate inspection for efficient control in the production and marketing of phytotherapeutic products in Brazil. It has also become evident that the development of new and important phytotherapeutic agents derived from medicinal plants will only be fully successful in Brazil when the government, universities or research centers and industries seriously move in the same direction, ensuring ongoing investment in Science and Technology, involving cutting-edge scientific and technological developments. This way, the health of consumers and the therapeutical efficacy of the herbal medicines made available to the population will be assured.

Keywords: phytomedicines; quality control; Resolution RDC n. 17 from ANVS-MS-BRAZIL.

1 INTRODUÇÃO

Há muitos séculos o homem tem procurado na natureza a cura de seus problemas de saúde. A utilização medicinal de espécies botânicas na antiguidade foi registrada, por exemplo, em escritos chineses, hindus e egípcios (MOREIRA FILHO, 1972 *op cit* GRAMS, 1999). O emprego medicinal provavelmente originou-se do uso das plantas inicialmente como fonte de alimentos e, posteriormente, de fibras.

O homem passou a utilizar as plantas como remédio a partir de observações diretas da natureza e da experiência empírica, conhecimento este que foi incorporado à cultura dos povos e transmitido, muitas vezes por tradição oral, através de sucessivas gerações. O conhecimento popular sobre as plantas, em especial sobre as que possuem propriedades medicinais, influenciou o desenvolvimento de inúmeras tecnologias médicas e contribuiu para a descoberta de muitos fármacos que são hoje amplamente usados na terapêutica (GRAMS, 1999).

Provavelmente, o homem primitivo adquiriu o conhecimento sobre as propriedades das plantas por um processo de tentativa e erro: um vegetal que nutria e era palatável servia como alimento, mas outro poderia não alimentar e sim ser útil para amenizar o sofrimento ou curar males, ou ainda ser tóxico. Assim, as plantas medicinais de uso tradicional e as venenosas foram descobertas empiricamente, como as alimentícias. Entretanto, freqüentemente o que era ‘tóxico’ em determinada quantidade, era também remédio, em quantidades ou doses menores. Ou seja, muitas vezes a mesma planta que curava poderia intoxicar se usada em doses mais elevadas (BENDAZZOLI, 2000). Pode-se dizer portanto que a descoberta das propriedades farmacológicas e a identificação da toxicidade das plantas foram processos que caminharam juntos ao longo da história (BENDAZZOLI, 2000).

À medida que a utilização dos vegetais para fins medicinais foi se desenvolvendo, algumas pessoas passaram a organizar os conhecimentos sobre a manipulação das plantas para a cura, sendo considerados os detentores deste saber em seu meio social. Neste sentido, pode-se citar como exemplos os druidas das antigas sociedades europeias e os pajés das tribos indígenas. As virtudes medicinais de algumas das plantas, entretanto, popularizaram-se de tal forma que estas se consagraram no uso popular e seu uso foi difundido na sociedade. Seu uso tem sido revelado em documentos históricos de grandes civilizações do passado, como os impérios gregos e romanos.

Esse é o caso da morfina, um alcalóide com potente ação hipnoalérgica, que é retirado do ópio (látex da papoula – *Papaver somniferum* L.). Outro alcalóide fortemente ligado aos aspectos históricos da farmácia é a atropina, extraída de folhas de *Atropa belladonna* L. A planta, conhecida como beladona, já era utilizada pelos povos antigos, mas adquiriu este nome – ‘*Bella Donna*’ - na Itália no século XIX, onde as mulheres usavam o sumo dos seus frutos como midriáticos, já que a pupila dilatada era tida como atributo de beleza na sociedade da época (BENDAZZOLI, 2000).

A ciência do uso e manipulação de plantas medicinais com finalidades terapêuticas é conhecida como **Fitoterapia** que, e ao lado da iatroquímica, foi dominante na prática médica até o desenvolvimento mais acentuado da sociedade industrial.

O uso das plantas medicinais – ou de seus extratos brutos – e o emprego de metais e sais inorgânicos (*e.g.* arsenicais) eram parte fundamental do *armamentarium* terapêutico disponível até o fim do século XIX. Já no início do século XX, os medicamentos naturais começaram a ser substituídos pelo emprego de substâncias orgânicas quimicamente definidas, ou seja princípios ativos extraídos e isolados das plantas e, com o desenvolvimento da moderna Química Farmacêutica, também por substâncias sintéticas. Os medicamentos sintéticos, hoje dominantes nas farmácias, podem ter origem na mera síntese ou cópia de

moléculas encontradas na natureza, na modificação destas moléculas naturais para melhorar as propriedades terapêuticas e diminuir a toxicidade, ou na criação na bancada do laboratório de compostos inteiramente novos, não encontrados no ambiente natural (BENDAZZOLI, 2000).

A crença popular de que doenças poderiam ser tratadas com simples plantas foi substituída pelo forte apelo dos remédios cujos princípios ativos são quimicamente definidos, tidos como medicamentos potentes e que atraíam os pacientes com a promessa de uma cura rápida e total (GULLO; PEREIRA, 1998 *op cit* GRAMS, 1999).

Reforçou-se a auto-medicação e vendeu-se a idéia de que os medicamentos seriam a solução para todos os problemas de saúde. Com o tempo, as pessoas notaram que a doença não desaparecia, como prometido e apesar dos medicamentos modernos, verificava-se, também, o surgimento de uma nova doença – a iatrogenia, esta agora criada pelos próprios medicamentos e por seu mau uso, conforme se havia estimulado.

Tudo isso, somado ao surgimento da “onda verde”, transmutação ecológica do movimento cultural denominado contra-cultura, trouxe aberturas culturais àquela visão de que o sintético tudo podia e de que seu inverso (o natural) representava o atraso tecnológico. As pessoas, em todo o mundo, passam a buscar outras formas de tratamento que representassem melhor seus anseios de cura mas também de estilo de vida e até de filosofia. Resgatam-se as terapêuticas orientais (*do-in*, acupuntura, entre outras) e nesse caminho renascem a homeopatia e a fitoterapia: são as “práticas alternativas”, como ficou estabelecido (MARQUES, 1998).

A partir daí, a realidade é a contemporânea: altos níveis de aceitação do natural, em todos os níveis; instala-se uma situação de quase-obrigação de que os produtos tenham origem “natural”; junto aos valores ecológicos, utilizar produtos naturais representa o estilo politicamente correto (MARQUES, 1998).

Para CALIXTO (2000), vários fatores têm contribuído para o crescimento recente do mercado mundial de fitoterápicos, dentre os quais o autor destaca os seguintes:

- A preferência dos consumidores por terapias naturais;
- A preocupação a respeito de efeitos indesejáveis dos remédios modernos e a crença de que as drogas herbais são livres de efeitos colaterais, uma vez que milhões de pessoas no mundo todo as têm utilizado por milhares de anos;
- O grande interesse em medicamentos alternativos;
- Preferência por abordagens preventivas devido ao aumento da média de idade da população;
- A crença de que os remédios herbais podem trazer benefício efetivo no tratamento de certas doenças em que as terapêuticas e medicamentos convencionais não produziram, até agora, resultados satisfatórios;
- A tendência a auto-medicação;
- A melhoria na qualidade, e a comprovação da eficácia e segurança de medicamentos herbais;
- O alto custo dos medicamentos sintéticos.

Em 1978, a OMS reconheceu, na Conferência de Alma Ata, que a medicina tradicional, aí incluída a Fitoterapia, era benéfica para a saúde e válida, principalmente, para populações que não tem acesso a outras alternativas terapêuticas mais sofisticadas e de maior custo. Em 1985, segundo a OMS, aproximadamente 4 bilhões de indivíduos, ou seja 80% dos habitantes do globo, recorriam regularmente à medicina tradicional como tratamento primário de saúde (YAMADA, 1998).

A partir da década de 1980, países da Comunidade Européia (CE), Ásia, Japão e Estados Unidos passaram a se preocupar mais com o emprego de vegetais com finalidades

terapêuticas, adotando diversas soluções para o problema, seja incluindo as plantas medicinais entre os suplementos alimentares (EUA), seja elaborando monografias oficiais sobre as plantas (CE), ou exigindo estudos clínicos completos para fitoterápicos (YAMADA, 1998).

“*Saúde para todos no ano de 2000*” e “*Salve as plantas, elas salvam vidas*”, são os lemas criados e difundidos pela Organização Mundial da Saúde, em cujas reuniões se repetem as recomendações para que se desenvolvam o estudo e o emprego correto das plantas principalmente nos países subdesenvolvidos e naqueles em desenvolvimento, onde persistem grandes bolsões de pobreza. O atendimento, mesmo parcial a estas recomendações, aliado a outros fatores, tem contribuído, no entanto, para fazer crescer o uso e o comércio das plantas medicinais, embora sem que tenha crescido paralelamente o indispensável desenvolvimento de seu estudo científico.

Esse desequilíbrio tem acarretado para os órgãos governamentais de Saúde Pública, uma nova obrigação: a de criar meios que preservem a população do uso de plantas ineficazes ou tóxicas, bem como das falsificações e adulterações não menos perigosas que, provavelmente surgirão no mercado com o aumento da procura.

1.1 HISTÓRICO DA FITOTERAPIA

A história da fitoterapia se confunde com a história da farmácia, em que até o século passado medicamentos eram basicamente formulados à base de plantas medicinais.

O descobrimento das propriedades curativas das plantas foi, no início, meramente intuitivo ou, observando os animais que, quando doentes, buscavam nas ervas cura para suas afecções.

Em 1873, o egiptólogo alemão Georg Ebers encontrou um rolo de papiro e, após ter sido decifrada a introdução, foi surpreendido pela frase: “*Aqui começa o livro relativo à*

preparação dos remédios para todas as partes do corpo humano”. Provou-se, mais tarde que este manuscrito era o primeiro tratado médico egípcio conhecido.

Atualmente pode-se afirmar que, 2000 anos antes do aparecimento dos primeiros médicos gregos, já existia uma medicina egípcia organizada.

Os conhecimentos médicos iniciados no antigo Egito divulgaram-se mais tarde para a Mesopotâmia. Em 1924, na Inglaterra, técnicos do Museu Britânico conseguiram identificar 250 vegetais, minerais e substâncias diversas cujas virtudes terapêuticas eram conhecidas pelos médicos babilônios.

Foram, sobretudo, os gregos e mais tarde os romanos, que herdaram e aperfeiçoaram os conhecimentos egípcios. Hipócrates reuniu a totalidade dos conhecimentos médicos de seu tempo no conjunto de tratados conhecidos pelo nome de *Corpus hipocraticum*, onde, para cada enfermidade, descreve um remédio vegetal e o tratamento correspondente.

No início da era cristã, Dioscórides inventariou, no seu tratado *De Materia Medica*, mais de 500 drogas de origem vegetal, mineral ou animal.

Finalmente, o grego Galeno, ligou o seu nome ao que ainda se denomina “farmácia galênica”, onde as plantas não são mais usadas na forma de pó e sim em preparações, nas quais são usados solventes como álcool, água ou vinagre, e servem para conservar e concentrar os componentes ativos das plantas, sendo utilizadas para preparar unguentos, emplastos e outras formas galênicas.

O longo período que se seguiu, no Ocidente, designado por Idade Média, não foi exatamente uma época caracterizada por rápidos progressos científicos. No Renascimento, com a valorização da experimentação e da observação direta, com as grandes viagens para as Índias e a América, iniciou-se um novo período de progresso no conhecimento das plantas e suas aplicações.

No início do século XVI, o médico suíço Paracelso tentou relacionar as virtudes das plantas com as suas propriedades morfológicas, sua forma e sua cor, conhecida como a “teoria dos sinais” ou “teoria da similitude”. Paracelso considerava que uma doença se podia curar com aquilo que com ela tivesse semelhança. Este pensamento não era original do médico suíço, pois os índios da América do sul e, possivelmente indígenas de outros continentes, tinham as mesmas idéias sobre os sinais das plantas e suas relações com o valor curativo.

A partir do século XV houve uma preocupação em catalogar um grande número de vegetais, identificando-os e classificando-os de acordo com a procedência e características dos princípios ativos.

Finalmente, os esforços de classificação culminam, em 1735, com a publicação do *Systema Naturae*, de Lineu (ABIFITO).

No Brasil, o uso de plantas medicinais pelos povos indígenas foi descrito pelos descobridores portugueses em 1500 (PETROVICK *et al*, 1999). As plantas eram usadas em rituais de cura, da mesma maneira que os povos africanos faziam sua associação com rituais religiosos (ABIFITO).

A disseminação da fitoterapia teve, também, auxílio dos povos europeus, que chegaram ao país durante o período da colonização, e dos chineses e japoneses, que imigraram para cá no início do século passado (ABIFITO).

Em meados do século XVI, durante a ocupação do nordeste brasileiro pelos holandeses, o médico William Pies da Companhia das Índias Ocidentais descreveu o uso de jaborandi e tabaco.

A fitoterapia foi, até o começo do século XX, a terapêutica hegemônica no Brasil. Representava a maioria numérica dos medicamentos e das prescrições, mas principalmente encontrava respaldo e aceitação cultural por parte da população usuária.

Com o desenvolvimento da síntese química e o aparecimento dos modernos medicamentos, os fitoterápicos iniciaram um período de forte declínio de aceitação e uso. Essa mudança ocorreu principalmente pela maior eficácia dos sintéticos, mas não pela ineficácia dos fitoterápicos.

Assim, entendendo que:

- A hegemonia da fitoterapia no começo do século ocorreu por maior disponibilidade de matérias-primas e não pelo conhecimento efetivo da sua eficácia terapêutica;
- A queda de consumo e aceitação deu-se pelo surgimento de outra terapêutica mais confiável em termos de resultados terapêuticos e mesmo de reprodutibilidade farmacêutica;
- O retorno ao seu uso deu-se num contexto de decepção com o sintético somado com uma mudança cultural de fundo político (a contra-cultura), e não pelo surgimento de novas informações de efetividade terapêutica;
- A situação de abuso comercial do mercado atual, bem como a insensibilidade das empresas envolvidas nesse setor, o que tem mantido a fitoterapia num nível elementar e sem muitas perspectivas (MARQUES, 1998).

Depois da era da industrialização, a recém surgida indústria genuinamente brasileira iniciou a fabricação de fitoterápicos com base em informações e fórmulas tradicionais, e alcançou o ápice de sua produção na década de 40. Essa década também viu o estabelecimento da indústria química e farmacêutica estrangeira no país. Desse ponto em diante, drogas sintéticas de laboratórios farmacêuticos internacionais dominaram o mercado. Seguindo a atual tendência de globalização, o Brasil também tem buscado fontes alternativas de medicamentos (PETROVICK *et al*, 1999).

A indústria dos medicamentos sintéticos desenvolveu, neste final de século, um processo mundial de acumulação de capital que só foi possível com medidas estimuladoras de

altos níveis de consumo de seus produtos. Reforçou-se a auto-medicação e vendeu-se a idéia de que os medicamentos seriam a solução para todos os problemas de saúde. Com o tempo, as pessoas notaram que a doença não desaparecia, como prometido e apesar dos medicamentos modernos, verificava-se, também, o surgimento de uma nova doença - a iatrogenia, esta agora criada pelos próprios medicamentos e por seu mau uso, conforme se havia estimulado.

Tudo isso, somado ao surgimento da “onda verde”, transmutação ecológica do movimento cultural denominado contra-cultura, trouxe aberturas culturais àquela visão de que o sintético tudo podia e de que seu inverso (o natural) representava o atraso tecnológico. As pessoas, em todo o mundo, passam a buscar outras formas de tratamento que representassem melhor seus anseios de cura mas também de estilo de vida e até de filosofia. Resgatam-se as terapêuticas orientais (*do-in*, acupuntura, etc.) e nesse caminho renascem a homeopatia e a fitoterapia: são as “práticas alternativas”, como ficou estabelecido.

Portanto, pode-se dizer que temos hoje uma fitoterapia muito presente, que se não é predominante em termos comerciais, passa a ser em termos culturais e de aceitação. Em paralelo, no entanto, muito pouco tem ocorrido no sentido de dar-lhe o embasamento e consistência técnico-científica que permita a sua sedimentação enquanto terapêutica. Tirando raros casos de espécies bem estudadas como *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum* ou *Panax ginseng*, o restante da nossa fitoterapia continua baseada em informações populares, o que não lhe dá nem credibilidade nem consistência (MARQUES, 1998).

1.2 CARACTERIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS OBTIDOS DE PLANTAS

Há pelo menos três situações distintas envolvendo o uso de medicamentos originários ou à base de plantas, situações estas que embora sejam diferentes em suas implicações são, muitas vezes, confundidas quando o tema é abordado de forma superficial:

- i.* O uso tradicional de espécies botânicas com finalidades terapêuticas

- ii. O emprego de medicamentos fitoterápicos (industrializados)
- iii. O medicamento quimicamente definido originário de plantas

1.2.1 USO TRADICIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS

Incluimos aqui entre as plantas medicinais, única e exclusivamente, as espécies vegetais que ao longo dos anos foram reconhecidas e incorporadas à cultura dos povos em virtude de suas supostas propriedades terapêuticas, quer estas tenham sido posteriormente comprovadas cientificamente ou não.

Hoje, o seu uso não se restringe, tão somente, às zonas rurais e regiões desprovidas de assistência médica e farmacêutica. Elas são utilizadas intensamente no meio urbano, como forma alternativa ou complementar aos medicamentos da medicina oficial.

Popularmente, as plantas medicinais de pequeno porte são conhecidas por ervas e, geralmente, são utilizadas inteiras; para plantas maiores (arbustos, árvores) é comum a distinção de uma parte específica a ser utilizada (raízes, folhas, frutos, sementes, flores).

Na medicina popular as preparações usuais de plantas medicinais são: chás (maceração, infusão e decocção); alcoolaturas; xaropes; garrafadas; compressas; banhos e cataplasmas.

Outros indicadores do amplo uso de plantas medicinais são o comércio intenso em locais públicos e a venda de formas derivadas simples (planta rasurada ou pó) em farmácias e supermercados (SIMÕES *et al*, 1989).

Grande parte das espécies vegetais, utilizadas pela população no Brasil, não possui ação farmacológica comprovada, estudo químico realizado e nem mesmo estudos toxicológicos (DI STASI, 1996).

1.2.2 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Os medicamentos fitoterápicos – ou simplesmente fitoterápicos - são preparações farmacêuticas padronizadas contendo extratos de partes de uma ou mais plantas. Os fitoterápicos são portanto produtos industrializados e são hoje amplamente comercializados, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Estes medicamentos podem ou não ter origem no conhecimento popular –tradicional- sobre as propriedades medicinais das plantas e, como qualquer outro produto farmacêutico, deveriam ter a segurança e eficácia comprovadas frente à autoridade regulatória antes do acesso ao mercado consumidor.

As propriedades terapêuticas dos medicamentos fitoterápicos se devem a substâncias ativas presentes na planta como um todo, ou em parte dela, e são obtidas na forma de extrato total ou processado. Entretanto, na maioria dos casos, os constituintes químicos responsáveis pela atividade farmacológica dos fitoterápicos existentes no mercado brasileiro de medicamentos não são conhecidos (YUNES; CALIXTO, 2001).

De acordo com a Resolução RDC nº 17, de 24.02.2000, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA), medicamento fitoterápico é o produto farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se, exclusivamente, matérias primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos decorrentes do seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas (quimicamente definidas), de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

Ainda de acordo com a ANVISA (RDC 17 de 24.02.2000), os termos que constam da regulamentação dos fitoterápicos são assim definidos:

- **Droga vegetal:** planta ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.
- **Matéria prima vegetal:** planta fresca, droga vegetal ou seus derivados: extrato, tintura, óleo, cera, suco e outros.
- **Princípio ativo:** substância ou grupo delas, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

1.2.3 MEDICAMENTO QUIMICAMENTE DEFINIDO ORIGINÁRIO DE PLANTAS

Atualmente, existe uma vasta quantidade de pesquisas em busca de moléculas ativas nas plantas. Na procura por novos fármacos, torna-se necessário uma interação mais ampla entre químicos e farmacólogos para a análise de extratos, no qual se obtêm extratos semipuros, frações e, finalmente, os compostos puros, onde procura-se determinar o componente químico responsável pela atividade biológica.

As indústrias farmacêuticas vêm, nos últimos anos, investindo soma considerável de recursos, visando o desenvolvimento de novos medicamentos.

De modo geral, o processo de descoberta de uma nova droga obedece a várias etapas já bem estabelecidas, tais como:

- Escolha do alvo molecular;
- Seleção de uma (ou mais) molécula líder;
- Otimização da molécula;
- Escolha da molécula candidata ao desenvolvimento;
- Medicamento.

Em função dos altos custos, dos riscos envolvidos no investimento, ao longo do tempo de pesquisa e, principalmente da alta tecnologia envolvida nesta área, o desenvolvimento de

novos medicamentos está basicamente restrito às grandes indústrias farmacêuticas sediadas nos países desenvolvidos. Os Estados Unidos estão entre os países que mais investem recursos nesta área, liderando o mercado mundial no processo de descoberta de novas drogas. Em geral, cerca de 5.000 a 10.000 moléculas são testadas para permitir o desenvolvimento de um único medicamento (YUNES; CALIXTO, 2001).

O uso dos produtos naturais, especialmente das plantas superiores, pelas indústrias farmacêuticas, está direcionado, principalmente, para a seleção de moléculas líderes ou protótipos para desenho de novos medicamentos, ou mesmo para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos padronizados. Em se tratando de um novo medicamento, uma molécula líder deverá apresentar uma série de características para que possa viabilizar o desenvolvimento de uma nova classe de medicamentos, a saber:

- O composto deverá apresentar as características da nova droga desejada;
- O composto deverá apresentar seletividade, além de mecanismo de ação muito bem definido;
- Estar disponível em quantidades suficientes para permitir os estágios iniciais de desenvolvimento do medicamento, incluindo os estudos farmacológicos, bioquímicos, moleculares e toxicológicos;
- Possibilitar a síntese e a produção de análogos a custos razoáveis (YUNES; CALIXTO, 2001).

Embora o estudo englobe as diversas situações em que são utilizadas as plantas medicinais, o foco preconizado para esta pesquisa está direcionado a “Medicamento Fitoterápico (industrializado)”, supra citado no item anterior.

1.3 FITOTERÁPICOS

Agentes fitoterápicos ou fitomedicamentos são preparados herbais padronizados consistindo em misturas complexas de uma ou mais plantas que são usadas na maioria dos países para o tratamento de várias doenças. De acordo com a definição da OMS, drogas herbais contêm como ingredientes ativos partes de plantas ou materiais vegetais no estado bruto ou processado mais certos excipientes, isto é, solventes, diluentes ou conservantes.

Usualmente, os princípios ativos responsáveis pela sua ação farmacológica são desconhecidos. Uma característica básica dos agentes fitoterápicos é o fato de que eles normalmente não possuem uma ação farmacológica imediata ou forte. Por essa razão, agentes fitoterápicos não são usados para tratamento de emergência. Outras características de medicamentos herbais são seu amplo uso terapêutico e grande aceitação pela população.

Em contraste com os medicamentos modernos, os remédios herbais são freqüentemente usados para tratar doenças crônicas. Combinações com substâncias ativas quimicamente definidas ou constituintes isolados não são considerados medicamentos herbais (CALIXTO, 2000).

Entretanto, até agora, relativamente poucas drogas herbais foram avaliadas cientificamente para provar sua segurança, benefícios potenciais e efetividade. As fontes de matérias-primas e as boas práticas dos processos de fabricação são com certeza os passos essenciais para o controle de qualidade dos medicamentos herbais (*op cit*, 2000).

Os agentes fitoterápicos são normalmente comercializados como preparados padronizados na forma de líquido, sólido (extrato em pó) ou preparados viscosos. Eles são preparados por maceração, percolação ou destilação (óleos voláteis). Etanol, água ou misturas de etanos e água são usados para a produção de extratos fluidos. Extratos sólidos ou pulverizados são preparados pela evaporação dos solventes usados no processo de extração da matéria-prima.

Comparados com drogas sintéticas bem definidas, os medicamentos herbais exibem algumas acentuadas diferenças, a saber:

- os princípios ativos são freqüentemente desconhecidos;
- a padronização, estabilidade e controle de qualidade são viáveis, mas não fáceis;
- a disponibilidade e qualidade das matérias-primas são freqüentemente problemáticas;
- estudos clínicos e toxicológicos duplo-cegos bem controlados para provar sua eficácia e segurança são raros;
- o uso empírico na medicina popular é uma característica muito importante;
- eles têm uma ampla gama de uso terapêutico e são adequados para tratamentos crônicos;
- a ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis parece ser menos freqüente com medicamentos herbais, mas ensaios clínicos bem controlados e casualizados revelaram que eles também existem;
- eles usualmente custam menos que as drogas sintéticas (CALIXTO, 2000).

A idéia geral de que as drogas herbais são muito seguras e livres de efeitos colaterais é falsa. As plantas contêm centenas de componentes e alguns são muito tóxicos, tais como as drogas anti-câncer de origem vegetal mais citotóxicas, alguns alcalóides entre outros. No entanto, os efeitos adversos da maioria das drogas herbais são relativamente menos freqüentes quando as drogas são usadas adequadamente, em comparação com as drogas sintéticas, mas ensaios clínicos bem controlados confirmam que tais efeitos realmente existem.

Dois tipos de efeitos colaterais foram relatados para medicamentos herbais. O primeiro, considerado intrínseco às drogas herbais, relaciona-se principalmente à toxicidade previsível, superdosagem e interação com drogas convencionais, conforme relatado para medicamentos modernos.

Dessa forma, é entendido pelo autor, que em muitos casos de reações alérgicas houveram relatos sobre drogas herbais. Por outro lado, a maioria dos efeitos colaterais conhecidos reportados para drogas herbais são extrínsecos ao preparado e estão relacionados a vários problemas de fabricação, tais como a identificação errada de plantas, falta de padronização, falha na boa prática de fabricação, contaminação, substituição e adulteração de plantas, preparações e/ou dosagem incorretas entre outros.

1.4 AS PLANTAS COMO FONTES ALTERNATIVAS DE MEDICAMENTOS

O uso de plantas medicinais pela população mundial tem sido significativo nos últimos tempos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), devido à pobreza e à falta de acesso à medicina moderna, cerca de 65-80% da população mundial que vive nos países em desenvolvimento depende essencialmente de plantas para o atendimento primário à saúde (CALIXTO, 2000). A utilização de plantas medicinais, tem inclusive recebido incentivos da própria OMS. São muitos os fatores que vêm colaborando no desenvolvimento de práticas de saúde que incluam plantas medicinais, principalmente econômicos e sociais.

Hoje em dia, o custo para desenvolver medicamentos sintéticos é muito elevado. Os trabalhos de pesquisa com plantas medicinais, via de regra, originam medicamentos em menor tempo, com custo muitas vezes inferior e, conseqüentemente, mais acessíveis à população, que, em geral, encontra-se sem quaisquer condições financeiras de arcar com os custos elevados da aquisição de medicamentos que possam ser utilizados como parte do atendimento das necessidades primárias de saúde, principalmente porque na maioria das vezes as matérias-primas utilizadas na fabricação desses medicamentos são importadas.

Trabalhos de difusão e resgate do conhecimento de plantas vêm-se difundindo. Em todo o Brasil se multiplicam os programas de fitoterapia, apoiados pelo serviço público de saúde. Têm-se formado equipes multidisciplinares responsáveis pelo atendimento fitoterápico, com

profissionais encarregados do cultivo de plantas medicinais, da produção de fitoterápicos, do diagnóstico médico e da recomendação destes produtos.

A 10ª Conferência Nacional de Saúde (1998) recomenda aos gestores do SUS estimular e apoiar pesquisas realizadas em parceria com universidades públicas, onde se analise a efetividade das práticas populares alternativas em saúde, com o apoio das agências oficiais de fomento à pesquisa. Recomenda ainda que as Secretarias Municipais de Saúde, com a colaboração técnica e financeira do Ministério da Saúde e das Secretarias Estaduais de Saúde, garantam a atenção integral à saúde (...) e no que tange à fitoterapia, sugere-se incorporar no SUS, em todo o país, práticas de saúde como a fitoterapia, acupuntura e homeopatia, contemplando as terapias alternativas e práticas populares. Com relação à Política de Medicamentos, o Ministério da Saúde deve incentivar a fitoterapia e a homeopatia na assistência farmacêutica pública e elaborar normas para sua utilização, amplamente discutidas com trabalhadores em saúde e os especialistas nas cidades onde existe maior participação popular com gestores mais empenhados com a questão da cidadania e dos movimentos populares.

O Sistema Único de Saúde no âmbito municipal e estadual vem há alguns anos implantando a fitoterapia nos Programas Municipais e Estaduais de Assistência Farmacêutica, visando reduzir os custos com medicamentos sintéticos e atender a uma expectativa dos técnicos e da comunidade.

Hoje, no meio da grande quantidade de produtos enaltecidos pelo mercado como sendo medicamentos “naturais”, cresce uma constatação desoladora para o consumidor: poucos desses remédios, entre os vendidos livremente nas farmácias e drogarias, foram estudados cientificamente e dispõem de uma comprovação sobre sua segurança e eficácia clínica.

1.5 PROBLEMA

A utilização de produtos a base de plantas medicinais vem sendo muito estimulada no Brasil devido a uma série de fatores, dentre eles, o alto custo dos medicamentos industrializados.

A prática da fitoterapia segura encontra aqui, no entanto, uma série de dificuldades que vão desde a identificação correta do material botânico utilizado, ocasionada pela vasta variedade de espécies vegetais disponíveis, à inexistência de estudos sobre a segurança, eficácia e controle de qualidade de grande parte das plantas.

Desde 1995, o Ministério da Saúde (MS) vem implementando uma série de medidas visando o aprimoramento do produto fitoterápico comercializado no Brasil. Dentre elas está a publicação de monografias atualizadas para as drogas vegetais na Farmacopéia Brasileira, uma vez que a mesma é responsável por estabelecer os padrões de qualidade das drogas.

A Quarta edição da Farmacopéia Brasileira vem sendo publicada desde 1988 e, em 1996, saíram as primeiras monografias para drogas vegetais dentre beladona, boldo, camomila, cáscara sagrada, eucalipto, hamamelis, ipecacuanha, jaborandi, sene e valeriana.

Mais recentemente, uma resolução dispôs sobre o registro de produtos fitoterápicos e recomendou a preparação de medicamentos a base de alcachofra, alho, babosa, boldo-do-chile, calêndula, camomila, confrei, erva-doce, gengibre, hortelã, melissa, maracujá e sene, plantas que contam com estudos de segurança e eficácia determinados. (BRASIL, 2000, BRANDÃO, 2001).

Mas até que ponto essa busca ou mudança contínua para medicamentos considerados naturais, garante a recuperação e/ou preservação da saúde do consumidor brasileiro? Até que ponto os fitoterápicos já industrializados que chegam às farmácias ou as formas básicas, também fornecidas pela indústria e que nos laboratórios das farmácias são manipulados e

transformados em diferentes formas farmacêuticas, garantem, efetivamente, o retorno ou a preservação da saúde do usuário?

Será que há no Brasil uma legislação atual e adequada referente a tais medicamentos e, uma fiscalização pertinente?

O uso de medicamentos naturais passou a ser um problema de Saúde Pública com o advento da produção maciça e o consumo massificado de tais produtos, onde qualquer problema de baixa qualidade não atinge o indivíduo, mas centenas de pessoas por lote considerado como “alterado, adulterado ou impróprio para o uso”, conforme classifica o artigo 62 da Lei Federal nº 6.360 (BRASIL, 1976).

Esse problema se torna mais grave quando constata-se um grande número de associações de plantas medicinais e seus derivados, que na maioria das vezes não tiveram a eficácia e, principalmente, a segurança estudadas, assim como uma indústria desestruturada técnico e profissionalmente para produzir adequadamente (SCHENKEL, 1985; MARQUES, 1992).

Diante do exposto, a proposta do estudo versa em torno da necessidade de uma investigação mais aprofundada de como este processo se inicia. Cabendo, então, a verificação de como se realiza o controle de qualidade de fitorápicos no Brasil. Que estudos são atualmente exigidos e realizados para comprovação da eficácia e segurança de fitoterápicos comercializados no Brasil; e, se esses estudos são suficientes para proteger adequadamente a saúde do consumidor.

Tornou-se imprescindível, verificar também, quais as características da normatização brasileira de fitoterápicos com relação à legislação internacional. É preciso comparar ainda, as exigências para medicamentos quimicamente definidos com aquelas para fitoterápicos.

1.6 JUSTIFICATIVA

Presume-se que a maioria das plantas medicinais e chás vendidos no Brasil não é licenciada, ou seja, está à disposição dos consumidores de forma clandestina. A maior parte desses produtos é largamente utilizada, sem a comprovação científica de seus efeitos, tanto positivos, quanto adversos.

O público e os profissionais de saúde precisam ser providos de informação oficial e atualizada quanto às propriedades benéficas e possíveis efeitos danosos dos fitoterápicos.

Segurança deve ser o critério dominante na seleção de plantas medicinais para o uso no sistema de saúde. Diferentes procedimentos de avaliação, análises químicas, ensaios clínicos e medidas reguladoras, têm que ser aplicados aos vários grupos de produtos.

Ao se introduzir medicamentos fitoterápicos nos programas de atendimento primários de saúde, deverão ser avaliados segurança e eficácia, assegurando provisões adequadas de matérias brutas e processadas, e controle de qualidade. A segurança deve ser a consideração principal, não apenas por meio do treinamento do quadro profissional e técnico e a aplicação de padrões, especificações e boas práticas de fabricação, mas também providenciar para que o público continue bem informado sobre o assunto.

Instala-se uma situação de quase-obrigação de que os produtos tenham origem “natural”; junto aos valores ecológicos, utilizar produtos naturais representa o estilo politicamente correto. E como sempre ocorre, surge a indústria do oportunismo, aproveitando-se dessa tendência e criando falsos mitos, sempre visando à venda de seus produtos mesmo que pouco signifiquem dentro daquele contexto (MARQUES, 1998).

Como tudo isso tem ocorrido *à revelia* da academia, dos cursos universitários e mesmo das instituições governamentais que muito pouco têm feito nessa área, pode-se afirmar que o nosso mercado de fitoterápicos é um tremendo desastre. Avaliações de qualidade de medicamentos fitoterápicos realizadas no começo da década levaram os índices de

insatisfatoriedade a casas acima de 90% com irregularidades as mais diversas, desde trocas e confusões de espécies e adulterações conscientes, acréscimos de produtos controlados a “fórmulas de emagrecimento naturais”, passando pelos mais diversos erros, confusões e omissões legais no tocante a registro, rotulagens e bulas (MARQUES, 1998).

Uma análise mais profunda dos vários aspectos do problema demonstra que, além da necessidade do controle oficial das plantas medicinais verdes ou secas e seus produtos, através da aplicação de uma legislação pertinente, é preciso determinar rapidamente a eficácia e a segurança terapêutica das plantas mais importantes de cada região do país, para que esse controle se faça com o êxito desejado. Subseqüentemente, é preciso determinar que substâncias são responsáveis por essa eficácia e qual seu mecanismo de ação, o que só poderá ser feito a tempo, através da organização de grupos de pesquisa de farmacologia clínica, em número suficiente para proceder a avaliação dessas plantas no menor tempo possível, como a forma mais prática e menos custosa de selecioná-las para estudos químicos e farmacológicos subsequentes que devem anteceder a seu aproveitamento industrial e, também, para permitir sua liberação preliminar como fitoterápicos menos sofisticados para uso pela população.

Assim, justifica-se a elaboração do estudo, em consonância à proposta colocada no Projeto de Pesquisa, de revisão das exigências para investigação da segurança e eficácia, controle de qualidade e outros aspectos de regulamentação de fitoterápicos no Brasil, bem como, a análise e comparação das exigências atuais para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos com aquelas para medicamentos quimicamente definidos.

2 OBJETIVOS

- O objetivo maior deste trabalho é analisar criticamente as exigências da atual regulamentação brasileira quanto a abrangência e rigor dos estudos de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos.
- Constituindo um subconjunto do universo de produtos farmacêuticos definidos como medicamentos, os fitoterápicos diferenciam-se dos demais tanto pela origem (vegetal, ou natural *versus* sintéticos) quanto, principalmente, pela forma de obtenção e definição do princípio ativo (extratos de plantas ou de partes de plantas *versus* substâncias quimicamente definidas).
- Os fitoterápicos, tal como definidos na regulamentação brasileira, são tratados de forma diferenciada dos demais medicamentos quanto aos estudos requeridos para registro e acesso ou permanência no mercado. O tratamento diferenciado quanto a aspectos relativos a comprovações de qualidade (*e.g.* identificação botânica, contaminação por pesticidas *entre outros*) parece óbvio e necessário sob o ângulo técnico-científico, dada a peculiar constituição dos fitoterápicos. As diferenciações quanto a comprovação de segurança e eficácia, entretanto, são, aparentemente, injustificadas do ponto de vista científico.
- E hoje, é consenso no meio científico que a origem natural *per se* não confere atributos de segurança a substâncias ou produtos farmacêuticos. Há uma longa lista de toxinas, carcinógenos e venenos naturais que bem ilustra este fato. Além disso, é consenso também entre os toxicologistas que o uso tradicional ou consagrado da planta não garante que o produto ou medicamento que a contém seja seguro. Sabe-se, por exemplo, que alguns aspectos importantes da toxicidade (*e.g.* mutagenese, carcinogênese e efeitos a longo prazo) não são evidenciáveis a não ser por meio de estudos adequados.

- Por outro lado, os fitoterápicos são, via de regra, misturas complexas de constituintes parcialmente ou totalmente desconhecidos, o que torna – em princípio – muito mais difíceis os estudos toxicológicos voltados para a avaliação de segurança destes produtos. Assim sendo, é aparentemente paradoxal que a reação às inerentes dificuldades metodológicas e incertezas quanto ao valor preditivo dos ensaios toxicológicos neste caso de ‘misturas complexas’, tenha sido um ‘abrandamento’ das exigências quando comparadas ao que é requerido de medicamentos quimicamente definidos.
- Enquadrado pelas considerações acima, o presente trabalho pretende analisar as exigências de comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos na regulamentação brasileira, procurando identificar as diferenças existentes em relação ao que é usualmente requerido para medicamentos em geral, aí incluídos os fármacos quimicamente definidos, e a pertinência, omissões e eventuais falhas deste tratamento diferencial.

3 METODOLOGIA

Para desenvolver o tema, no âmbito deste trabalho, foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica e consultada obras de vários autores, todos citados no texto, que abordaram temas relacionados ao que foi focado.

Parte do levantamento da literatura consultada foi realizada nas bibliotecas de Manguinhos (FIOCRUZ), e da Universidade Estadual de Ponta Grossa, e via INTERNET, tanto por meio de páginas comerciais de busca, quanto das bases MEDLINE e TOXLINE (PUBMED) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos. Destacam-se também as consultas à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da

Saúde na INTERNET (www.anvisa.gov.br), onde foi encontrada a regulamentação brasileira mais recente sobre fitoterápicos.

Este trabalho foi essencialmente teórico, de análise de informações e reflexão, e do ponto de vista metodológico poderia ser classificado como ‘Metodologia com Base na Análise Documental’, que, segundo LÜDKE (1986), revela de forma completa e profunda a multiplicidade de dimensões presentes numa determinada situação, focalizando-a como um todo e “evidenciando a inter-relação dos seus componentes”.

4 A REGULAMENTAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO MUNDO

É possível identificar, ao nível internacional, duas vertentes principais em termos da regulamentação de medicamentos fitoterápicos.

A primeira vertente, representada pelos EUA, e por sua agência reguladora de medicamentos e alimentos (FDA: *Food and Drug Administration*), não trata os fitoterápicos de forma diferenciada dos demais medicamentos. Portanto, neste caso os fitoterápicos, para terem acesso ao mercado, devem atender as exigências de comprovação de segurança e eficácia comuns a quaisquer produtos destinados a diagnosticar, tratar, curar, aliviar sintomas ou prevenir doenças, ou seja aos medicamentos em geral.

Na outra vertente os fitoterápicos são considerados como um grupo especial de medicamentos e, assim sendo, recebem um tratamento diferenciado dos demais em termos regulatórios. Nestes países, aí incluídos o Brasil e a Alemanha, entre outros, os medicamentos fitoterápicos são alvo de regulamentação específica.

Alemanha.

Na Alemanha, uma comissão especificamente designada para este fim (Comissão E), composta por médicos, farmacêuticos, farmacologistas, toxicologistas, representantes da indústria e leigos, num total de 24 membros, é responsável pela análise dos registros e elaboração das monografias.

A Comissão E (fitoterapia e substâncias herbais) foi estabelecida em 1978 como uma divisão independente da então Agência Federal de Saúde Alemã (BGA: *Bundesgesundheitsamt*) para coletar informações sobre medicamentos herbais e os avaliar em termos de segurança e eficácia.

A partir de dados apresentados pelo fabricante, cabe a Comissão E analisar os seguintes aspectos:

- 1) uso tradicional.
- 2) dados químicos.
- 3) estudos experimentais, farmacológicos e toxicológicos.
- 4) estudos clínicos.
- 5) estudos de campo e epidemiológicos.
- 6) registros de caso de pacientes apresentados a partir de arquivos médicos, e
- 7) estudos adicionais, incluindo dados não publicados da marca proprietária.

As avaliações são publicadas na forma de monografias que aprovam ou desaprovam as drogas herbais para venda como medicamento. Dois tipos de monografias são elaboradas: monografias sobre monopreparados (um único componente ou planta) e monografias sobre combinações fixas.

Três possibilidades existem para comercialização de fitoterápicos:

- 1) autorização temporária para drogas herbais antigas até que sejam avaliadas quanto à segurança e eficácia.
- 2) monografias de autorização de comercialização padronizada, e
- 3) autorização de comercialização individual.

Os medicamentos herbais (fitoterápicos) são, em geral, incluídos na categoria de ‘venda livre’, sem exigência de prescrição médica, e comercializados em farmácias, drogarias e lojas de produtos naturais. Alguns medicamentos fitoterápicos, entretanto, são vendidos, ou dispensados apenas sob prescrição em farmácias, *i.e.* apenas contra apresentação de receita médica.

Segundo CALIXTO (2000), a Comissão E havia publicado até então cerca de 300 monografias: 200 “positivas” (favoráveis) e 100 “negativas” (desfavoráveis).

Canadá

Em 1986, a Agência de Proteção à Saúde do Canadá (HPB, *Health Protection Bureau*) constituiu um comitê especial (3 farmacêuticos, 2 herbalistas, 1 nutricionista e 1 médico) para analisar as drogas herbais. A classificação como fitoterápico é baseada em usos tradicionais, mas a reivindicação de determinadas atividades terapêuticas deve ser devidamente respaldada por estudos científicos.

Em 1990, a HPB listou 64 ervas que foram consideradas ‘não seguras’. Em 1992, a HPB submeteu uma proposta regulatória ao Parlamento Canadense e listou outras 64 ervas que foram consideradas ‘adulterantes’.

França

Na França, a aprovação da licença para fitoterápicos está sujeita as normas geralmente aplicadas a todos os medicamentos. Só há um tipo de licença, mas para algumas drogas e preparados vegetais, essa licença é concedida com base em documentação adaptada e formulário resumido. Segundo CALIXTO (2000), em 1990, 115 ervas mais 31 laxantes estavam envolvidos nesse procedimento de aprovação.

Estados Unidos

Ao contrário do que ocorre na Alemanha e em outros países europeus, nos Estados Unidos os fitoterápicos não são destacados do conjunto de medicamentos para fins da regulação e da avaliação de segurança e eficácia. Assim, muitas preparações vegetais comercializadas como ‘fitoterápicos’ em outros contextos, existem no mercado americano não como ‘medicamentos’ mas sim como ‘suplementos alimentares’. Como ‘suplementos alimentares’ tais produtos à base de plantas não podem ter indicações para tratar, curar, aliviar sintomas, prevenir ou diagnosticar doenças, sendo regulados por lei específica.

A comercialização dos suplementos alimentares têm sido regulada nos Estados Unidos, a partir de 1994, pelo *Dietary Supplement Health and Education Act*, (“Lei Sanitaria e Educacional de Suplementos Alimentares ”). Nesta área, o governo dos EUA estabeleceu

ainda a “Agência de Medicina Alternativa” e um Departamento de Suplementos Alimentares no âmbito dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH, *National Institutes of Health*) com as seguintes atribuições e metas:

- 1) explorar o papel potencial dos suplementos alimentares na melhoria da saúde;
- 2) promover o estudo científico dos suplementos para manter a saúde e prevenir doenças crônicas;
- 3) compilar um banco de dados de pesquisas científicas relacionadas aos suplementos;
- 4) coordenar os fundos dos NIH para os suplementos alimentares relacionados com o tratamento de doenças crônicas.

Embora não sejam classificados como ‘medicamentos’ foi reconhecido nos EUA, em outubro de 1994, que suplementos alimentares podem ser úteis para prevenir doenças crônicas e, portanto, podem ajudar a limitar os custos da assistência médica a longo prazo (CALIXTO, 2000).

Ervas e outros produtos à base de plantas, vitaminas e minerais incluem-se nesta definição e são rotulados como ‘Suplemento alimentar ou dietético’, produtos cujas apresentações admitem alguma forma de controle da dosagem, tais como cápsulas, comprimidos, líquidos, entre outros, o que os distingue do produto alimentar convencional. Por outro lado, não podem ser rotuladas como ‘Suplementos Alimentares’ substâncias anteriormente vendidas como drogas (e depois como suplementos alimentares), nem substâncias que estão em fase de estudos clínicos e que não foram vendidas inicialmente como suplementos dietéticos.

Embora não admita indicações terapêuticas, permite-se declarar no rótulo de um suplemento dietético um benefício para a saúde quando a alegação tem relação a uma deficiência nutricional clássica, e se o papel do nutriente ou ingrediente dietético é descrito na literatura, ou ainda se o mecanismo de ação para manter uma função está bem documentado

cientificamente. Entretanto, nesses casos, deve ser claramente explicitado que essa declaração não foi avaliada pela FDA, e que esse produto não se propõe a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença, *i.e.* ele não é, por definição, um medicamento.

Digno de nota é que essa forma de organizar o mercado americano tem trazido diversos problemas ao Brasil, pois, desafortunadamente, a norma brasileira em vigor para alimentos, Decreto-lei nº 986 de 21.10.1969 (arts. 57 e 58), permite a entrada no país, sem registro de alimentos importados em suas embalagens originais (BRASIL 1979 *op cit* MARQUES, 1999). Assim, inúmeros suplementos dietéticos de origem americana (*dietary supplements*), que aqui são comercializados efetivamente como medicamentos, entram no país sem qualquer tipo de controle, quer como suplementos, quer como fitoterápicos (MARQUES, 1999).

África do Sul

Na África do Sul, o comércio de produtos herbais nativos não-beneficiados (ou não industrializados) não é regulamentado. Entretanto, todos os produtos industrializados que contém alegações terapêuticas tem de passar, antes da comercialização, pelo procedimento completo de avaliação de drogas no âmbito do Conselho de Controle de Medicamentos.

Não existem regulamentos específicos para o registro e controle de novos medicamentos herbais “tradicionais”. Remédios antigos, incluindo alguns fitoterápicos bem conhecidos, tais como aqueles à base de *Senna* ou *Aloe*, já são registrados pelo Conselho. Na África do Sul, os padrões farmacêuticos precisam ser consistentes com os da Farmacopéia dos Estados Unidos ou da Farmacopéia Britânica. (WHO, 1998).

Argentina

Na Argentina, as ‘Herboristerias’ são autorizadas a vender medicamentos de plantas isoladas, mas não misturas de preparações vegetais. As misturas de drogas vegetais são controladas por lei específica (Lei nº 16.463). Em 1993, uma norma do Ministério da Saúde da Argentina determinou o registro obrigatório de ervas medicinais. A Farmacopéia Nacional

Argentina estabeleceu controle sobre a existência de extratos brutos, extratos ou frações de composição química complexa e princípios ativos puros. Aproximadamente 89 monografias existem na Argentina, cerca de 56 descrevem plantas brutas isoladas e 33 descrevem extratos ou frações. Entretanto, há falta de controle de matérias-primas, falta de controle sobre as plantas silvestres, falta de critérios científicos para a coleta de plantas, e falta de controle sobre métodos de secagem, conservação ou moagem (CALIXTO, 2000).

Chile

No Chile, os produtos naturais são legalmente diferenciados da seguinte maneira (Código Sanitário):

- drogas destinadas a curar, aliviar ou prevenir doenças;
- produtos alimentícios para uso medicinal e com propriedades terapêuticas; e
- produtos alimentícios para fins nutricionais.

De acordo com a norma para o controle de drogas, produtos alimentícios para uso medicinal, e cosméticos, os produtos herbais com indicações terapêuticas e/ou recomendações de dosagem são considerados medicamentos. A dispensação é restrita a farmácias e drogarias que precisam de uma autorização especial do Ministério da Saúde. De acordo com a norma chilena, registro e autorização formal para comercialização é requerido para fitoterápicos e outros produtos naturais usados como medicamentos. A solicitação de registro deve vir acompanhada da fórmula completa, da rotulagem, de amostras do produto e de uma monografia que permita a identificação da fórmula e demais características do produto (WHO, 1998).

5. EVOLUÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO DOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL

Em 1994, o Ministério da Saúde criou uma comissão para avaliar a situação dos agentes fitoterapêuticos no Brasil. Esta comissão propôs uma diretiva baseada principalmente nas normas alemãs e francesas e, também, nas diretrizes da OMS para drogas herbais.

A Portaria n. 6/SVS de 31.01.1995 estabeleceu a exigência legal para o registro de drogas herbais e definiu o produto fitofarmacêutico como *“droga processada contendo como ingredientes ativos exclusivamente material vegetal e/ou preparados com drogas vegetais. Eles têm a finalidade de tratar, curar, aliviar, prevenir e diagnosticar doenças”*.

As exigências legais para o registro de medicamentos herbais no Brasil incluem documentação de eficácia, segurança e controle de qualidade bem definido. Para ervas medicinais antigas, já registradas, a lei estabeleceu 5 e 10 anos para o estabelecimento de sua segurança e eficácia, respectivamente (CALIXTO, 2000).

Conforme já foi citado, a mais recente norma editada no país foi a Resolução RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000 publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde, regulamentando os produtos fitoterápicos, em substituição à Portaria nº 06/95.

De acordo com esta resolução, fitoterápicos são medicamentos que só podem ter como substância ativa plantas. Na composição, o produto poderá até conter solvente, corante ou adoçante, mas nunca poderá estar misturado com princípios ativos sintéticos. Tem de ser comprovado que o efeito terapêutico tem origem numa planta, extrato, suco ou óleo dela.

A nova regulamentação abre possibilidades para dois tipos de registro de fitoterápicos. Um deles, o tradicional, poderá obter registro apresentando documentação que tenha como base estudos e literatura que comprove seu uso e eficácia ao longo de pelo menos 30 anos. Estes terão no rótulo a palavra “tradicional”.

Quando o produto não se enquadrar na categoria de “tradicional” terá que apresentar testes clínicos e toxicológicos que atestem sua segurança e eficácia. Os pedidos de registro serão analisados pela Sub-Comissão Nacional de Assessoramento em Fitoterapia (Conafit) da ANVISA.

A lei que regulamenta o registro dos medicamentos fitoterápicos no Brasil, segue, de maneira geral, o que estabelece a lei utilizada na Alemanha, que combina as evidências científicas (estudos pré-clínicos, toxicológicos e clínicos), com os conhecimentos tradicionais acumulados pela população com uso milenar das plantas medicinais (YUNES; CALIXTO, 2001).

Pode-se dizer que a atividade de vigilância sanitária teve início formal no Brasil no ano de 1931, com o decreto nº 19 606, regulamentado pelo decreto nº 20 377, ambos dispendo sobre a profissão farmacêutica e seu exercício (BIJOS & PILLAR, 1964). Houve, em épocas anteriores, inúmeras outras normas para atividades relacionadas, porém de menor expressão (NAZARENO, 1987). No que tange às plantas medicinais, os decretos em questão incluíam, no âmbito de atribuições do farmacêutico, “*o comércio direto com o consumidor de plantas medicinais de aplicações terapêuticas*”. Em outro capítulo estabelecia-se que tal comércio era privativo de farmácias e drogarias e, definindo a questão da propriedade dos estabelecimentos já existentes à época, previa-se a renovação da licença, proibia-se o comércio conjunto com fetiches e exigia-se o acondicionamento das plantas em forma livre de pó e contaminação. Por fim, em seu artigo 76, o decreto nº 20 377 determinava a apreensão e inutilização de plantas medicinais “sob classificação botânica” falsa ou desprovidas de ação terapêutica.

A ampliação da intervenção estatal nos setores sociais e na saúde, ocorrida na fase de industrialização brasileira dos anos 30/40, promoveu o desenvolvimento da indústria farmacêutica (FRENKEL, 1978). Nesse contexto entrou em vigor o decreto nº 20 397 de 14.01.1946, que regulamentou as atividades da indústria farmacêutica no Brasil (BIJOS &

PILLAR, 1964). Em seus 125 artigos, esse decreto, separa a normatização do exercício profissional daquela referente à produção farmacêutica, seguindo a linha do decreto nº 19 606, *i.e.* exigia licença prévia para as indústrias, responsabilidade técnica, licenças para as especialidades e questões afetas a produtos oficinais, antissépticos, desinfetantes e outros, definindo também os procedimentos básicos de vigilância sanitária.

Aspecto que mereceu legislação própria e extensa, paralelamente aos medicamentos em geral, foi o que se refere aos então denominados “entorpecentes”. Neste sentido, destaca-se o decreto-lei nº 4720 de 21.09.1942, que fixou normas gerais para o cultivo de plantas entorpecentes e para a extração, transformação e purificação dos seus princípios ativos.

O ano de 1953 marca o aparecimento do Ministério da Saúde, agora individualizado e separado do Ministério da Educação, e voltado para a área de atuação própria. A criação do Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (BRASIL, 1964), merece ser mencionada, pela evidente melhora que acarretou na qualidade dos serviços de vigilância sanitária. Igualmente relevante é a publicação da segunda edição da Farmacopéia Brasileira (1959), que renova as especificações de matérias primas farmacêuticas, apesar de secundarizar de forma marcante os insumos vegetais.

A década de 60 mostrou-se pródiga em outras tantas normas e instrumentos legais na área de vigilância sanitária. Pode-se citar, entre outros, o decreto-lei nº 986 (BRASIL, 1969) que institui normas básicas sobre alimentos, o decreto nº 57 477 (BRASIL, 1977) sobre manipulação, receituário, industrialização e venda de produtos utilizados em homeopatia, a portaria SNFMF nº 17 de 22.08.1966 (instruções sobre instalações e funcionamento de farmácia homeopática) e a portaria 23 de 07.10.1966, com relações de vasilhames, utensílios, livros e demais pertences das farmácias homeopáticas bem como estoque obrigatório dos medicamentos do socorro farmacêutico homeopático (BRASIL, 1977).

Destaque especial deve ser feito em relação à portaria nº 22 de 30.10.1967 (BRASIL, 1967), originária do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia. Essa portaria do SNFMMF estabeleceu normas para o emprego de preparações fitoterápicas, apresentando neste aspecto conteúdo inédito. Seus onze artigos contemplam a definição de produto fitoterápico, as obrigações de apresentação pelo fabricante de dados técnicos sobre a droga, a preparação fitoterápica, a sua fórmula, suas indicações terapêuticas, seu rótulo e bula. A existência de monografia da espécie vegetal na Farmacopéia Brasileira ou outros códigos e formulários oficialmente aceitos, segundo a referida portaria, facilitaria o processo de licenciamento; a inexistência da monografia, por outro lado, remeteria o produto à realização de ensaios farmacológicos e clínicos (toxicidade aguda e crônica, farmacologia animal, experimentação clínica e testes de teratogenicidade).

Nos anos 70, surgiu a lei nº 5991 de 17.12.1973 (BRASIL, 1982) que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Esta lei estabeleceu que a dispensação de fitoterápicos é privativa de farmácias e ervanarias, observados o acondicionamento adequado e a ‘classificação botânica’. Ressalve-se aqui o uso inadequado do termo “classificação botânica”, onde deveria constar o termo “identificação”.

Dizem respeito também às atividades de vigilância sanitária no Brasil o decreto nº 6368 de 21.10.1976 (BRASIL, 1979), que dispõe sobre as medidas de prevenção e repressão ao tráfico ilícito e uso indevido de substâncias entorpecentes ou que determinem dependência física e psíquica, e a lei nº 6437 de 20.08.1977 que descreve as infrações à Legislação Sanitária Federal e estabeleceu as respectivas sanções (BRASIL, 1982).

A lei básica de Vigilância Sanitária no Brasil é a lei nº 6360 de 23.09.1976, que dispõe sobre o controle de medicamentos, drogas, insumos, correlatos, cosméticos, saneantes, e outros produtos. Essa lei buscou “assegurar a identidade, qualidade, atividade, pureza e

inocuidade” dos produtos sujeitos à vigilância sanitária e adotou o “registro” em lugar da “licença”.

Como recomenda a Organização Mundial da Saúde e já ocorre em outros países, o prazo de validade do registro foi reduzido de dez para cinco anos, em função da rápida evolução tecnológica em matéria de produção de medicamentos. Além disso, a lei 6360 /76 é abrangente envolvendo os mais diversos aspectos, desde o ato de estabelecer nomes de produtos, até questões de propaganda, responsabilidade legal pela qualidade dos produtos, bem como vários artigos que definem competências e fiscalização.

A Lei 6360/76 não destaca os fitoterápicos no conjunto dos medicamentos, ficando estes regulados pelas disposições referentes a medicamentos em geral, envolvendo desde aspectos da empresa até registro, produção, comercialização, propaganda e vigilância pós-comercialização.

Em função da própria lei, o Ministério da Saúde procedeu a uma reformulação administrativa interna. Assim, do antigo SNFMM transformou-se em Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária composta por cinco divisões (DIMED, DINAL, DISAD, DICOP e DIPAF), com competência para o controle, avaliação, coordenação e fiscalização das atividades pertinentes (DIAS, 1980).

No início dos anos 80 destacam-se duas portarias relacionadas a fitoterápicos: a portaria nº 19/ DIMED (BRASIL, 1981) que estabeleceu exigências de informações para obtenção da *Aprovação Preliminar de Produto Natural*; e a portaria nº 005/SNVS (BRASIL, 1982) que instituiu o *Certificado de Isenção de Registro de Produto*. No primeiro caso nota-se, pela primeira vez, o aparecimento do termo “produto natural” na legislação, sem quaisquer esclarecimentos ou definições específicas, apesar de citar o termo “fitoterápico” em suas alíneas. Essas normas foram pouco divulgadas e utilizadas, não exercendo efeitos reais e amplos como se desejaria.

Em 1986 foram publicadas também duas portarias relativas a plantas medicinais. A portaria nº 19/ SNVS (BRASIL, 1986) que tornou obrigatório o registro na DINAL das especiarias e ervas destinadas a infusões ou “chás” que não continham indicações terapêuticas no rótulo. A segunda portaria nº 32/SNVS (BRASIL, 1986) define, designa e fixa características para especiarias e ervas destinadas a infusões ou “chás” que não continham indicações terapêuticas nos rótulos.

A partir de um falso pressuposto técnico (ausência de indicações no rótulo) e de conceitos pouco precisos (“vegetais aromáticos”), esta portaria acabou por abrir as portas ao registro e comercialização fácil para inúmeras espécies sem qualquer relação com o uso como alimento (bebidas).

É importante citar a publicação de duas portarias sobre plantas medicinais no ano de 1992: a portaria nº 19/SNVS (BRASIL, 1992), proibindo o uso do confrei (*Symphytum officinale L.*) para uso interno, e a resolução nº 19/SESA (PARANÁ, 1992), proibindo a produção, comercialização e consumo do cambará (*Lantana camara L.*).

O Ministério da Saúde, influenciado por diretivas anteriores da Organização Mundial da Saúde datado de alguns anos atrás (OMS, 1991) reuniu em 1994 uma comissão de especialistas para avaliar a situação dos fitoterápicos no país (BRASIL, 1994, PETROVICK *et al*, 1999).

Em outubro de 1994, a Comissão apresentou a proposta da portaria 123, publicada pela SVS, para regulamentar o registro de fitoterápicos. Um período de tempo foi concedido à sociedade organizada para apresentar sugestões e comentários. A proposta revisada foi incorporada na Portaria nº 6, publicada pela SVS em 1995 (BRASIL, 1995), a qual finalmente estabeleceu os requisitos legais para o registro de drogas fitoterápicas no Brasil.

A Portaria nº 6/SVS define como produto fitoterápico todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais com

finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnósticos, com benefício para o usuário, sendo caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Portanto, substâncias ativas isoladas, sejam ou não de origem vegetal, não podem ser adicionadas a tais preparados.

Matérias-primas vegetais, incluem a planta fresca, a droga vegetal ou qualquer preparação elaborada a partir dela, usada como um componente intermediário na preparação de produtos fitoterápicos.

Marcadores, são os constituintes quimicamente definidos, presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente os próprios ativos, destinados ao controle de qualidade da matéria-prima vegetal, dos preparados fitoterápicos intermediários e dos produtos fitoterápicos.

A Portaria ainda caracteriza outros termos correlatos, normas para a fabricação e comercialização, registro de novos fitoterápicos e revalidação do registro para os fitoterápicos já comercializados.

Sobre a fabricação e comercialização, os requisitos legais exigem documentação completa de eficácia, segurança e qualidade constante definida como condição para o registro de produtos fitoterápicos.

Determina também os casos em que há isenção de registro: drogas vegetais que constem da Farmacopéia Brasileira, e institui normas para a rotulagem e composição de embalagens e bulas.

A Portaria fixou então um interstício máximo de 5 anos para a comprovação da segurança através da realização de testes toxicológicos pré-clínicos, em animais, e clínicos, em voluntários. Os produtos cuja segurança para o uso proposto fosse de nível aceitável teriam seus registros renovados adicionalmente por, no máximo, outros 5 anos, para possibilitar a realização das avaliações farmacológicas e terapêuticas da eficácia para as indicações propostas.

Como nesse período de 10 anos os produtos registrados continuariam sendo comercializados, fixou-se a exigência da inscrição em rótulos e bulas de uma frase que alertasse pacientes, dispensadores e prescritores de que aquele produto estaria passando por uma fase de avaliação técnica. Assim os envolvidos poderiam avaliar melhor a oportunidade efetiva de se iniciar ou continuar com aquela terapêutica de forma consciente.

Desse modo, a partir de seis meses após a vigência da Portaria, deveriam estar presentes nas informações de produtos fitoterápicos, os seguintes dizeres:

- *“PRODUTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E DA TOXICIDADE. O USO DESTE PRODUTO ESTÁ BASEADO EM INDICAÇÕES TRADICIONAIS”*.

Portanto, ao manter a linha geral para os aspectos de segurança, eficácia e qualidade, mas reconhecendo a dificuldade dos produtos já comercializados em atender a esses requisitos, a legislação brasileira propôs um esquema de transição entre o período anterior de exigências quase inexistentes e legislação confusa, e o atual, de exigências técnicas claras e pertinentes a qualquer tipo de medicamento, definindo prazos para essa transição entre os dois períodos.

Em vista da necessidade de orientar a realização dos estudos de segurança e eficácia, foi editada proposta de portaria contendo um roteiro técnico de elaboração de estudos toxicológicos pré-clínicos e clínicos, complementada por preceitos gerais para estudos de eficácia terapêutica, expressa na Portaria SVS nº 116 de 08.08.1996.

Essa norma contém exigências adequadas às particularidades de produtos fitoterápicos, permitindo, por exemplo, a realização concomitante de estudos toxicológicos pré-clínicos e toxicológicos clínicos, para ganhar tempo, argumentando-se que, na maioria dos casos, as espécies a serem estudadas, já eram comercializadas e utilizadas pela população. Além disso,

orienta sobre as metodologias a serem utilizadas e uniformiza a prestação de serviços nessa área.

Após a implementação da Portaria SVS nº 6/95, houve necessidade de aprimoramento de alguns de seus itens, o que foi realizado pela Portaria SVS nº 1029/98.

A Portaria SVS nº 1029/98 tem, basicamente, a mesma estrutura da sua predecessora, mantendo as mesmas definições para produtos fitoterápicos e os mesmos critérios de comprovação da eficácia, segurança e qualidade. Acrescenta o procedimento de registro simplificado para produtos fitoterápicos tradicionais que constarem de lista aprovada pela SVS. No texto dessa portaria ficou estabelecida a estrutura da lista de produtos fitoterápicos tradicionais.

No item correspondente aos dizeres das bulas foram introduzidas modificações, estabelecendo-se dois níveis de informações:

a) para produtos que se encontram em fase de estudo:

“PRODUTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E DA TOXICIDADE. O USO DESTE PRODUTO ESTÁ BASEADO EM INDICAÇÕES TRADICIONAIS”; e

b) para produtos que não se encontram em fase de estudos ou não apresentem comprovação científica:

“O USO DESTE PRODUTO ESTÁ BASEADO EM INDICAÇÕES TRADICIONAIS. NÃO EXISTEM ESTUDOS SUFICIENTES PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DA EFICÁCIA E TOXICIDADE DESTE PRODUTO”.

Os prazos para atendimento da comprovação da segurança e da eficácia dos produtos existentes no mercado foram igualmente mantidos.

Foram acrescentados esclarecimentos necessários sobre os critérios de registro de produtos por similaridade, exigindo a comprovação da equivalência terapêutica através de um ou mais dos seguintes ensaios:

- a) ensaios *in vitro* que tenham correlação e valor preditivo em relação ao desfecho terapêutico almejado;
 - b) ensaios *in vivo* em animais demonstrando a equivalência do efeito farmacológico atribuído ao produto; e
 - c) ensaios clínicos controlados, estabelecendo os efeitos do produto nas doses propostas em relação ao produto considerado similar.
- PORTARIAS SOBRE ISENÇÃO DE REGISTRO
 - PORTARIA SVS Nº 81 DE 13.09.1995 (BRASIL, 1995).

Incluem-se nessa Portaria as seguintes determinações:

- a) a necessidade de se formalizar o pedido de isenção, isto é, o direito legal demanda a verificação da aplicação dos requisitos necessários procurando-se, dessa forma, minimizar os procedimentos de auto-isenção que freqüentemente são observados no mercado;
- b) a definição de um cadastro numerado para os produtos isentos que devem constar da rotulagem e das bulas, orientando assim consumidores, comerciantes e a própria vigilância sanitária encarregada da fiscalização dos medicamentos; e
- c) o reforço à necessidade de bulas, em função da confusão estabelecida de que os produtos isentos de registro estariam dispensados da exigência de bulas, o que corresponde a resquícios das normas antigas e é atualmente inadequado tanto do ponto de vista técnico quanto legal, inclusive em relação ao Código de Defesa do Consumidor.

- PORTARIA SVS Nº 125 DE 01.12.1995 (BRASIL, 1995).

Consta de elaboração de monografias para a composição de *Formulário Nacional de Fitoterápicos*. Pretendeu-se dar condições para publicar em diário oficial monografias completas de produtos fitoterápicos acabados, incluindo-se avaliações toxicológicas, de eficácia terapêutica com indicações precisas com doses recomendadas, restrições de uso, efeitos colaterais e contra-indicações.

De posse desse documento oficial, qualquer empresa farmacêutica ou programa público poderia oficializar seus produtos isentando-os formalmente, desde que mantendo inalteradas todas as especificações expressas na monografia.

- PORTARIA SVS Nº 116 DE 22.11.1995 (BRASIL, 1995)

Essa Portaria lista novas farmacopéias consideradas de bom padrão (Farmacopéia Alemã, Americana e seu Formulário Nacional, Britânica, Européia, Nórdica e Japonesa) e que podem ser usadas como equivalentes à Brasileira na falta de monografia nesta.

- PORTARIA Nº 176/98 (BRASIL, 1998)

Reforça a existência de prazo de validade da concessão de isenção de registro e a necessidade de sua renovação periódica. Ainda constam dessa proposta a proibição do emprego de termos subjetivos como natural e similares, o que já constava na anterior.

- PORTARIA Nº 178 DE 10.03.1998 (BRASIL, 1998)

Lançada como consulta pública, essa Portaria revoga a Portaria 81/95, mas seus conteúdos são bem semelhantes. Definem-se os produtos que podem sofrer a isenção, destacando-se os medicamentos, cujas fórmulas integrais constem da Farmacopéia Brasileira em vigor.

Finalmente, a mais recente norma editada no país foi a Resolução RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000 publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde, regulamentando os produtos fitoterápicos, em substituição à Portaria nº

06/95. A resolução mantém o rígido esquema para fitoterápicos novos, mas cria-se a classe de tradicional.

De acordo com esta resolução, fitoterápicos são medicamentos que só podem ter como substância ativa plantas ou partes de plantas. Na composição, o produto poderá até conter um solvente, corante ou adoçante, mas nunca poderá estar misturado com princípios ativos sintéticos. Tem de ser comprovado que o efeito terapêutico tem origem numa planta, extrato, suco ou óleo dela.

A nova regulamentação abre possibilidade para dois tipos de registro de fitoterápicos.

Um deles, o tradicional, poderá obter registro apresentando documentação que tenha como base estudos e literatura que comprove seu uso e eficácia ao longo de pelo menos 30 anos. Estes terão no rótulo a palavra “tradicional”.

Portanto, a Resolução abre três possibilidades de tradicionalidade:

- a) inclusão do produto na listagem das 13 plantas tradicionais, com o detalhe da elaboração de produtos com diversas formas farmacêuticas preparadas a partir das formas extrativas intermediárias (infuso, decocto, tinturas entre outras).

A resolução da ANVISA traz em anexo uma lista dos 13 produtos que terão registro facilitado, envolvendo plantas européias e constantes da totalidade de referências de boa qualidade, várias delas já submetidas a ensaios clínicos (com margem de segurança e eficácia estabelecidas). São elas: alcachofra, alho, babosa, boldo-do-chile, calêndula, camomila, confrei, erva-doce, gengibre, hortelã-pimenta, melissa, maracujá e sene.

- b) produtos cuja inclusão em diversas bibliografias (citadas no Anexo II) levaria à pontuação mínima de 6 pontos, permitindo sua aceitação como tradicional.
- c) na impossibilidade de aplicação dos itens anteriores, o produto poderia ser apresentado com levantamento bibliográfico amplo, de acordo com as

recomendações gerais da OMS para produto tradicional (uso pontual, patologias leves e preventivas, ausência de relatos de toxicidade).

Em todos os casos, estabeleceu-se prazo de um ano para adaptação às exigências por parte das empresas com produtos registrados ou protocolados no sistema de vigilância sanitária.

Buscou-se também padronizar literaturas de bom padrão e cujo conteúdo refletisse as preocupações voltadas às atividades de registro de produtos. É o que representam as obras do grupo I do anexo II, isto é, são obras elaboradas e editadas ou por órgãos governamentais como a Comissão E do Governo Alemão, ou instituições supragovernamentais com grande credibilidade, como a OMS ou a ESCOP.

Caso haja interesse em se registrar um produto como tradicional, a empresa deve confirmar a presença do seu produto (espécie, forma extrativa, indicações, posologia entre outros) nessas obras, pontuando-as com três pontos para cada citação. Seis pontos atingidos já permitem a avaliação como tradicional.

O grupo II da referida Resolução, procurou seguir a mesma idéia de referenciamento de boas obras, embora nesse caso não-oficiais ou de menor expressão, como as obras editadas pela *British Herbal Medicine Association* e as monografias da *American Herbal Pharmacopoea*.

Incluiu-se nesse grupo, também, a farmacopéia Caribenha (Tramil) como forma de contemplar-se plantas medicinais usadas oficialmente nos países centro-americanos e que pertencem também à flora existente no Brasil.

Ainda dentro desse item, a Resolução 17 inclui a aceitação de “monografias com informações etnofarmacológicas e/ou dados de estudos pré-clínicos e clínicos, realizadas por pesquisadores credenciados pelo CNPq ou equivalente”.

O grupo III envolve vários tipos de obras, desde oficiais (da ANMAT – Argentina), três livros de boa qualidade embora não oficiais (*Vademecum*, *Herbal medicines* e PDR) acrescidos de duas outras obras envolvendo espécies presentes na flora brasileira (Farmácias vivas e 270 plantas ibero-americanas).

Cada citação desse grupo vale 1 ponto, precisando de outras referências ou estudos próprios para validar-se completamente produtos à base das mesmas.

No grupo IV, a Resolução 17 abre, ainda, a possibilidade de serem aceitas outras referências esparsas, ou para espécies não citadas nos livros anteriormente citadas ou como forma de complementação dos pontos necessários para sua consideração como tradicional.

Assim, cada artigo nacional ou internacional, técnico-científico, de bom padrão e referente à espécie e forma extrativa correspondente a do produto, valerão 0,5 pontos. Pode-se, assim, associar-se a presença nos livros acima e completar-se os 6 pontos com artigos isolados, atingindo a tradicionalidade.

Ainda nessa classe, abriu-se outra possibilidade, atribuindo-se pontuação “6” a fitoterápico tradicional estudado clinicamente quanto aos requisitos de eficácia e segurança em centros credenciados.

Nos casos de produtos não constantes de nenhuma das possibilidades anteriores, pode-se tentar a tradicionalidade pela aplicação dos requisitos apontados pela OMS e aceitos pela Resolução 17:

- a) apresentar levantamento bibliográfico amplo, que confirme a tradicionalidade requerida.
- b) espera-se que o levantamento aponte amplitude de uso, em tempo e regiões do Brasil e de outros países; que mostre coerência nas regiões avaliadas; que não tenham ocorrido casos de toxicidade ou estes sejam restritos, leves ou por uso inadequado do produto.

- c) ausência de grupos químicos de risco. Como regra geral, consideram-se como risco os grupos de alcalóides cianogênicos, cumarinas, ou outro que a literatura aponte como citotóxico, mutagênico entre outros.
- d) as indicações do produto deverão ser para patologias leves ou de caráter profilático, como expectorantes, digestivos, analgésicos, antipruriginosos, diuréticos, antioxidantes, entre outras. Não serão aceitos como tradicionais nestes termos os fitoterápicos com indicações de uso crônico ou para patologias graves, como anti-hipertensivos, antidiabéticos, anticancerígenos, imunostimulantes, adaptógenos, antidepressivos entre outros.
- e) complementarmente, além do sugerido pela OMS, incluiu-se na resolução 17 o item referente à comprovação do uso seguro do medicamento fitoterápico por período de 10 anos ou mais.

Quando o produto não se enquadrar na categoria de “tradicional” terá que apresentar testes clínicos e toxicológicos que atestem sua segurança e eficácia.

Os pedidos de registro serão analisados pela Sub-Comissão Nacional de Assessoramento em Fitoterapia (CONAFIT) da ANVISA.

Além dos pontos referentes a registro, essa norma trouxe outras pequenas modificações em relação à Portaria 6, quanto aos aspectos de controle de qualidade.

Na parte de testes de pureza e integridade, retirou-se a exigência de testes de agrotóxicos, entendendo-se que os mesmos são mais relevantes para alimentos.

Manteve-se a necessidade de validação de métodos de eliminação de contaminantes (pesquisa de eventuais alterações na matéria prima), principalmente no caso das drogas vegetais irradiadas. Foi mantido, também, a exigência de testes para metais pesados.

Foi publicada recentemente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Consulta Pública nº 61, de 12 de agosto de 2002, para que sejam apresentadas críticas e

sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico sobre o registro de regulamentos fitoterápicos, visando sua atualização junto ao Sistema de Vigilância Sanitária.

As exigências para o registro de um medicamento fitoterápico são muito maiores em relação à Resolução nº 17.

Esse Regulamento estabelece os critérios para medidas antecedentes ao registro, para a isenção, registro e medidas pós-registro de medicamentos fitoterápicos, em 4 (quatro) categorias:

- a) Medicamento fitoterápico novo;
- b) Medicamento fitoterápico similar;
- c) Medicamento fitoterápico tradicional;
- d) Medicamento fitoterápico isento.

Define medicamento fitoterápico como medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

No ato do protocolo de pedido de registro, o proponente deverá ter cumprido com todas as exigências da etapa de pré-registro e apresentar relatório contendo:

- Prazo de validade: resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto utilizado nos testes, ou estudos de estabilidade de longa duração de acordo com o *GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS*;

- Controle de qualidade da produção: descrição detalhada da fórmula mestre designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI), a denominação citada no *Chemical Abstract Service* (CAS), ou a nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, variedade, autor do binômio, família), respeitando-se esta ordem de prioridade.

- Controle de qualidade de todas as matérias-primas utilizadas:

a) Para droga vegetal: apresentar laudo de identificação botânica emitido por profissional habilitado na área; testes de autenticidade (caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica); testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de matérias estranhas, pesquisa de contaminantes microbiológicos, metais pesados; análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos; relatório descritivo dos métodos de secagem, estabilização e conservação.

b) Para derivado de droga vegetal: laudo de análise do fornecedor, caracterizando o derivado da droga vegetal, onde conste a razão droga/derivado de droga ou teor percentual de princípio ativo e/ou marcador, a nomenclatura botânica oficial e/ou tradicional.

- Controle de qualidade do medicamento: descrição detalhada de todos os métodos analíticos, especificações acompanhadas da referência bibliográfica e do protocolo de validação da metodologia não farmacopeica, de acordo com o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

Para o registro de medicamento fitoterápico novo, deverão ser apresentados estudos científicos que comprovem a segurança e eficácia do uso do medicamento, de acordo com as normas legais vigentes. Estes estudos são de toxicologia pré-clínica, toxicologia clínica, farmacologia pré-clínica e farmacologia clínica.

Já para o registro de um medicamento tradicional, assim como a Resolução nº 17, abre-se três possibilidades de tradicionalidade:

a) inclusão do produto na listagem das 21 plantas tradicionais (alcachofra, alho, boldo, calêndula, camomila, gengibre, hortelã-pimenta, melissa, sene, maracujá, ginkgo, ginseng, espinheira-santa, hipérico, cáscara sagrada, guaraná, cemicífuga, tanaceto, saw palmetto, equinácea e kava-kava), desde que respeitadas integralmente as

especificações nele citadas, respectivamente: parte usada, padronização, formas de uso, indicações terapêuticas, dose, via de administração e restrição de uso;

Comparando com a Resolução nº 17, ficaram de fora as plantas: babosa, confrei e erva-doce. E foram incluídas as plantas: ginkgo, ginseng, espinheira-santa, hipérico, cáscara sagrada, guaraná, cemicífuga, tanaceto, saw palmetto, equinácea e kava-kava.

Poderão ser formuladas outras formas farmacêuticas, desde que sejam apresentadas:

- os cálculos de equivalência de doses entre as formas extrativas e as formas farmacêuticas propostas;
 - testes de dissolução para as formas farmacêuticas sólidas.
- b) produtos cuja inclusão em diversas bibliografias (citadas no anexo II), poderá levar a pontuação mínima de 6 pontos, permitindo sua aceitação como tradicional;
- c) apresentação de levantamento bibliográfico (etnofarmacológico e de utilização, documentações tecnocientíficas ou publicações), para drogas que apresentem evidências de segurança e eficácia, avaliado de acordo com os critérios de indicação para doenças leves, ausência de risco tóxico, ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas e comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 20 anos. Na Resolução nº 17 a comprovação de uso seguro era igual ou superior a 10 anos.

O novo regulamento determina ainda os casos em que há isenção de registro (drogas vegetais que constem da Farmacopéia Brasileira) e institui normas para a rotulagem e composição de embalagens e bulas.

No que se refere às medidas do pós-registro, as alterações de registro devem seguir os processos especificados na GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO.

Decorrido o prazo de validade definido para o medicamento, o fabricante deverá encaminhar o relatório de resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três primeiros lotes produzidos, de acordo com o protocolo aprovado, assim como a declaração do prazo de validade e condições de armazenamento e distribuição definitivos.

Para os medicamentos registrados anteriormente a 31/01/1995, deverão ser apresentados até 31/05/2005 os estudos de comprovação da eficácia do medicamento fitoterápico, de acordo com as exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde CNS (Resoluções 196/96 e 251/97). Neste interstício, as bulas e rótulos devem conter obrigatoriamente os seguintes dizeres:

“MEDICAMENTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS”.

6 EFICÁCIA, SEGURANÇA E CONTROLE DE QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

No Brasil, as plantas medicinais e os fitoterápicos delas obtidos são muito utilizados no tratamento das doenças prevalentes.

No entanto, poucos desses produtos foram estudados de acordo com protocolos científicos modernos. A maioria não pode, portanto, ser aceita como medicamento ético de prescrição livre porque, em geral, são produtos sem eficácia comprovada na espécie humana, sem estudos da eventual toxicidade e sem controle de qualidade apropriado.

Porém, a validação científica desses produtos é essencial ao seu uso como medicamentos alternativos.

No Brasil, a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e a Portaria 116/96 da Secretaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde regulamentam esses estudos, mas não os detalham. Para esse fim, outras publicações devem ser consultadas, particularmente as da Organização Mundial da Saúde que tratam da normatização de condutas éticas e científicas na pesquisa biológica em seres humanos.

Entende-se por qualidade o conjunto de critérios que caracterizam a matéria-prima para o uso ao qual se destina. Portanto, a qualidade da matéria-prima vegetal é a determinante inicial da qualidade do fitoterápico (FARIAS, 1999).

Segundo este autor, somente a qualidade das matérias-primas vegetais não garante, por si, a eficácia, a segurança e a qualidade do produto final. A eficácia é dada pela comprovação, através de ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, dos efeitos biológicos preconizados para esses recursos terapêuticos.

A segurança é determinada pelos ensaios que comprovam a ausência de efeitos tóxicos, bem como pela inexistência de contaminantes nocivos à saúde, como por exemplo, metais

pesados, agrotóxicos, microrganismos e seus produtos metabólitos, produtos de degradação, entre outros.

A segurança e a eficácia dependem de diversos fatores, como a metodologia de obtenção e formulação e a forma farmacêutica, entre outros, e, portanto, devem ser definidas para cada produto, estabelecendo-se parâmetros de controle de qualidade do produto final.

Conforme FARIAS (1999), os estudos de um novo medicamento costumam ser divididos em etapas seqüenciais.

1) a *etapa botânica* está relacionada à identificação do material de estudo:

A primeira etapa do estudo de um fitoterápico é a seleção do material a ser testado, pois é essencial garantir a uniformidade e a estabilidade do produto a ser utilizado durante todo o ensaio.

A planta medicinal oferece dificuldades já na fase preliminar.

Primeiramente, porque é comum a confusão botânica entre espécies afins; em segundo lugar, porque exemplares de uma mesma espécie, colhidos em épocas diferentes, ou de locais diferentes, não têm necessariamente a mesma atividade biológica e; em terceiro lugar, porque é difícil controlar quimicamente um extrato vegetal em virtude do grande número de substâncias normalmente presentes.

Ainda que orientada pelas características genéticas da planta, a síntese química dessas substâncias é controlada por fatores do ecossistema – iluminação, calor, constituição do solo, umidade, entre outros.

Por essa razão, os efeitos biológicos produzidos por uma mesma espécie vegetal podem ser diferentes.

2) a *etapa farmacêutica* está relacionada ao preparo da forma farmacêutica para administração, com a garantia da qualidade e uniformidade da amostra, assim como com sua estabilidade durante os testes pré-clínicos e clínicos:

Para garantir a uniformidade de um fitoterápico, é necessário que os diferentes produtos fitoterápicos intermediários (tinturas, granulados, extratos secos, entre outros) sejam caracterizados através de seus constituintes químicos, ou de sua atividade (s) farmacológica (s).

A opção mais segura seria identificar e determinar a concentração da (s) substância (s) ativa (s), o que nem sempre é possível frente ao grande número de componentes presentes no extrato.

A utilização de substâncias marcadoras, relacionando a concentração das substâncias mais abundantes, ou a dos grupos químicos com a atividade biológica, é a alternativa a ser validada.

3) a *etapa de ensaios biológicos pré-clínicos* está relacionada aos ensaios farmacodinâmicos, farmacocinéticos e toxicológicos em animais de laboratório.

A *etapa clínica*, realizada na espécie humana, está dividida em 4 fases seqüenciais realizadas apenas se existirem indicações seguras de que os benefícios do uso medicinal do novo produto suplantam os riscos de uma possível ação tóxica.

O objetivo principal da etapa pré-clínica é o de determinar experimentalmente o grau de segurança para os testes em seres humanos.

A primeira preocupação desses testes pré-clínicos é a de mostrar a eficácia do material. Nesse ponto, os testes em animais de laboratório podem ser considerados fidedignos, desde que não envolvam alterações do comportamento ou atividade fisiológica específica da espécie humana, como seriam as manifestações sensoriais e intelectuais da ação de um fármaco. (FARIAS, 1999).

Os estudos farmacodinâmicos pré-clínicos têm por objetivo comprovar o efeito que motivou o estudo do novo medicamento e o perfil dos seus efeitos colaterais, relacionando esses efeitos às doses e a um possível mecanismo de ação em várias espécies de animais de laboratório (*in vivo*).

Deve ser considerada a semelhança da reatividade da espécie estudada com as respostas obtidas na espécie humana.

A toxicologia pré-clínica deve indicar qual o grau de confiança a ser depositado em um medicamento a ser administrado à espécie humana. Esses estudos são realizados seguindo-se protocolos bem aceitos internacionalmente.

Os testes de toxicidade geral devem guardar relação dose-efeito satisfatória e permitir estabelecer relação causa-efeito.

No Brasil, a Resolução 196/96 do CNS regulamenta a pesquisa em seres humanos.

É estipulado que os testes de toxicidade para avaliação do risco de um novo medicamento sejam realizados em três espécies de mamíferos, uma delas não roedora.

Nos testes gerais, as espécies mais utilizadas são camundongos e ratos, machos e fêmeas, de linhagens exogâmicas bem definidas e de características fisiológicas conhecidas.

A duração dos testes toxicológicas é variável e, na prática, serve para diferenciá-los através de denominações diferentes.

No estudo de *toxicidade aguda*, os animais são tratados uma única vez com o produto em teste ou, eventualmente, com doses parceladas em período não superior a 24 horas.

A avaliação dos resultados imediatamente após esse período, permitirá conhecer a espécie mais sensível e o índice de letalidade; a forma de morte produzida pelo excesso do produto em teste e os órgãos alvo; as alterações comportamentais e os sinais que precedem a morte. As alterações hematológicas, da bioquímica e urinária.

A manutenção de alguns desses animais tratados agudamente por 7 e 14 dias, permitirá, também, verificar os efeitos tardios do tratamento e se a recuperação da ação tóxica ocorre durante esse período de observação dos animais sobreviventes.

Esse teste agudo é obrigatório para todos os tipos de materiais em teste, independente do tempo de uso proposto para a espécie humana, pois evidencia o risco de intoxicações agudas, inadvertidas ou não, e a forma de preveni-las.

Nos estudos de *toxicidade com doses repetidas*, também chamados estudos *a longo prazo* ou estudos de *toxicidade crônica*, o produto em teste é administrado a intervalos regulares durante períodos variáveis de até 1 a 2 anos.

A finalidade desses testes com múltiplas doses é descobrir ações qualitativa ou quantitativamente diferentes produzidas pelo maior tempo de exposição ao produto, permitindo, também, medir a latência para instalação dos efeitos tóxicos e o acúmulo da droga no organismo.

Uma vez comprovada a relação entre doses e efeitos tóxicos, é possível determinar a maior dose que não produz efeito tóxico detectável, parâmetro importante na avaliação da margem de segurança do fármaco e no qual se baseia o cálculo da dose inicial a ser empregada nos testes clínicos.

A duração dos testes de toxicidade crônica guarda relação direta com a intenção de uso na espécie humana: se em dose única, ou parcelada em 24 horas, a administração experimental intermitente deverá ser de no mínimo 14 dias; se o tratamento humano é previsto para 7 ou 30 dias (ou mais) de duração, os animais devem ser tratados ininterruptamente por um mínimo de 30 ou 90 dias, respectivamente.

De acordo com essa duração, os testes de doses repetidas são subdivididos em testes *subagudos*, ou de *doses repetidas* (menos de 30 dias de tratamento); testes *subcrônicos* (mínimo de 30 dias) ou testes *crônicos* (mínimo de 90 dias).

Os estudos farmacocinéticos pré-clínicos servem para avaliar o destino do fármaco depois da sua administração ao animal de experimentação.

A velocidade e a intensidade de absorção, a distribuição no organismo, a afinidade pelos sítios de ligação, as formas de metabolização, a velocidade e os órgãos responsáveis por sua excreção do organismo são todos parâmetros importantes para os estudos de eficácia e toxicidade.

O seu conhecimento permite antecipar os efeitos tóxicos com administração de doses repetidas e as interações prováveis com outros medicamentos, além de permitir o cálculo da frequência de administração necessária para manter estável o seu nível plasmático.

Essas informações, além de facilitarem a extrapolação à espécie humana, permitem estabelecer, com mais fundamento, as bases iniciais da terapêutica humana.

A extrapolação desses estudos será tanto mais fidedigna quanto mais próxima do homem estiver a espécie animal em estudo, mas não elimina a necessidade desses estudos serem repetidos, oportunamente, na espécie humana.

7 ETAPA CLÍNICA OU ETAPA DE ENSAIOS NA ESPÉCIE HUMANA

Essa etapa tem a finalidade de comprovar o potencial terapêutico do medicamento na espécie humana. Os estudos propostos devem ser justificados por evidências de uma atividade farmacológica de interesse terapêutico e cabalmente embasados nas experiências farmacodinâmicas e toxicológicas pré-clínicas.

A legislação brasileira normatizando a pesquisa em humanos, atualizada pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996 *op cit* LAPA, 1999), considera que os estudos clínicos de um novo medicamento estendem-se desde sua primeira administração ao ser humano até a obtenção de dados sobre sua eficácia e segurança terapêutica em grandes grupos populacionais. Esses estudos devem ser realizados em 4 fases sucessivas:

- **Fase I** – Com um número reduzido de voluntários sadios para a obtenção de dados relativos à farmacodinâmica (efeitos em função da dose), farmacocinética (vias de absorção, vida média, metabolização e excreção, alterações no local da aplicação, biodisponibilidade (na administração oral) e posologia. Nessa etapa é possível, ainda, confirmar a toxicidade previstas nos testes pré-clínicos, relacionada – ou não – ao efeito principal desejado.
- **Fase II** – Com um número reduzido de pacientes (10 a 15), em tratamento de curta duração, para testar a efetividade do medicamento na patologia para a qual ele é proposto. Esses estudos permitem avaliar também a efetividade e a toxicidade do novo medicamento com relação às alterações introduzidas pela doença, ou eventualmente, originadas da interação com outros medicamentos de uso simultâneo.

- **Fase III** – Com um número maior de pacientes e tratamentos mais prolongados, visando à comprovação da segurança e da efetividade do tratamento, à determinação da menor dose eficaz e à utilidade do medicamento comparativamente a um placebo e a uma substância de referência com atividade semelhante. As conclusões devem ser baseadas em comparações estatísticas.
- **Fase IV** – Com um grande número de pacientes para comprovação clínica da indicação terapêutica do novo fármaco e das doses definidas anteriormente. Esses estudos devem ser realizados simultaneamente com um grupo placebo e um grupo tratado com substância de referência (controle positivo). Pelo número de pacientes envolvidos, sua execução é cara e difícil.

8 ENSAIOS DE QUALIDADE DE MATÉRIAS-PRIMAS VEGETAIS

a) Análise sensorial ou organoléptica

A análise sensorial, ou seja, a análise do aspecto visual, do sabor, do odor e da percepção ao tato de matérias-primas vegetais é o meio mais simples e rápido de verificar alguns parâmetros de qualidade, principalmente de identidade e pureza. Além disso, um produto que se diferencia do usual será rejeitado pelo consumidor, tendo sua credibilidade comprometida.

Quanto a pureza, muitas vezes a simples análise organoléptica pode permitir a verificação da contaminação por fungos ou o odor de material em decomposição.

b) Verificação da autenticidade

A autenticidade de uma amostra vegetal é dada pelos parâmetros de identidade botânica através de ensaios macro e microscópicos, bem como pela presença dos constituintes químicos ativos e/ou característicos da espécie. As características organolépticas, em muitos casos, também são auxiliares na identificação, bem como nos ensaios de pureza.

A identificação botânica de um vegetal exige a análise das diferentes partes da planta, como, por exemplo, flores, frutos, folhas e caules, estando a descrição completa documentada em literaturas especializadas da área de botânica.

Para as plantas medicinais, como normalmente trabalha-se somente com os farmacógenos, faz-se necessária a utilização de literaturas mais específicas, em que são encontradas as descrições das partes das plantas empregadas farmaceuticamente.

No caso de plantas íntegras ou grosseiramente rasuradas, essa análise é realizada através da avaliação do conjunto das características morfológicas. A análise de amostras pulverizadas é mais complexa, exigindo o reconhecimento de estruturas microscópicas características e

diferenciais, complementada com as análises químicas. Sendo assim, a aquisição de matérias-primas íntegras deve ser preferencial.

▪ ***Caracteres botânicos macroscópicos***

Esses ensaios correspondem à análise a olho nu ou com auxílio de lupa. Nas análises de rotina são necessários conhecimentos básicos de botânica, disponibilidade de literatura especializada e, preferencialmente, de material para comparação, como amostra autêntica, desenhos ou fotos realizados em colaboração com os profissionais botânicos.

▪ ***Caracteres botânicos microscópicos***

Essa análise é realizada com auxílio do microscópio, exigindo, inicialmente, a preparação adequada do material. A preparação das lâminas pode ser realizada a partir de drogas inteiras ou de material fragmentado, fazendo-se cortes histológicos. Se isso não for possível, pode-se analisar o próprio pó da droga.

As estruturas celulares mais freqüentemente pesquisadas são os tipos de tricomas (tectores, glandulares), tipos de estômatos, estrutura dos vasos, entre outras. Para algumas destas estruturas é preconizada a análise quantitativa, como o índice de estômatos, empregado como característica de diferenciação para algumas espécies. Em certos casos, a análise microscópica permite, além da verificação da autenticidade da amostra, outras inferências a respeito da qualidade do material.

▪ ***Identificação através de constituintes químicos característicos***

- Reações químicas de caracterização:

Devem objetivar o estabelecimento de reações químicas de caracterização desses constituintes ou de um perfil cromatográfico para a espécie, bem como o isolamento, a purificação e a elucidação estrutural das substâncias principais. Essas substâncias devem,

preferencialmente, possuir uma relação com a atividade terapêutica e/ou com a identificação da espécie.

As reações químicas permitem verificar a presença de grupos de substâncias, por exemplo, flavonóides, alcalóides, esteróides, entre outros, sendo métodos simples, de rápida execução e baixo custo.

- Verificação da pureza da amostra:

Alguns critérios, tais como a presença de elementos estranhos à droga, teor de umidade, contaminação microbiológica e parasitária, resíduos de pesticidas e de metais pesados, entre outros, são, freqüentemente estabelecidos nas farmacopéias de forma genérica para todas as drogas vegetais.

A Farmacopéia Brasileira (1988) e, também, a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992, 1992), classificam os elementos estranhos em três grupos:

- a) partes do organismo ou organismos dos quais a droga deriva, excetuados aqueles incluídos na definição e descrição da droga, acima do limite de tolerância especificado na monografia – *p. ex. pedúnculos florais maiores que 2 cm em amostras de flores de camomila.*
- b) Quaisquer organismos, porções ou produtos de organismos além daqueles especificados na definição e descrição da droga em sua respectiva monografia – partes de outras espécies vegetais, insetos entre outros.
- c) Impurezas de natureza mineral não inerentes à droga, tais como pedras, areia ou terra.

▪ ***Pesquisa de constituintes químicos indesejáveis***

A análise de substâncias químicas indesejáveis pode ser realizada através de reações químicas de caracterização ou empregando métodos cromatográficos.

- ***Determinação do teor de cinzas***

A determinação do teor de cinzas permite a verificação de impurezas inorgânicas não-voláteis que podem estar presentes como contaminantes.

- ***Determinação do teor de umidade***

O excesso de umidade em matérias-primas vegetais permite a ação de enzimas, podendo acarretar a degradação de constituintes químicos, além de possibilitar o desenvolvimento de fungos e bactérias. O teor de umidade estabelecido nas diferentes farmacopéias varia entre 8 e 14 %, com poucas exceções especificadas nas monografias.

Diversos métodos podem ser empregados. A Farmacopéia Brasileira (1988) preconiza os métodos gravimétrico, da destilação azeotrópica e volumétrica (Karl Fischer). O método gravimétrico, também descrito nas Farmacopéias Britânica e Alemã e pela OMS, é mais adequadamente denominado perda por dessecação (DEUTSCHES, 1991; WHO, 1992, 1992; BRITISH, 1996 *op cit* FARIAS, 1999).

- ***Pesquisa de contaminantes microbiológicos***

As drogas vegetais podem conter um grande número de fungos e bactérias, geralmente provenientes do solo, pertencentes à microflora natural de certas plantas ou mesmo introduzidas durante a manipulação. Dependendo das condições de manejo, secagem e armazenamento, microorganismos viáveis podem desenvolver-se, intensificando a contaminação (WHO, 1992 *op cit* FARIAS, 1999).

A determinação dos limites de tolerabilidade é discutida em vários países, sendo freqüentemente aceitos os valores estabelecidos para alimentos.

A Farmacopéia Brasileira não estabelece limites específicos para drogas vegetais, sendo detalhadamente descritos os métodos de filtração por membrana, contagem em placa ou em

tubos múltiplos, aplicáveis à contagem de microrganismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir com o teste de esterilidade (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988 *op cit* FARIAS, 1999).

A Organização Mundial da Saúde também diferencia limites, de acordo com o destino do material, apresentando alguns valores diferentes da Farmacopéia Européia (WHO, 1992, 1992). As técnicas de determinação da carga microbiana estão descritas na publicação da Organização Mundial da Saúde, bem como nas farmacopéias.

▪ ***Pesquisa de agrotóxicos ou pesticidas***

Como agrotóxicos ou pesticidas consideram-se os diferentes produtos empregados no combate a organismos danosos às plantas, tais como: raticidas (contra ratos, camundongos e outros roedores); inseticidas (contra vários insetos e alguns artrópodos); herbicidas (contra ervas indesejáveis) e fungicidas (contra os diferentes tipos de fungos).

As técnicas de análise estabelecidas para essas substâncias dependem do grupo químico a que pertencem segundo a estrutura ou composição química. A Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992 *op cit* FARIAS, 1999) apresenta a classificação das substâncias mais freqüentemente empregadas (hidrocarbonetos clorados e agrotóxicos correlatos, derivados clorados do ácido fenoxiacético, organofosforados, carbamatos, ditiocarbamatos, inorgânicos, de origem vegetal e outros).

Entre os diversos produtos, os hidrocarbonetos clorados e alguns organofosforados possuem ação residual prolongada, os demais possuem, geralmente, uma ação residual muito curta. Portanto, a Organização Mundial da Saúde recomenda, principalmente no caso de matérias-primas de origem duvidosa, a realização de testes para a verificação da presença ou quantificação de organoclorados e organofosforados (WHO, 1992 *op cit* FARIAS, 1999).

Os limites toleráveis de agrotóxicos, semelhantemente à contaminação microbiana, também estão diretamente relacionados às regulamentações para alimentos.

▪ ***Pesquisa de metais pesados***

A presença de metais pesados em plantas medicinais pode ser decorrente de diversos fatores, tais como poluentes ambientais ou resíduos de agrotóxicos (WHO, 1992 *op cit* FARIAS, 1999).

O estabelecimento de limites de tolerância para esses elementos em plantas medicinais tem sido discutido. Algumas legislações consideram adequados os limites determinados para alimentos, outras, no entanto, entendem que as drogas vegetais devem seguir os mesmos critérios fixados para as demais matérias-primas farmacêuticas e medicamentos.

9 PADRONIZAÇÃO DE ERVAS E QUALIDADE DOS PREPARADOS BOTÂNICOS

Atualmente, devido a diversos fatores, como o alto custo dos medicamentos industrializados ou o próprio modismo, verifica-se uma grande expansão na utilização e no comércio de plantas medicinais, drogas vegetais e produtos fitoterápicos.

A expansão do mercado de produtos vegetais vem incentivando as farmácias, especialmente, aquelas de manipulação, a comercializá-los. Nestes estabelecimentos, é possível adquirir desde plantas medicinais devidamente secas e embaladas, destinadas a preparações caseiras, como também fórmulas farmacêuticas elaboradas a partir de extratos.

No entanto, a falta de padronização e a má qualidade do material vegetal comercializado no Brasil constituem um problema que vem sendo discutido há anos.

O controle de qualidade deve-se aplicar aos vegetais desde o momento da sua coleta, a qual tem que se verificar nos períodos mais adequados da evolução da planta, de acordo com a parte a ser utilizada, conforme o seu desenvolvimento e terreno.

Este é o primeiro passo para que se tenha os teores adequados de diferentes princípios ativos. Deve-se colher a planta certa, na estação do ano e na hora certas, para que se tenha, efetivamente, o componente adequado para sua transformação em medicamento.

Conforme POZETTI (1995), o controle dos vegetais deve ser rígido e, somente então, os mesmos podem ser encaminhados à produção de tinturas, formas básicas de uso fitoterápico. Uma boa tintura se constitui em meio caminho andado para a obtenção de um bom medicamento fitoterápico. E a certeza de se ter uma boa tintura só é viável através de controle de qualidade adequado e bem aplicado.

Segundo BRANDÃO (1997), a verificação da qualidade de drogas vegetais consiste na realização de uma série de análises botânicas, químicas e físico-químicas, por meio de técnicas descritas pelas Farmacopéias 1^a e 4^a Edições e literatura especializada.

Algumas análises mais simples, no entanto, podem ser executadas na própria farmácia, permitindo ao farmacêutico conhecer as condições da amostra adquirida. Para este fim, o autor recomenda a execução do seguinte:

1 . Identificação da amostra. Esta análise é efetuada por meio da observação detalhada das características organolépticas (cor, odor e sabor) e morfológicas (macroscópicas e microscópicas) das drogas. Para comparação, devem ser utilizadas amostras referências, coletadas ou adquiridas, que tenham sido identificadas por um botânico especialista. Um pequeno arquivo com fotocópias obtidas de literatura especializada, contendo as principais características de cada droga, também auxilia a identificação;

2 . Verificação da presença de contaminantes. Por meio de uma análise minuciosa do material, buscando detectar a presença de elementos estranhos como outras partes do mesmo vegetal que não seja a droga ou outras matérias orgânicas ou inorgânicas estranhas. Os materiais estranhos devem ser separados, pesados e o seu percentual calculado. Algumas monografias das Farmacopéias descrevem a porcentagem permitida de elementos estranhos para cada droga e, na ausência deste dado, os mesmos não devem estar presentes;

3 . Verificação da presença dos constituintes químicos ativos por meio de cromatografia em camada delgada (CCD). Trata-se de uma técnica que envolve a utilização de placas recobertas de sílica, preparadas manualmente ou adquiridas prontas no comércio. Por meio desta técnica, é possível verificar a identidade de uma droga.

Para comparação, devem ser efetuadas paralelamente a cromatografia com extratos obtidos de amostras da mesma planta coletadas recentemente e identificadas por botânico especialista (amostra referência). Um pequeno arquivo, com fotocópias dos perfis cromatográficos existentes na literatura, também é útil.

Para CALIXTO (2000), os fatores críticos para o emprego clínico dos medicamentos fitoterápicos envolvem, especialmente, dificuldades de controle de qualidade e da estabilidade desses produtos.

As plantas contêm várias centenas de componentes e alguns deles presentes em concentrações muito baixas.

Apesar dos procedimentos modernos de análises químicas que estão disponíveis, só raramente as investigações fitoquímicas têm êxito em isolar e caracterizar todos os metabólitos secundários presentes no extrato vegetal.

Além disso, os componentes das plantas variam consideravelmente, dependendo de vários fatores que prejudicam o controle de qualidade de agentes fitoterápicos.

O controle de qualidade e a padronização de medicamentos herbais envolvem várias etapas. Entretanto, a fonte e qualidade das matérias-primas desempenham um papel chave em garantir a qualidade e estabilidade dos preparados herbais.

Outros fatores, tais como o uso de plantas frescas, temperatura, exposição à luz, disponibilidade de água, nutrientes, período e época da coleta, método de coleta, secagem, embalagem, armazenamento e transporte de matéria-prima, idade e parte da planta coletada, entre outros, podem afetar grandemente a qualidade e, conseqüentemente, o valor terapêutico dos medicamentos herbais.

Alguns constituintes vegetais são lábeis ao calor e as plantas que os contêm precisam ser secadas em baixas temperaturas. Além disso, outros princípios ativos são destruídos por processos enzimáticos que continuam por longos períodos de tempo após a coleta da planta. Isto explica por que a composição de drogas baseadas em ervas, freqüentemente varia muito.

Dessa forma, a padronização e controle de qualidade adequados das matérias-primas e dos próprios preparados herbais deveriam ser realizados permanentemente.

Conforme o autor, nos casos em que os princípios ativos são desconhecidos, substância (s) marcadora (s) deveria (m) ser estabelecida (s) para propósitos analíticos. Entretanto, segundo ele, na maioria dos casos estes marcadores nunca foram testados para ver se eles realmente explicam a ação terapêutica relatada para as drogas herbais.

Além desses fatores variáveis, outros, tais como o método de extração e a contaminação com microrganismos, metais pesados, pesticidas, entre outros, também podem interferir na qualidade, segurança e eficácia das drogas herbais.

Para evitar tais problemas, e visando manter o máximo possível a estabilidade e a qualidade dos medicamentos fitoterápicos, as indústrias estão procurando melhorar a qualidade da matéria-prima vegetal, através do cultivo de plantas medicinais em larga escala.

Além de poder eliminar as variações, tais como clima, nutrientes e luminosidade, o cultivo em larga escala permite selecionar espécies com maior teor de princípios ativos, controlar pragas, ou ainda, o que é fundamental, evitar contaminações por metais pesados, inseticidas e outros fatores que afetam diretamente a qualidade, a segurança e a eficácia clínica dos medicamentos fitoterápicos.

Os recentes avanços que ocorreram nos processos de purificação, isolamento e elucidação da estrutura de substâncias de ocorrência natural, tornaram possível estabelecer estratégias apropriadas para a análise da qualidade e o processo de padronização dos preparados herbais a fim de manter tanto quanto possível a homogeneidade do extrato vegetal.

Dentre outras, a cromatografia em camada fina, a cromatografia gasosa, a cromatografia líquida de alta performance, a espectrometria de massa, a espectrometria infra-vermelha, a espectrometria ultravioleta visível, entre outras, usadas separadamente ou em conjunto, podem ser utilizadas com sucesso para a padronização e para controlar a qualidade tanto da matéria-prima, quanto das drogas herbais prontas.

10 DISCUSSÃO

Está em vigor no país hoje a RDC n° 17, resolução que normatiza o processo de registro para produtos fitoterápicos. Essa resolução divide os medicamentos elaborados a partir de plantas em medicamento fitoterápico novo, medicamento fitoterápico similar e medicamento fitoterápico tradicional.

O medicamento chamado tradicional é aquele elaborado a partir de plantas medicinais que tem por base a tradição e a cultura popular. Esse tipo de produto não tem evidências conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, e sua eficácia é validada por meio de levantamentos etnofarmacológicos e por meio da utilização de documentações tecnocientíficas ou publicações indexadas.

Porém, há uma grande dificuldade em estabelecer o conceito de tradicionalidade de forma objetiva. O Brasil não tem muita tradição em termos de uso de plantas medicinais, caso a referência de comparação seja a China ou a Índia, por exemplo. Nesses países, utilizam-se plantas há milênios e existem documentações sobre essa tradição. Poucas obras podem auxiliar essa tentativa de documentar-se a tradicionalidade brasileira em fitoterápicos.

Na Resolução n° 17, buscou-se padronizar literaturas de bom padrão e cujo conteúdo refletisse as preocupações voltadas às atividades de registro de produtos.

Todavia, o problema para essa forma de tradicionalidade tem sido a aquisição das literaturas citadas na referida resolução. As livrarias científicas ainda não dispõem de tais obras, levando os interessados à busca pela Internet e aquisição diretamente com a OMS, ou outra entidade afim.

Já o medicamento denominado novo precisa ter sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas através de estudos completos em animais e em seres humanos.

Porém, controlar eficácia e toxicidade é muito difícil porque em uma planta pode ser encontradas diversas substâncias. Para estudar as substâncias ativas, deve-se conhecer tudo o que tem na planta. É preciso determinar quais são as substâncias que atuam, como se combinam, se uma potencializa a outra.

A definição de medicamento fitoterápico, segundo a Resolução nº 17, deixa entrever que a transformação de uma planta em medicamento deve visar a preservação da integridade química e farmacológica do vegetal, garantindo a constância de sua ação biológica e a segurança de utilização, além de valorizar o seu potencial terapêutico.

Para atingir esses objetivos, a produção de fitoterápicos requer estudos prévios relativos a aspectos botânicos, agronômicos, fitoquímicos, farmacológicos, toxicológicos, de desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas.

Conforme CALIXTO (2000), apesar do vasto uso destes medicamentos em todo o mundo, poucos foram até o momento estudados cientificamente para comprovação de sua eficácia clínica e para a avaliação de sua segurança.

Se comparados aos medicamentos sintéticos, os medicamentos fitoterápicos apresentam diferenças importantes. A primeira delas, é que raramente os princípios ativos são conhecidos. Ao contrário do que é observado com os medicamentos sintéticos, o controle de qualidade, a padronização e a estabilização dos medicamentos fitoterápicos, constituem uma tarefa bastante complexa.

Segundo esse mesmo autor, a qualidade e a disponibilidade da matéria-prima para a fabricação dos medicamentos fitoterápicos são fatores bastante problemáticos, fato que não é observado em relação aos produtos sintéticos. Ao contrário do que se observa com os medicamentos sintéticos, quando milhares de estudos clínicos são realizados, poucos medicamentos fitoterápicos foram objeto de estudos clínicos duplo-cegos, aleatórios e bem controlados, de acordo com padrões aceitos internacionalmente.

De maneira geral, as pesquisas desenvolvidas com plantas medicinais, realizadas em vários laboratórios, limitam-se a descrever resultados preliminares e, eventualmente, confirmar alguns efeitos preconizados para algumas espécies vegetais usadas na medicina popular. Raramente consegue-se isolar e caracterizar quimicamente o (s) princípio (s) ativo (s) responsável (s) pelo efeito detectado.

Um dos fatores limitantes para o progresso dessas pesquisas, é a ausência de interação entre os farmacólogos e químicos. Soma-se a isso a necessidade de equipamentos modernos e sofisticados, indispensáveis às análises químicas, e a importância de o farmacólogo dispor de métodos biológicos rápidos e confiáveis, e sempre que possível econômicos, para testar em número muito grande de frações, contendo misturas de compostos, para permitir o monitoramento e o isolamento do princípio ativo.

Por outro lado, a enorme variedade de plantas e o fato de uma mesma espécie poder apresentar características diferentes de acordo com o ecossistema em que vive, dificultam o controle de qualidade.

O controle de qualidade dos medicamentos deve ser uma das primeiras preocupações da indústria farmacêutica fitoterápica. A industrialização de medicamentos deve-se dar de acordo com normas rígidas de fabricação e de controle de qualidade, em todas as suas fases, com finalidade de fazer chegar ao consumidor produtos padronizados, em condições apropriadas para uso e dentro de padrões de estabilidade os melhores possíveis.

Segundo SONAGLIO *et al*, *op cit* SIMÕES *et al*. (1999), a obtenção de produtos fitoterápicos, quer seja em escala officinal, hospitalar ou industrial, requer conhecimentos e habilidades especiais dos três pontos do ciclo de produção de medicamentos (insumo, ciclo de transformação e medicamento).

Os insumos englobam não somente as matérias-primas, mas também os serviços de pessoal, as técnicas e metodologias de produção e controle e gerenciamento da qualidade, as

áreas físicas, os equipamentos, os recursos financeiros e a filosofia empresarial voltada para a obtenção de produtos de qualidade adequada.

Os conhecimentos e habilidades devem relacionar-se objetivando a produção de produtos farmacêuticos adequados, de acordo com os conceitos de qualidade total.

Sob o termo qualidade total entendem-se todas as ações de planejamento, supervisão e gerenciamento da qualidade, compreendendo os insumos, o ciclo de produção, que contempla as ações de transformação e os produtos intermediários resultantes, e o produto final, o medicamento.

Por qualidade compreende-se o nível de satisfação do produtor e usuário do medicamento e o cumprimento de requisitos pré-fixados que conduzam à sua total adequabilidade ao fim a que se destina.

Porém, sabe-se das dificuldades que as indústrias vêm enfrentando em manter em boas condições a qualidade, eficácia clínica e segurança para os medicamentos fitoterápicos.

Segundo CALIXTO (2000), considerando os avanços ocorridos nas últimas décadas, em relação aos métodos analíticos de isolamento e identificação química de constituintes de plantas, raramente essas metodologias permitem a identificação e a caracterização de todos os princípios presentes nos extratos de plantas. Além dessas dificuldades, o teor dos constituintes presentes nas plantas varia consideravelmente em função de fatores externos, incluindo temperatura, umidade, luminosidade, nutrientes do solo, método de coleta, secagem e transporte, parte da planta usada.

Cada um desses fatores pode afetar diretamente a qualidade da matéria-prima vegetal e, conseqüentemente, o produto final e a eficácia clínica dos medicamentos fitoterápicos.

Alguns componentes presentes nas plantas são sensíveis a altas temperaturas, requerendo, portanto, métodos adequados de preparo dos extratos. Além disso, existem nas plantas muitos sistemas enzimáticos próprios que, mesmo depois da coleta das mesmas,

podem continuar ativos e degradar os princípios ativos, afetando a qualidade e a eficácia dos medicamentos fitoterápicos.

Diante do exposto, conclui-se que, com a publicação da Resolução nº 17, resolução que normatiza o processo de registro para produtos fitoterápicos, criaram-se amplas possibilidades de registro para medicamentos considerados tradicionais e formou-se um rígido esquema para o registro de produtos considerados novos.

E com isso, a legislação em vigor no país, abriu precedentes para uma burocratização do sistema de aprovação de registros para produtos à base de plantas, permanecendo uma verdadeira institucionalização dos protocolos.

Mesmo com toda a confusão criada em relação ao registro desse tipo de produto, o mercado continuou em franco crescimento e a falta de atitude fiscalizatória tem deixado crescer a mais nova forma de se estabelecer um novo produto sem a necessidade de estudos ou de registro, qual seja, através das farmácias de manipulação.

Conforme alguns autores consultados, há um elevado índice de reprovação de drogas vegetais no país e que as exigências da Resolução nº 17 não estão sendo cumpridas.

Em pesquisa realizada por BRANDÃO *et al* (2001), foram analisadas 51 amostras vegetais adquiridas em farmácias/drogarias, ervanarias e mercados/supermercados da região metropolitana de Belo Horizonte. As análises laboratoriais foram realizadas de dezembro de 1998 a julho de 2000.

Os resultados das análises demonstraram que a maior porcentagem de amostras reprovadas (50%) foram provenientes de ervanarias, sendo que a maior causa de reprovação foram os equívocos quanto a identificação do material botânico comercializado.

Os resultados das análises demonstraram também que mais de um terço das amostras reprovadas (34,8%) foram provenientes de farmácias/drogarias, cujas causas das reprovações estiveram relacionadas principalmente à presença de impurezas e teor de constituintes

químicos abaixo do estabelecido pela Farmacopéia. O estudo revelou, ainda, a comercialização de amostras com prazo de validade vencido, inclusive por farmácias/drogarias, sendo que a maior causa de reprovação foram os equívocos quanto a identificação do material botânico comercializado.

A aplicabilidade de técnicas para a avaliação inicial da qualidade de drogas e extratos vegetais foi demonstrada quando as mesmas foram efetuadas em amostras de “camomila” (droga inteira, pulverizada ou extratos), utilizadas pelas farmácias de manipulação de Minas Gerais.

Quando analisadas por meio de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), somente 12% das amostras procedentes de “raizeiros” e 36% das amostras procedentes de empresas apresentaram todos os constituintes químicos dos óleos essenciais. Por sua vez, os flavonóides foram integralmente detectados em apenas 25% das amostras procedentes de “raizeiros” e 27% daquelas procedentes de empresas.

Estes resultados reforçam a necessidade da verificação da presença dos constituintes químicos, independente da procedência, antes da comercialização ou utilização da droga. (BRANDÃO, 1997).

Nos anos de 1999 e 2000 foram adquiridas e analisadas 116 amostras de fitoterápicos comercializados nas farmácias e empresas de Maringá, no Paraná, indústrias farmacêuticas do Paraná e do Estado de São Paulo, como indicador do mercado estadual e mesmo nacional.

Obteve-se 50% de reprovação, destacando-se os problemas referentes à presença de matéria orgânica estranha em quantidades acima dos valores estabelecidos (36,2%) e os referentes aos casos de adulterações, intencionais ou não (32,8%). (ZAUPA *et al*, 2000).

Insetos (coleópteros), muitas vezes vivos, foram observados em 43% das amostras produzidas por “raizeiros” e em 63% das amostras procedentes de empresas, em Minas Gerais. (BRANDÃO, 1997).

Com o objetivo de verificar as mudanças geradas na qualidade de produtos fitoterápicos e insumos vegetais comercializados em Porto Alegre – RS, no período de julho a outubro de 1997, após a vigência da Portaria nº 6 da SVS-MB (D O U – 31/01/95), foram analisados 42 produtos adquiridos de ervateiros, farmácias de manipulação e drogarias de Porto Alegre.

Das 42 amostras analisadas, 71,4% não atenderam aos quesitos mínimos de qualidade exigidos por essa norma (ZUCCOLOTTO *et al*, 1999).

Assim, conclui-se que, a edição de normas legais nesse período pouco influenciou o perfil de qualidade dos produtos fitoterápicos, surgindo novamente a necessidade de uma nova formatação da lei para fitoterápicos.

Diante dessa necessidade, foi publicada recentemente pela ANVISA, a Consulta Pública nº 61, de 12 de agosto de 2002, aceitando críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, visando sua atualização junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. As exigências para o registro de um medicamento fitoterápico, são muito maiores em relação à Resolução nº 17.

Todavia, entende-se muito bem que o estabelecimento de normas rígidas e específicas pelas organizações oficiais brasileiras e, ainda uma fiscalização adequada, é de fundamental importância para um eficiente controle da produção e comercialização dos produtos fitoterápicos no Brasil. Isso fará com que haja uma preocupação maior por parte dos laboratórios nacionais em padronizarem e controlarem adequadamente a produção de tais produtos.

Porém, o desenvolvimento de novos e importantes fitoterápicos oriundos de plantas medicinais, só terá pleno êxito no Brasil quando governo, universidades ou centros de pesquisas e indústrias, caminharem seriamente na mesma direção, assegurando o investimento contínuo em Ciência e Tecnologia no país, envolvendo desenvolvimentos científicos e tecnológicos de ponta.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde 1995, o Ministério da Saúde vem implementando uma série de medidas visando o aprimoramento do produto fitoterápico comercializado no Brasil.

A normatização do registro de fitoterápicos no Sistema de Vigilância Sanitária só passou a ser instituída a partir da Portaria nº 6/SVS de 31 de janeiro de 1995.

Essa portaria define fitoterápico e ainda caracteriza outros termos correlatos, normas para a fabricação e comercialização, registro de novos fitoterápicos e revalidação do registro para os fitoterápicos já comercializados. Determina os casos em que há isenção de registro (drogas vegetais que constem da farmacopéia Brasileira) e institui normas para a rotulagem e composição de embalagens e bulas.

Como um desdobramento desta, seguiu-se a Portaria SVS nº 116 (dá instruções para a realização de estudos de segurança e eficácia de fitoterápicos), igualmente importante no processo desencadeado de reorganização do mercado brasileiro de fitoterápicos.

A mais recente norma editada no país é a Resolução RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde, regulamentando os produtos fitoterápicos, em substituição à Portaria nº 6/95.

Essa resolução divide os medicamentos elaborados a partir de plantas em medicamento fitoterápico novo, medicamento fitoterápico similar e medicamento fitoterápico tradicional. Com essa resolução, criaram-se amplas possibilidades de registro para medicamentos considerados tradicionais e formou-se um rígido esquema para o registro de produtos considerados novos.

A definição de medicamento fitoterápico, segundo essa resolução, deixa entrever que a transformação de uma planta em medicamento deve visar a preservação da integridade

química e farmacológica do vegetal, garantindo a constância de sua ação biológica e a segurança de utilização, além de valorizar o seu potencial terapêutico.

Percebe-se assim a complexidade da tarefa de desenvolver, a partir de plantas medicinais, produtos com constância de composição e propriedades terapêuticas reprodutíveis, como se exige dos demais medicamentos.

Sabe-se que as plantas medicinais são todos os vegetais que têm emprego com fins terapêuticos e que, na produção de medicamentos, as formas mais generalizadas de utilização são como fornecedora de substâncias ativas isoladas; como extratos purificados ou selecionados, centrados em grupos específicos de substâncias; como extratos totais, padronizados em relação a uma substância, um grupo de substâncias ou uma especificação determinada; como droga, íntegra, rasurada ou moída, destinada à preparação extemporânea de infusos ou decoctos aquosos (chás).

Todos os casos citados acima apresentam diferentes complexidades para o componente ativo da formulação. Portanto, os critérios de eficácia, segurança e qualidade devem ser completamente atendidos, observando-se as peculiaridades de cada caso. Os medicamentos delas oriundos, são classificados como produtos fitoterápicos e devem atender a exigências legais de cada país.

A tendência na terapêutica, desde a metade do século XIX, tem sido a utilização de substâncias isoladas em substituição aos extrativos vegetais que apresentam alguma propriedade terapêutica comprovada e tenham seus constituintes ativos identificados (SCHENKEL *et al*, 1999).

Tal posicionamento leva em consideração vantagens como o asseguramento da constância de composição, ausência de qualquer outra substância ativa, além daquela determinante da atividade e maior facilidade para o controle de qualidade, em relação aos produtos de composição complexa e não conhecida completamente.

Por essa razão, ao longo do tempo, a utilização de extrativos vegetais oriundos de espécies de *Digitalis* spp., *Papaver* spp., *Colchicum autumnale*, *Atropa belladonna* L., *Rauwolfia serpentina* Benth., *Pilocarpus jaborandi* L., *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A.Rich., entre outras, foi substituída em maior ou menor grau pelo emprego das substâncias isoladas destas plantas, como a digoxina / digitoxina, morfina / codeína, colchicina, atropina, reserpina, pilocarpina e emetina, respectivamente (SCHENKEL, *et al*, *op cit* SIMÕES, 1999).

Por outro lado, para muitos extrativos vegetais, apesar da investigação farmacológica pré-clínica e mesmo clínica ter indicado, em alguns casos, a existência de eficácia terapêutica, não foram descobertas as substâncias responsáveis.

Entre outras hipóteses, tais situações poderiam ser explicadas pela existência de substâncias de difícil isolamento ou elucidação estrutural, por exemplo, polipeptídeos, proteínas, taninos, polissacarídeos ou outras classes de substâncias de estrutura complexa, pela interação entre algumas substâncias presentes no extrativo ou pela influência de determinado composto nos fenômenos de absorção ou solubilidade das substâncias ativas.

A ação farmacológica é altamente dependente das especificações dos produtos empregados. Raramente, a uma planta medicinal podem ser imputadas indicações terapêuticas. O efeito farmacológico está ligado diretamente ao modo de emprego, onde a planta medicinal deve ser vista como a matéria-prima do remédio ou medicamento.

As condições de produção podem alterar a concentração das substâncias ativas e, por conseqüência, o efeito, a eficácia e a segurança terapêutica.

Diante do exposto, percebe-se a complexidade da tarefa de desenvolver, a partir de plantas medicinais, produtos com constância de composição e propriedades terapêuticas reproduzíveis, como se exige dos demais medicamentos.

A atividade de extrativos vegetais não é reproduzida pelas substâncias ativas isoladas, sendo a sua ação determinada por mais de um componente do extrato, que pode eventualmente atuar sobre os mesmos processos bioquímicos, mas pode também contribuir de outras maneiras, modificando a solubilidade, alterando fenômenos de absorção ou influenciando sobre a estabilidade.

Ginkgo, kava-kava e hipérico, são exemplos de extrativos vegetais com indicações de eficácia derivada de ensaios clínicos, em que a atividade é atribuída a um conjunto de substâncias, ou em que as substâncias ativas não são ainda completamente conhecidas.

Portanto, a permanência ou entrada no mercado desses produtos, em uma época em que as exigências de segurança, eficácia e qualidade estabelecidas pelas agências regulamentadoras de medicamentos se tornam mais rígidas, estão relacionadas com o desenvolvimento de estudos científicos objetivando a obtenção de matérias-primas controladas, por exemplo através da consideração de substâncias marcadoras, bem como com o desenvolvimento de tecnologias apropriadas para a obtenção de extrativos vegetais.

Com os avanços ocorridos nos procedimentos analíticos que permitem o isolamento e a caracterização de metabólitos secundários de plantas, é possível atualmente estabelecer critérios para padronizar e manter, adequadamente, o controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos. Como exemplo, podem ser citadas as técnicas como a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), cromatografia de camada delgada (TLC), espectrometria de massa, ressonância nuclear magnética, espectrometria de ultravioleta e infra-vermelho, usadas isoladamente ou em combinação, para estabelecer critérios analíticos visando o controle de qualidade e a padronização dos medicamentos fitoterápicos.

Visando manter o máximo possível a estabilidade e a qualidade dos medicamentos fitoterápicos, as indústrias podem melhorar a qualidade da matéria-prima vegetal, através do cultivo de plantas medicinais em larga escala. Além de poder eliminar as variações, tais como

clima, nutrientes e luminosidade, o cultivo em larga escala permite selecionar espécies com maior teor de princípios ativos, controlar pragas ou ainda, evitar contaminações por metais pesados, inseticidas e outros fatores que afetam diretamente a qualidade, segurança e a eficácia clínica dos medicamentos fitoterápicos (CALIXTO, 2000).

Porém, o desenvolvimento de novos e importantes fitoterápicos oriundos de plantas medicinais, só terá pleno êxito no Brasil quando governo, universidades ou centros de pesquisas e indústrias, caminharem seriamente na mesma direção.

Para isto, deve-se assegurar o investimento contínuo em Ciência e Tecnologia no país, envolvendo desenvolvimentos científicos e tecnológicos de ponta, mas não se descuidando do aprimoramento dos recursos humanos disponíveis.

A legalidade, a moral, a ética e o respeito ao consumidor, ao doente, aliados à Ciência e à Tecnologia devem ser os parâmetros pelos quais necessitam se guiar todos aqueles que, de um modo ou de outro, estejam envolvidos com os medicamentos e os doentes.

Os medicamentos fitoterápicos, seja qual for a modalidade terapêutica a que se destinem, necessitam ser realmente eficazes e confiáveis.

12 REFERÊNCIAS

Arquivo eletrônico. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/250200.htm>>

_____. Disponível em: <<http://www.bireme.br/>>

_____. Disponível em: <<http://www.geocities.com/HotSprings/Sauna/7303/ftres17.htm>> Resolução RDC nº 17 de 24.02.2000 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Ano XXXVIII nº 40 – E Brasília – DF. [Ministério da Saúde].

_____. Disponível em: <www.mediline.com.br>

_____. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br>

_____. Disponível em: <<http://www.scielo.org/index-p.html>>

_____. Abifito. <http://notes.visywork.com.br/empresas/herbarium/prod.nsf/infomre?OpenForm>
Mercado de Fitoterápicos no Brasil. (Histórico: Mercado Mundial). 12.05.2002.

_____. Abifito. Disponível em: <<http://notes.visywork.com.br/empresas/abifito/abifito.nsf/historico?OpenForm>> (Histórico – Fitoterapia). 12.05.2002.

_____. <http://www.pet.famed.ufu.br/fitoterapia/historico.htm>. (Histórico da Fitoterapia). 13.03.2002.

AKERELE O. *HerbalGram*, 1993, 28, p. 13. In *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna* [Apud CALIXTO, 2001].

ARTIGES, A. 1991. *What are the legal requirements for the use of phytopharmaceutical drugs in France?* *J. Ethnopharmacol.*, v. 32, p. 231-234. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 259-289 [Apud MARQUES, 1999].

BENDEZZOLI, W. S. 2000. *Fitomedicamentos: perspectivas de resgate de uma terapia histórica*. *O Mundo da Saúde*. São Paulo, ano 24, v. 24, n. 2, mar/abr, p. 123-126.

BIJOS, G.M.; PILLAR, O. 1964. *Legislação farmacêutica (de 1931 a 1964)*. Rio de Janeiro: São José, 1964. 321p. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC. p. 259-289 [Apud MARQUES, 1999]

BRANDÃO, M. G. L. 1997. *Recomendações para a avaliação da qualidade de drogas e extratos vegetais pelas farmácias de manipulação* In *Rev. Infarma*, v. 6, n.1-2, p. 6-9.

_____. *et al.*, 2001. *Qualidade de amostras comerciais de plantas medicinais e produtos fitoterápicos: drogas inscritas na farmacopéia brasileira*. *Revista Pharmacia Brasileira* Ano III – n. 29 – nov/dez., Brasília-DF: Conselho Federal de Farmácia. p.60-61.

BRASIL, 1964/ 1967/ 1969/ 1977/ 1979/ 1981/ 1982/ 1986/ 1987/ 1988/ 1990/ 1992/ 1994/ 1995/ 1996/ 1998/ 1999, In: MARQUES, L. C. *Produção e comercialização de fitoterápicos no Paraná: uma abordagem de vigilância sanitária*. Curitiba: 1992. (Tese [Mestrado] apresentada à UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). 232 p.

_____. 1996. *Portaria SVS n. 116* from 08.08.96. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 14. Aug. (Proposal for toxicity and efficacy assessment from phytotherpic products).

BRITISH HERBAL PHARMACOPOEIA. 4. ed. Bouthermouth: British Herbal Medicine Association, 1996. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 197-220 [Apud FARIAS, 1999].

CALIXTO, J. B., 2000. *Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 33, n. 2, p. 179-189.

_____. 2000. *Biopirataria e a questão do desenvolvimento de medicamentos no Brasil: o aproveitamento racional da nossa biodiversidade*. In *Revista Ciência Hoje*, set., p. 1-7.

10ª CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE: Relatório Final. S/l: setembro de 1998. [mimeo].

DEUTSCHES ARZNEIBUCH, 1991. *Aufl. Stuttgart*: Deutscher Apotheker, Eschborn: Govi. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 197-220. [Apud FARIAS, 1999]

DI STASI, L. C. [Org], 1996. *Plantas medicinais: arte e ciência – um guia de estudo interdisciplinar*. São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista. [*Natura naturata*]. 230 p.

DIAS, H. P. 1980. *Vigilância sanitária de medicamentos e drogas*. Brasília: Ministério da Saúde. 85 p. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 259-289 [Apud MARQUES, 1999]

FARIAS, M. R. 1999. Cap. 12 - *Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais*. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p.197-220 [Apud SIMÕES, 1999].

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988 4. ed. Rio de Janeiro: Ateneu, v. 1. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 197-220. [Apud FARIAS, 1999].

FRENKEL, J.; REIS, J. A.; ARAÚJO JÚNIOR, J. T.; NAIDIN, L. C.; LOBÃO, R.S.; & FONSECA, M. S. 1978 *Tecnologia e competição na indústria farmacêutica brasileira*. Rio de Janeiro: FINEP. 209 p. [Apud MARQUES, 1992].

GARCIA, E. S.; *et al.* 2002. *Fitoterápicos*. FIOCRUZ. file: //A:\fitoterápicos.htm.

GRAÇA FILHO, M., 1987. *Fitoterapia: uma proposta a nível de cuidados primários de saúde em Curitiba*. Curitiba, UFPR. 56 p.

GRAMS, W. F. M. P., 1999. *Plantas medicinais de uso popular em cinco distritos da Ilha de Santa Catarina*. Florianópolis – SC. Dissertação [Mestrado] Programa de Pós-Graduação em Botânica. Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 160 p.

GRUENWALD, J., 1998. O crescente papel das plantas medicinais nos cuidados de saúde na Europa. In *Revista Racine*, São Paulo, mar. abr.

GULLO, C.; PEREIRA, C., 1998. A cura no jardim. *Revista Isto é*. São Paulo, n. 1513, set. [Apud GRAMS, 1999]

KOELLER, K. 1991 *Legal Requirements for the Use of Phytopharmaceutical Drugs in the Federal Republic of Germany*. *J. Ethnopharmacol.*, v. 32, p. 225-229. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 259-289 [Apud MARQUES, 1999].

LAPA, et al 1999. *Farmacologia e Toxicologia de produtos naturais* In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p.181-196.

LÜDKE; ANDRÉ, 1986. *Pesquisa em Educação: abordagens qualitativas*. São Paulo: EPU.

MARQUES, L. C. 1992. *Produção e comercialização de fitoterápicos no Paraná: uma abordagem de vigilância sanitária*. Curitiba, 1992. Tese [Mestrado] apresentada à UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. 232 p.

_____. 1998. Fitoterapia: componente modista da ‘onda verde’ ou pretendente à categoria de Ciência? *Revista Racine*, São Paulo, mar/abr., p. 76.

_____. _____. 1998. *Quais os rumos da Legislação Brasileira de Fitoterápicos*. In *III Workshop de Plantas medicinais de Botucatu*, maio., p. 10-16.

_____. _____. 1999. Legislação de Fitoterápicos: para onde iremos? *Revista Racine*, São Paulo, n. 50, maio/junho., p. 46-51.

_____. _____. 1999. (Cap. 14) *Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil*. In *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 259-289. [Apud SIMÕES et al., 1999]

_____. _____. 2000. *Aspectos legais dos fitoterápicos: comentários à Resolução ANVS nº 17 de 24.02.2000*. *Fármacos & Medicamentos*, Ano II, n. 7, nov/dez, p. 32-39.

MOREIRA FILHO, H., 1972. *Plantas medicinais - I*. Curitiba: Impr. Univ. Fed. do Paraná, 103p [Apud GRAMS, 1999].

NAZARENO, E. R. 1987. *Evolução histórica da saúde no Brasil*. Curitiba. (mimeo). 11p. [Apud MARQUES, 1992].

OLIVEIRA, J. 1990. *Código de proteção e defesa do consumidor*. São Paulo: Saraiva. 84p. [Apud MARQUES, 1992].

PARANÁ. Secretaria do Estado da Saúde 1992. *Resolução nº 19 de 10.03.1992*. Resolve suspender, por tempo indeterminado, a comercialização da planta medicinal Cambará (*Lantana sp*), tanto “*in natura*” como sob todas as formas farmacêuticas [Apud MARQUES, 1992].

PEREIRA, N. A.; SIQUEIRA-JACCOUD, R.J.; RUPPEL, B. M.; MATTOS, S.M.P. 1989. *As plantas medicinais estudadas por Rodolfo Albino Dias da Silva Rev. Bras. Farm., v. 70, n. 2, p. 29-33*. Cap. 14 - *Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 259-289. [Apud MARQUES, 1999].

PETROVICK, P. R.; MARQUES, L. C.; DE PAULA, I. C., 1999. New rules for phytopharmaceutical drug registration in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, n. 66, p. 51-55. Elsevier Science Ireland Ltda. [mimeo]

POZETTI, 1995. *Controle de qualidade aplicado a fitoterápicos e a produtos homeopáticos*. In *Revista Racine, 5, São Paulo, mar/abr., p. 76*.

SCHENKEL, E. P.; SIMÕES, C. M. O.; MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A.; IRGANG, B.E. & STEHMANN, J. R. 1985. *O espaço das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica. Caderno de Farmácia, V. 1, n. 2, p. 65-72* [Apud MARQUES, 1992].

_____; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. 1999. *Cap. 15: Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS – Ed. da UFSC, p. 291-320 [Apud SIMÕES et al., 1999].

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. E.; STEHMANN, J. R., 1989. *Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul*. Porto Alegre: Ed. da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 173p.

_____, et al., 1999. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS. Cap. 11 - LAPA, A. J. et al *Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais*, p. 181-196. Cap. 12 - FARIAS, M. R. *Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais*, p. 197-220. Cap. 13 – SONAGLIO, et al., *Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos*, p. 221-258. Cap. 14 - MARQUES, L. C. *Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil*, p. 259-289. Cap. 15 – SCHENKEL, et al., *Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos*, p. 291-320.

SONAGLIO, D. et al, 1999. *Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES et al. (Cap. 13) Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS. P. 221-258.

WHO, 1992. *Quality control methods for medicinal plants*.WHO/PHARM/92. Genebra, 1992, *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/ Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS – Ed. da UFSC, p. 197-220 [Apud FARIAS, 1999].

WHO (World Health Organization), 1992. *Regulatory Situation of Herbal Medicines: a worldwide review. The increasing demand for medicinal plants and the products derived. Report of the WHO Commission on Health and Environment*. Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998. *Regulatory situation of herbal medicines. A Worldwide Review*, Geneva. WHO/TRM/98.1.

YAMADA, C. S. B., 1998. *Fitoterapia: sua história e importância*. In *Revista Racine*, São Paulo, mar/abr., p. 51.

YUNES, R.A.; CALIXTO, J. B., 2001. *Plantas Medicinais sob a ótica da Química Medicinal Moderna*. Chapecó: Argos. 500p. Caps *Estudo químico de plantas medicinais orientado para a análise biológica. Obtenção, determinação e modificação estrutural de compostos bioativos*/CHECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A.; *Estudo farmacológico pré-clínico de plantas medicinais*/CALIXTO, J.B.; *Medicamentos fitoterápicos*/CALIXTO, J.B.

ZAUPA, C. *et al*, 2000. *Controle de Qualidade: farmacobotânico e legal de fitoterápicos comercializados nas farmácias de Maringá (PR)* – *Revista Racine*, 58, set/out., p. 32-36.

ZUCCOLOTTO, T.; APEL, M.; RATES, S. M. K., 1999. *Avaliação da qualidade de produtos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre - RS*. In *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v. 58, n. 2, p. 25-31.

13 ANEXOS

13.1 ANEXO I

PORTARIA Nº 6 – 31.01.1995



A Instituição
ANVISA Divulga
Atendimento ao Usuário
Perguntas Frequentes
Conselho Consultivo
Consulta Pública
Bancos de Dados
Legislação
Ouvidoria
Reblas

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Áreas de Atuação

Portarias

Portaria nº 6/MS/SNVS, de 31 de janeiro de 1995

O Secretário de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições apresentadas pela Sociedade civil, resolve:

Art 1º Instituir e normatizar o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária, conforme determinações a seguir:

1- DEFINIÇÕES

- a) Produto Fitoterápico: é todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnósticos, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade: é o produto final acabado, embalado e rotulado. Na sua preparação, podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos pela legislação vigente. Não podem estar incluídas substâncias ativas de outras origens, não sendo considerado produto fitoterápico quaisquer substâncias ativas, ainda que de origem vegetal, isoladas ou mesmo suas misturas.
- b) Matéria-prima vegetal: planta fresca, droga vegetal ou preparado fitoterápico intermediário empregado na fabricação de produto fitoterápico.
- c) Droga Vegetal: é a planta ou suas partes, que após processo de coleta, secagem, estabilização e conservação, justificam seu emprego na preparação de medicamento.
- d) Preparado fitoterápico intermediário: é produto vegetal triturado, pulverizado, rasurado, extrato, tintura, óleo fixo ou volátil, cera, suco e outros, obtido de plantas frescas e de drogas vegetais, através de operações de fracionamento, extração, purificação ou concentração utilizado na preparação de produto fitoterápico.
- e) Princípio ativo: substância ou grupo delas, quimicamente caracterizadas, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do produto fitoterápico.
- f) Marcadores: são constituintes quimicamente definidos, presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente os próprios ativos, destinados ao controle de qualidade da matéria-prima vegetal, dos preparados fitoterápicos intermediários e dos produtos fitoterápicos.

II - DA FABRICAÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO

- a) A fabricação e a comercialização de produtos fitoterápicos serão feitas somente após autorização de funcionamento da empresa e registro de produtos junto ao órgão competente do Sistema Único de Saúde, de acordo com a Portaria 1585/MS de 26.08.94 (D.O.U de 29.08.94).

III - DO REGISTRO DE PRODUTO FITOTERÁPICO

- a) O registro dos produtos fitoterápicos, de que trata a presente norma, será emitido com base na análise avaliação de relatório técnico que apresenta as seguintes informações:

1. MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

1.1 PLANTA FRESCA

1.1.1. Nomenclatura botânica oficial (Gênero, espécie, autor do binômio e família).

1.1.2. Nomenclatura farmacopéica, popular e/ou indígena com referência à região de origem.

1.1.3. Identificação de matéria-prima vegetal com indicação do(s) método(s) empregado(s) e laudo do profissional responsável pela identificação.

1.1.4. Parte da planta utilizada.

1.1.5. Obtenção do vegetal, indicando se cultivado ou não, método de cultivo e de coleta, época e local de coleta, justificando a época de coleta, inspeção visual.

1.1.6. O produtor deve documentar estar adquirindo sua matéria-prima nos moldes estabelecidos na Portaria IBDF nº 122-P de 19.03.85, que estabelece normas ao registro de pessoas físicas ou jurídicas que consumam, explorem ou comercializem matéria-prima florestal, e Portaria IBAMA nº 6-N de 15.01.92, que reconhece espécies, da flora brasileira ameaçadas de extinção, bem como estar em conformidade com as exigências das legislações ambientais estaduais e municipais.

1.1.7. Caracterização organoléptica, macroscópica e microscópica.

1.1.8. Testes de pureza, cinzas, umidade, pesquisa de elementos estranhos, pesquisa de contaminantes microbiológicos e biológicos, metais pesados, agrotóxicos, de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou com as recomendações da Organização Mundial da Saúde. Em caso de utilização de métodos para eliminação de contaminantes, descrever o método e pesquisa de eventuais alterações na matéria-prima.

1.1.9. Análise qualitativa e quantitativa de princípios ativos, quando conhecidos.

1.1.10. Análise fitoquímica qualitativa dos constituintes característicos da espécie.

1.2 DROGA VEGETAL

1.2.1. Atender às exigências contidas no item 1.1.

1.2.2. Operações empregadas, método de secagem, estabilização, conservação, cominuição e tamisação.

1.2.3. No caso de utilização de droga vegetal importada, além das exigências desta norma, deve ser obedecida a legislação de comércio exterior.

1.3 PREPARADO FITOTERÁPICO INTERMEDIÁRIO

1.3.1. Atender As exigências contidas nos itens 1.1.1. a 1.1.4 e 1.1.7 a 1.1.10.

1.3.2. Especificar a origem e caracterizar o preparado fitoterápico intermediário, considerando os itens 1 e 2 pertinentes.

1.3.3. Características físicas e físico-químicas.

2. PRODUTO FITOTERÁPICO

2.1 Atender aos itens 1.1.1 até 1.3.3.

2.2 Indicar a concentração real, em peso ou volume da matéria-prima vegetal e a correspondência em marcador ou em princípio ativo, quando conhecido.

2.3 Indicar a fórmula completa de preparação do produto fitoterápico, com todos os seus componentes especificados pelos seus nomes técnicos, de acordo com as DCB correspondentes e sinônimos, as quantidades de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, consignando as substâncias usadas como adjuvantes.

2.4. Descrever critérios de identificação do lote ou partida.

2.5. No caso de inexistência de metodologias químicas compatíveis para o controle de qualidade, o mesmo deverá ser baseado na ação farmacológica preconizada.

2.6. No caso da ação farmacológica do produto fitoterápico ser devida a grupo de substâncias, devem ser considerados os componentes mais indicativos do efeito terapêutico.

2.7. Somente será permitida a importação de produto fitoterápico desde que cumprida esta norma e a legislação vigente.

2.8. Processo de fabricação, com a descrição precisa das operações a

serem realizadas, os pontos e métodos de controle de processamento, relatório descritivo do controle de qualidade, realizado, assim como os testes de estabilidade e físico-químicos do produto acabado, em seu material de acondicionamento original.

2.9. Indicar, comprovando por métodos biológicos, químicos e outros pertinentes, o prazo de validade e os cuidados de armazenagem e transporte.

3. SEGURANÇA E EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO PRODUTO FITOTERÁPICO

3.1 Apresentar estudos científicos que comprovem a segurança e a eficácia terapêutica do produto fitoterápico, de acordo com as exigências estipuladas na Resolução 1/88 do CNS:

- Toxicologia pré-clínica
- Toxicologia clínica

3.2. Apresentar estudos científicos que comprovem a eficácia do produto fitoterápico de acordo com as exigências estipuladas na Resolução 1/88 do CNS:

- Farmacologia pré-clínica;
- Farmacologia clínica, estabelecendo a relação dose/atividade;
- Definir o conjunto de indicações terapêuticas, adequadamente nominadas.
- Apresentar as contra-indicações, restrições de uso, efeitos colaterais e relações adversas, para cada forma farmacêutica.

IV - DA REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DOS PRODUTOS FITOTERÁPICOS JÁ COMERCIALIZADOS

a) Em função da definição de produto fitoterápico constante desta norma, do fato de que inúmeros produtos foram registrados em épocas, cujo conhecimento científico era incipiente, e da necessidade de rever processos e adequá-los aos requisitos de segurança, eficácia e qualidade, a revalidação de registro dos produtos fitoterápicos obedecerá aos seguintes requisitos:

1. Atender a todos os requisitos expressos nesta norma, referentes ao registro de produto fitoterápico.
2. Após a publicação desta portaria, a empresa deverá apresentar necessariamente para revalidação do registro:
 - em prazo máximo de cinco anos, os estudos sobre toxicidade do produto, de acordo com o item 3.1 desta norma;
 - em prazo máximo de dez anos, os estudos de comprovação da eficácia do produto, segundo o item 3.2 desta norma.
3. Neste interstício, as bulas e rótulos deverão conter, obrigatoriamente, os seguintes dizeres:
"PRODUTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E DA TOXIDADE O USO DESTES PRODUTOS ESTÁ BASEADO EM INDICAÇÕES TRADICIONAIS".
4. Fica concedido prazo máximo de seis meses para alterações das embalagens.

4.1. Todos os produtos fitoterápicos registrados na Secretária de Vigilância Sanitária/MS terão sua autorização de comercialização por 05 (cinco) anos a partir da data de publicação desta Portaria.

4.2. Se neste Interstício for observada toxidade do produto serão tomadas as medidas previstas na legislação vigente.

5. O não atendimento ao anteriormente estabelecido impedirá a revalidação do registro.

V - DA ISENÇÃO DE REGISTRO

a) A isenção de registro de produto fitoterápico será concedida através de cadastramento do produto junto ao órgão competente do Ministério da Saúde, nos casos especificados no art 23 da Lei 6360 e no art 28 do Decreto 79094 e após avaliação de relatório técnico que forneça:

1. a monografia da farmacopéia ou código oficial aceito onde a espécie vegetal e/ou produto fitoterápico esteja inscrita, anexando cópia da mesma;
2. as informações referentes à ausência da toxidade, às indicações

terapêuticas e ao controle de qualidade de produto fitoterápico que não constarem da monografia solicitada no item a) devem ser apresentadas, anexando comprovação científica, de acordo com o item 3 desta norma.

b) O número do cadastro deve constar no rótulo do produto fitoterápico.

VI - DA SIMILARIDADE

a) É considerado nesta norma produto fitoterápico similar aquele que contenha, no mínimo, o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), ou quando não conhecidos, as mesmas matérias-primas, na mesma concentração indicação e dose, utilizando a mesma via de administração do produto fitoterápico comprovadamente em uso no país, devendo apresentar:

1. testes clínicos que comprovem bioequivalência ou testes in-vitro, desde que comprovada sua correlação com a biodisponibilidade.
2. metodologia de controle de qualidade do produto fitoterápico.

VII - DA ROTULAGEM, EMBALAGEM E BULAS

a) Na rotulagem deverá constar:

-Designação de "Produto Fitoterápico".

-Nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, autor do binômio e família).

-Parte utilizada da planta.

-Não deve conter dizeres que induzam à automedicação, à utilização indevida do produto, ou referências a "Produto Natural ou Congeneres" que levem ao consumidor a idéia de produto inócua ou possuidor de propriedades especiais.

-Data da fabricação, com número de lote ou partida e prazo de validade.

-Número de registro no Ministério da "Saúde ou número de cadastro referente à isenção de registro, quando for o caso.

-Os dizeres exigidos pelo item 3, da alínea a, inciso IV, quando for o caso.

-Quanto à composição do produto, indicar:

1. concentração do princípio ativo quando conhecido na matéria prima ou no produto.
2. a relação real, em peso ou volume da matéria prima vegetal usada e a correspondência em marcadores do princípio ativo, quando conhecido.
3. a concentração do(s) componentes(s) mais indicativo(s) do efeito terapêutico.

-Dados gerais da Empresa: Nome, endereço, C.G.C.

-Nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla da respectiva categoria profissional.

-É proibida a apresentação de desenhos e figuras nos cartuchos, rótulos e bulas, que induzam a erro ou confusão, ressalvada do logotipo da empresa.

-Os demais itens dos dizeres de rotulagem devem obedecer às disposições legais vigentes.

b) Acondicionamento e embalagem:

-O material de acondicionamento não pode alterar os efeitos do produto fitoterápico ou produzir danos à saúde.

-O material de acondicionamento e de embalagem deve ser resistente ao ataque de insetos e outros e apresentarem-se completamente vedadas.

c) Bulas

As bulas devem conter o especificado no alínea a, do inciso VII, desta norma com exceção dos dados sobre o número de lote e prazo de validade, e estar de acordo com a legislação vigente.

VIII - DA VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS

a) Em relação aos pedidos de descrição de métodos utilizados em controle de qualidade que não sejam farmacopéicos, estes devem ser acompanhados dos dados de sua validação respectiva, a cargo da empresa produtora.

IX - DA ASSOCIAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS

a) Só serão registradas associações fitoterápicas que observem os

seguintes critérios:

-que apresentem justificativas da associação proposta, com documentação científica que fundamente suas vantagens farmacológicas e terapêuticas.

-que apresentem estudos de segurança de uso da associação, mesmo que tais existam para cada componente em particular.

-que apresentem estudos e estabilidade da associação.

-que os efeitos colaterais e reações, apresentados pela associação, sejam de igual ou de menor intensidade aos de cada componente isolado.

Art 2º Os requisitos de qualidade das matérias-primas vegetais, contidos em medicamentos associados com matérias-primas ativas de outras origens deverão obedecer o disposto nesta norma, nos aspectos pertinentes.

Art 3º Para as questões não previstas nesta Norma, será aplicada a legislação vigente para medicamentos em geral.

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

art 5º Ficam revogadas as disposições em contrário.

Elisaldo A. Carlini

(Of. nº 27/95)



13.2 ANEXO II

PORTARIA N° 116 /MS/ SNVS

08.08.1996 [DOU DE 12.08.96]



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Áreas de Atuação

A Instituição
ANVISA Divulga
Atendimento ao Usuário
Perguntas Frequentes
Conselho Consultivo
Consulta Pública
Bancos de Dados
Legislação
Ouvidoria
Reblas

Portarias

Portaria nº 116/MS/SNVS, de 8 de agosto de 1996
DOU DE 12/08/96

O Secretário de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, considerando o disposto na Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995 e as sugestões apresentadas pela Academia Brasileira de Ciência, pela Central de Medicamentos e pelo Grupo de Estudos de Produtos Fitoterápicos, resolve:

Art. 1º Publicar proposta de Norma para Estudo da Toxicidade e da Eficácia de Produtos Fitoterápicos (Anexos I e II)

Art. 2º Estabelecer o prazo de 60 (sessenta) dias, a contar da publicação desta Portaria, para que interessados apresentem sugestões, junto à Secretaria de Vigilância Sanitária.

Art. 3º Esta Portaria entrará em vigor na data de sua publicação.

ELISALDO L. A. CARLINI

ANEXO I

NORMAS PARA ESTUDO DA TOXICIDADE DE PRODUTOS FITOTERÁPICOS

1. O estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos, bem como seus protocolos deverão seguir as determinações da Resolução nº 01/88 do Conselho Nacional de Saúde ou da legislação que a substituir, bem como atender aos princípios éticos, científicos e técnicos consoantes com os padrões de aceitação internacional para ensaios de farmacologia clínica humana (normas de boas práticas clínicas).
2. Os ensaios toxicológicos devem ser realizados em seres humanos saudáveis e em espécies animais de linhagens bem definidas, não devendo ser usadas linhagens com características genéticas especiais.
3. O protocolo experimental de cada estudo deverá ser elaborado de forma a permitir a demonstração da ausência ou da eventual toxicidade do produto fitoterápico.
4. Os ensaios em seres humanos serão realizados empregando-se cada produto fitoterápico na forma farmacêutica em que será comercializado.
5. Uma vez aprovados pelos Comitês de Ética, os protocolos de ensaios clínicos toxicológicos propostos para cada produto deverão ser encaminhados, pelo respectivo fabricante, à Secretaria de Vigilância

Sanitária do Ministério da Saúde, para registro e controle.

6. Deverá ser seguido o roteiro abaixo relacionado como parâmetro mínimo para os estudos toxicológicos de fitoterápicos.

6.1 - Considerações gerais sobre experimentos toxicológicos:

Detalhes experimentais:

- os animais a serem usados devem ser jovens, com saúde e idênticos com relação a peso e idade;
- condições de ambiente e alimentação devem permanecer constantes, durante a realização dos experimentos;
- não usar inseticidas no Biotério, nem usar qualquer tipo de medicamento, durante o transcorrer dos experimentos;
- distribuição, ao acaso, dos diferentes grupos;
- como regra, a via de administração da droga deve ser aquela pretendida para uso clínico;
- os grupo controles devem sempre ser requeridos, podendo receber placebo, ou o veículo usado na composição da substância.

6.2 - Toxicidade de uma dose ou de várias doses administradas no período de 24 horas (toxicidade aguda).

Espécie animal: duas (uma não roedor)

Sexo e número de animais: dez machos e dez fêmeas (roedores)
três machos e três fêmeas (não roedores)

Idade: animais adultos ou também recém-nascidos, quando o composto tem sua utilização proposta para o período perinatal ou para recém-natos.

Via de administração: usar aquela proposta para uso no homem e, em uma das espécies, uma outra via.

Período de observação: pelo menos uma semana e até quinze dias além do período no qual os sintomas aparecem ou são esperados.

Parâmetros a serem observados:

- sinais tóxicos de caráter geral, efeitos sobre a locomoção, comportamento, respiração, número de mortes, a forma de sua ocorrência, exames bioquímicos, hematológicos e histopatológicos.

6.3 - Toxicidade de doses repetidas (sub-aguda e crônica):

Espécie animal: duas (uma não roedor)

Sexo e número de animais: dez machos e dez fêmeas (roedor)
três machos e três fêmeas (não roedor)

Administração pretendida no homem Período de observação
(em animais)

alguns dias quatro semanas(sub-agudos) um mês ou mais por ano treze
semanas (crônico)

Doses: três doses espaçadas geometricamente, sendo a menor sem efeito descartável. A dose máxima não deve superar 2g/kg per os.

Via de administração: conforme uso popular.

Parâmetros a serem observados: mudança de comportamento e variação de peso, consumo de alimento e água, hemograma completo, análises bioquímicas de sangue e urina: exames histopatológicos.

Em relação à análise bioquímica de sangue e urina, devem ser avaliados:

- Sangue: transaminases (TGO, TGP); fosfatase alcalina; creatinina; colesterol, triglicídeos, glicose, proteína total e bilirrubina.
- Urina: creatinina, ácido úrico, uréia e análise de urina de rotina.

Recomendações complementares:

- Exame de fundo de olho.
- Realização de testes para esclarecimento de efeitos não previstos.
- Investigação de reversibilidade dos possíveis efeitos tóxicos em alguns dos animais experimentais.

6.4 - Toxicidade Dermal (compostos administrados sobre a pele):

- Toxicidade aguda: via oral, duas espécies (uma não roedor), usando a formulação a ser empregada clinicamente, exposição dermal, simples por 24 horas e observação por um período de duas semanas.

- Toxicidade sub aguda: duas espécies (uma não roedor), aplicação diária da substância sobre a pele intacta por um período de três semanas, usando-se uma, três e dez vezes a dose a ser aplicada no ser humano, com base no peso corpóreo.

6.5 - Testes complementares:

6.5.1 - Determinação de efeitos adversos sobre a fertilidade e a performance reprodutiva causada por drogas administradas durante a gametogênese e fecundação (uma espécie de mamífero).

6.5.2 - Determinação de efeitos adversos, sobre fetos durante a vida intra e extra uterina, por drogas administradas durante a gestação (duas espécies de mamíferos).

6.5.3 - Determinação de efeitos adversos, sobre a mãe e o produto, durante os últimos estágios da prenhez, parto e desenvolvimento pós-natal, por drogas administradas durante este período (uma espécie de mamíferos).

6.5.4 - Determinação de carcinogenicidade se a droga em estudo:

- a) apresentar analogia com substância que se suspeita ou que seja reconhecidamente cancerígena.
- b) afetar mitose
- c) aparentemente seja retida em tecidos corpóreos por longos períodos.
- d) deva ser usada por longos períodos, especialmente em jovens.

6.5.5 - Determinação de mutagenicidade se a droga em estudo:

- a) for usada por longos períodos (acima de um ano).
- b) ter analogia com substância que se suspeita ou que seja reconhecidamente mutagênica.
- c) provocar depressão de medula óssea, em doses toleráveis.
- e) produzir efeitos cancerígenos.

6.6 - Parâmetros para estudos toxicológicos clínicos:

Estes estudos devem ser desenvolvidos em condições médicas controladas e seguir as seguintes normas:

a) utilizar voluntários sadios num número mínimo de quatorze por grupo, que deverão ser submetidos a exames clínicos, complementares e exames laboratoriais.

b) período de administração:

toxicidade aguda: sete dias

toxicidade crônica: oito a doze semanas

Observações:

- A definição de toxicidade crônica se aplica aos produtos fitoterápicos cuja utilização clínica usual ou recomendada pelo fabricante seja por período de três ou mais dias por semana, independentemente da posologia diária.

c) períodos de avaliação dos pacientes:

- antes de primeira dose (basal) e após três dias de administração no caso de testes de toxicidade aguda

- antes da primeira dose (basal), após três e sete dias da administração diária, após três e seis semanas de administração diária e 24 horas após a última dose (isto é, ao final de oito ou doze semanas de administração) nos testes de toxicologia crônica.

d) Exames clínicos, complementares e laboratoriais a serem realizados nos voluntários normais:

d.1 - Exame clínico completo

d.2 - Eletrocardiograma de doze derivações

d.3 - Hemograma completo e contagem de plaquetas

d.4 - Exame de urina tipo I

d.5 - Testes bioquímicos no sangue

geral: glicemia

creatinina fosfokinase (CPK)

triglicerídeos

colesterol total

área hepática:

transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)

transaminase glutâmico-pirúvica (TPG)

bilirrubina total e frações

gama GT

área renal:

creatinina

ácido úrico

sódio e potássio

- Sugere-se planejar os estudos toxicológicos clínicos no contexto geral de estudos clínicos envolvendo avaliação de eficácia, como usualmente ocorre.

ANEXO II

NORMAS PARA ESTUDO DA EFICÁCIA DE PRODUTOS FITOTERÁPICOS

1. O estudo da eficácia de produtos fitoterápicos bem como os protocolos do mesmo deverão seguir as determinações da Resolução nº 01/88 do Conselho Nacional de Saúde ou da legislação que a substituir, assim como atender aos princípios éticos, científicos e técnicos consoantes com os padrões de aceitação internacional para ensaios de farmacologia clínica humana (normas de boas práticas clínicas).

2. O protocolo experimental de cada estudo deverá ser elaborado de forma a permitir a comprovação da eficácia do produto fitoterápico. Assim, devem ser claramente definidos os pontos finais (endpoints) de avaliação dos resultados, e o número de pacientes, em cada grupo, nunca inferior a quatorze.

3. Os ensaios clínicos devem ser realizados empregando-se o produto fitoterápico na forma farmacêutica em que será comercializado.

4. Para produtos já registrados e comercializados serão exigidos ensaios no ser humano, podendo ser dispensados os estudos pré-clínicos de caracterização farmacodinâmica. Admite-se que os estudos pré-clínicos toxicológicos sejam realizados concomitantemente aos estudos clínicos.

5. No caso de produtos novos serão exigidos, além de estudos no ser humano, estudos de farmacologia pré-clínica.

6. Em ambos os casos, a evidência de que o produto não apresenta toxicidade, ou que a eventual toxicidade é compatível com o uso na espécie humana, deve ser cientificamente comprovada.

7. Uma vez aprovados pelos Comitês de Ética, os protocolos de ensaios clínicos propostos para cada produto deverão ser encaminhados, pelo respectivo fabricante, à Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, para registro e controle.

8. Além destas normas poderá ser consultado o Roteiro de ensaios pré-clínicos e clínicos da Coordenadoria de Pesquisa e Desenvolvimento Científico da Central de Medicamentos do Ministério da Saúde e as duas referências abaixo:

8.1 - WORLD Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines. WHO: Manila, 1993.

8.2 - Proposed WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. WHO Drug Information, v.6, n.4, p.170-188, 1992.



13.3 ANEXO III

RESOLUÇÃO RDC Nº 17 /MS/ANVS

024.02.2000 [DOU – 25.02.00]



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Áreas de Atuação →

A Instituição
ANVISA Divulga
Atendimento ao Usuário
Perguntas Frequentes
Conselho Consultivo
Consulta Pública
Bancos de Dados
Legislação
Ouvidoria
Reblas

Resoluções

Resolução - RDC n.º 17, de 24 de fevereiro de 2000 (*) .

Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 95 do Regimento Interno aprovado pela Resolução n.º 1, de 26 de abril de 1999, em reunião realizada em 23 de fevereiro de 2000, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, visando normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária.

Art. 2º Os medicamentos fitoterápicos importados devem cumprir os mesmos requisitos previstos neste Regulamento e na legislação específica em vigor.

Art. 3º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entrará em vigor na data de sua publicação.

Art. 4º Fica revogada a Portaria n.º 6 SVS/MS, de 31 de janeiro de 1995, e o inciso XIX do Anexo da Portaria n.º 2, de 24 de janeiro de 1995.

GONZALO VECINA NETO

ANEXO

Regulamento Técnico sobre Registro de Medicamentos Fitoterápicos

1. DEFINIÇÕES:

1.1 Adjuvante substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento.

1.2 Droga vegetal planta ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

1.3 Marcadores componentes presentes na matériaprima vegetal, preferencialmente o próprio princípio ativo, utilizados como referência no controle de qualidade da matériaprima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos .

1.4 Matéria-prima vegetal planta fresca, droga vegetal ou seus derivados: extrato, tintura, óleo, cera, suco e outros.

1.5 Medicamento fitoterápico medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e 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.

1.6 Medicamento fitoterápico novo aquele cuja eficácia, segurança e qualidade, sejam comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, podendo servir de referência para o registro de similares.

1.7 Medicamento fitoterápico tradicional aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentações tecnocientíficas ou publicações indexadas.

1.8 Medicamento fitoterápico similar aquele que contém as mesmas matérias-primas vegetais, na mesma concentração de princípio ativo ou marcadores, utilizando a mesma via de administração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica de um medicamento fitoterápico considerado como referência.

1.9 Princípio ativo substância ou grupo delas, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

2. REGISTRO DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO NOVO

Apresentar relatório técnico com as seguintes informações:

2.1 Quanto à natureza da matéria-prima de partida:

2.1.1 Planta Fresca

2.1.1.1 Nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família).

2.1.1.2 Nomenclatura farmacopeica e/ou tradicional, com indicação da localização de região de origem.

2.1.1.3 Laudo de identificação botânica, emitido por profissional habilitado na área. Quando existirem especificações farmacognósticas que permitam a confirmação da identidade botânica, fica liberada a apresentação deste laudo, aplicando-se tais dados na forma de controle de qualidade.

2.1.1.4 Parte da planta utilizada.

2.1.1.5 Testes de autenticidade: caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica.

2.1.1.6 Testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de matérias estranhas, pesquisa de

contaminantes microbiológicos, metais pesados, de acordo com critérios farmacopeicos ou as recomendações da Organização Mundial da Saúde. Em caso de utilização de métodos para eliminação de contaminantes, descrever o método e a pesquisa de eventuais alterações na matéria-prima.

2.1.1.7 Análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos.

2.1.1.8 Havendo utilização no medicamento fitoterápico de espécie vegetal nativa, apresentar documentação do fornecedor da matéria-prima vegetal que comprove a origem do material mediante autorização do Ministério do Meio Ambiente/IBAMA e ou Ministério da Agricultura/EMBRAPA referente ao uso sustentado e preservação dos recursos genéticos, e plano de manejo e/ou cultivo racional; essa condição entrará em vigor no prazo de 2 anos, contados a partir da publicação desta Resolução.

2.1.2 Droga Vegetal

2.1.2.1 Atender as exigências contidas no item 2.1.1 .

2.1.2.2 Apresentar relatório descritivo dos métodos de secagem, estabilização (quando empregada) e conservação utilizados, com seus devidos controles, próprio ou do fornecedor.

2.1.3 Derivados da Matéria-Prima Vegetal (extratos, tinturas, óleos, ceras, sucos e outros)

2.1.3.1 Laudo do fornecedor, caracterizando o derivado da matéria-prima vegetal, atendendo às exigências contidas nos itens 2.1.1.1 a 2.1.1.4, 2.1.1.5 e 2.1.1.6 onde aplicável, 2.1.1.7 e 2.1.1.8 .

2.1.3.2 Apresentar documento relativo ao controle de qualidade do derivado da matéria-prima vegetal realizado pela empresa fabricante do medicamento fitoterápico

2.2 Quanto ao medicamento acabado:

2.2.1 Indicar a concentração real, em peso ou volume, da matéria-prima vegetal e a correspondência em marcador ou em princípio ativo, quando conhecida.

2.2.2 Indicar a fórmula completa de preparação, com todos os componentes especificados pelos nomes técnicos, de acordo com as denominações oficiais correspondentes e sinônimos, com as quantidades expressas no sistema métrico decimal ou unidade padrão, indicando quais os utilizados como adjuvantes.

2.2.3 Descrever critérios de identificação do lote ou partida.

2.2.4 Relatório descritivo de fabricação e controle de qualidade, especificando as operações realizadas, identificando os pontos de controle de processo e métodos utilizados. Inexistindo metodologia química adequada para o controle de qualidade, este deverá ser baseado na ação farmacológica preconizada.

2.2.5 Apresentar testes de estabilidade do medicamento acabado, em seu material de acondicionamento original, em três lotes consecutivos, em forma de tabela, informando as condições de temperatura e umidade relativa empregadas, e as características físico-químicas e microbiológicas de acordo com a forma farmacêutica apresentada.

2.2.6 Descrever as práticas de transporte e de armazenamento do medicamento.

2.2.7 Apresentar estudos científicos que comprovem a segurança do uso do medicamento, de acordo com as exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde CNS (Resoluções 196/96 e 251/97):

2.2.7.1 Toxicologia pré-clínica;

2.2.7.2 Toxicologia clínica.

2.2.8 Apresentar estudos científicos que comprovem a eficácia terapêutica do medicamento, de acordo com as exigências estipuladas pelo CNS:

2.2.8.1 Farmacologia pré-clínica ;

2.2.8.2 Farmacologia clínica, estabelecendo a relação dose/atividade;

2.2.8.3 Definir o conjunto de indicações terapêuticas, adequadamente nominadas;

2.2.8.4 Apresentar as contraindicações, restrições de uso, efeitos colaterais e reações adversas para cada forma farmacêutica.

3. REGISTRO DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL

A petição de registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais deve atender aos itens concernentes às especificações de qualidade previstas nos itens 2.1 e 2.2, excetuando-se 2.2.7 e 2.2.8 .

A segurança de uso e indicação(ões) terapêutica(s) serão validadas pelo atendimento a uma das seguintes condições (3.1, 3.2 ou 3.3):

3.1 Presença na lista de medicamentos do Anexo I, desde que respeitadas integralmente as especificações ali citadas, respectivamente: parte usada, formas de uso, indicações terapêuticas, dose e via de administração.

3.1.1. Poderão ser formuladas outras formas farmacêuticas, desde que sejam apresentados:

a) os cálculos de equivalência de doses entre as formas extrativas e as formas farmacêuticas propostas;

b) testes de dissolução para as formas farmacêuticas sólidas, quando couber.

3.2 Pontuação atingir no mínimo 6 pontos, conferidos de acordo com a escala de pontuação descrita a seguir:

3 pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo I do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

2 pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo II do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

1 ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo III do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

0,5 ponto a cada citação em publicação técnicocientífica, brasileira e/ou internacional, não incluídas nos Grupos I, II e III do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

3.2.1 Receberá pontuação "6" o medicamento fitoterápico tradicional que apresentar estudos clínicos de eficácia terapêutica e segurança de uso, realizados por instituições cadastradas junto ao CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE CNS, conforme as Resoluções 196/96 e 251/97.

3.3 Apresentação de levantamento bibliográfico (etnofarmacológico e de utilização, documentações técnico-científicas ou publicações indexadas), que será avaliado consoante os seguintes critérios:

3.3.1 ausência de risco tóxico para o usuário.

3.3.2 ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas.

3.3.3 indicação de uso: episódica ou para curtos períodos de tempo.

3.3.4 coerência com relação às indicações terapêuticas propostas.

3.3.5 indicação para doenças consideradas leves e com finalidade profilática.

3.3.6 comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 10 anos.

3.3.7 se as condições dos itens anteriores não forem todas atendidas, será avaliada a relação risco/benefício, podendo ser exigidas comprovação de segurança de uso e/ou eficácia terapêutica, e/ou ainda a adoção de restrições à forma farmacêutica, frequência de uso e indicações, de modo a possibilitar a utilização adequada do medicamento e não causar danos à saúde dos usuários.

4. REGISTRO COM BASE NA SIMILARIDADE

O relatório técnico deve conter:

4.1 Especificações de qualidade conforme os itens 2.1 e 2.2, excetuando-se os itens 2.2.7 e 2.2.8.

4.2 Atender ao disposto na legislação específica em vigor, referente ao registro de medicamento por similaridade.

5. ISENÇÃO DE REGISTRO

5.1 A isenção de registro de medicamento fitoterápico será concedida àquele cuja formulação esteja inscrita na Farmacopéia Brasileira ou códigos oficiais aceitos, e após avaliação do relatório técnico que apresente:

5.1.1 cópia da monografia da Farmacopéia ou código oficial aceito onde o medicamento fitoterápico esteja inscrito; no caso da monografia constar de mais de uma edição, adotar-se-á a mais recente;

5.1.2 as informações referentes a toxicidade e as indicações terapêuticas do medicamento fitoterápico que não constarem da monografia referida no item anterior, devem ser apresentadas anexando comprovação científica, de acordo com os itens 2.2.7 e 2.2.8 desta Resolução;

5.1.3 a identificação, produção e controle de qualidade deverão atender ao disposto nos itens 2.1 e 2.2 desta Resolução, à exceção dos itens 2.2.7 e 2.2.8.

5.1.4 o número do cadastro de isenção deve constar na rotulagem do

medicamento.

6 .REVALIDAÇÃO DO REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS ATÉ 31/01/1995

Em função da definição de medicamento fitoterápico constante desta Resolução, e da necessidade de reavaliar os medicamentos registrados até 31/01/95, de forma a que atendam aos critérios atuais de segurança, eficácia e qualidade, as solicitações de alteração ou revalidação devem obedecer aos seguintes requisitos:

6.1 atender ao disposto nos itens 2.1 e 2.2 desta Resolução, excetuando-se 2.2.7 e 2.2.8 .

6.2 apresentar até 31.01.2001 os estudos sobre toxicidade do medicamento fitoterápico, de acordo com o item 2.2.7 desta Resolução. Neste interstício, as bulas e rótulos devem conter obrigatoriamente os seguintes dizeres:

"MEDICAMENTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DA TOXICIDADE E DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS".

6.3 apresentar até 31.01.2005 os estudos de comprovação da eficácia do medicamento fitoterápico, segundo o item 2.2.8 deste Regulamento; neste interstício, as bulas e rótulos devem conter obrigatoriamente os seguintes dizeres:

"MEDICAMENTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS ".

6.4 Todos os medicamentos fitoterápicos registrados até 31/01/1995 terão sua autorização de comercialização prorrogada até 31.01.2001.

6.5 Se no interstício previsto no subitem anterior for observada toxicidade do medicamento ou for demonstrada a ausência de eficácia serão tomadas as medidas previstas na legislação vigente.

6.6 É permitida a alteração da modalidade de registro, de produto novo, produto similar ou de produto isento, para produto tradicional, devendo o interessado apresentar Relatório técnico adequado à nova condição pretendida, de acordo com o disposto nesta Resolução.

6.6.1 na hipótese de alteração da modalidade de registro para tradicional, os medicamentos com tempo de comercialização no mercado interno igual ou superior a 30 anos contarão automaticamente com 3 pontos no esquema de pontuação descrito no item 3.1 desta Resolução.

7 . EMBALAGEM E BULA

7.1 Embalagem externa (cartucho ou etiqueta no caso de inexistência de cartucho)

7.1.1 Não deve conter dizeres que induzam à automedicação, à utilização indevida do medicamento, ou referências a "Medicamento Natural" ou congêneres, que transmitam ao consumidor a idéia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais.

7.1.2 A designação "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO" deve ser utilizada .

7.1.3 Os medicamentos fitoterápicos tradicionais devem exibir a expressão "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL".

7.1.4 Atender aos demais aspectos previstos na legislação específica em vigor.

7.2 Na bula deverão constar:

7.2.1 Nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família).

7.2.2 Parte utilizada da planta.

7.2.3 Composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal usada e a correspondência em marcadores e/ou princípios ativos, quando conhecidos.

7.2.4 atender aos demais aspectos previstos na legislação específica em vigor.

7.3 Conforme a indicação terapêutica, o medicamento fitoterápico deverá ser vendido somente sob prescrição médica.

8. CONSIDERAÇÕES GERAIS

8.1 Qualquer membro da sociedade poderá apresentar, para avaliação pela ANVS, sugestões de inclusão, supressão ou modificação da lista de medicamentos constante do Anexo I, enviando documentação com os seguintes dados:

8.1.1 nomenclatura botânica e popular, com referência à região de origem;

8.1.2 parte da planta utilizada;

8.1.3 indicações terapêuticas;

8.1.4 posologia e modo de usar (incluindo a duração do tratamento);

8.1.5 cuidados e limitações para o uso;

8.1.6 descrição do medicamento, incluindo formulação completa e forma farmacêutica;

8.1.7 dados referentes à realização, pelo menos, da Fase II dos ensaios clínicos, conforme normas preconizadas pelo CNS;

8.1.8 dados de trabalhos científicos e evidências outras, que comprovem a segurança e a eficácia do medicamento proposto.

8.2 Os processos de registro de fitoterápicos, protocolados na ANVS até a data de publicação desta Resolução, deverão ser adequados às novas disposições estabelecidas neste Regulamento no prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias, contados da data de publicação deste ato.

ANEXO I

Nome popular	Nome científico	Parte usada	Formas de uso	Indicação Terapêutica	Dose Diária	Via de administração
ALCA- CHOFRÁ	Cynara scolymus L. Asteraceae	Folhas	Infusão, Decocção, Tintura (1:5)	Colerético, colagogo	- Folhas secas: máximo 6g - Tintura: 2 a 4 ml, 13 vezes	Oral
ALHO	Allium sativum L. Liliaceae	Bulbo	Bulbo fresco ou seco, tintura, óleo, extrato seco	Coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia e hipertensão arterial leve; prevenção da aterosclerose	- Bulbo seco: 0,4- 1,2g - Bulbo fresco: 2 a 4g - Tintura: 6 a 12 ml - Óleo 2 a 5 mg - Extrato seco: 300 a 1000 mg	Oral
BABOSA	Aloe vera (L.) Burm fi. Liliaceae	Gel mucilá ginoso das folhas	Crema, gel	Tratamento de queimaduras térmicas (1º e 2º graus) e de radiação	10 a 70% do gel fresco	Tópico
BOLDO-DO- CHILE	Peumus boldus Mol. Monim iaceae	Folhas	Infusão	Colagogo e colerético	2 a 5g	Oral
CALÊNDULA	Calendula officinalis L. Asteraceae	Flores	Infusão, tintura	Cicatrizante, anti- inflamatório e antisséptico	- Infusão: 1 a 2g/150ml - Tintura: 2 a 4 ml/250- 500ml água	Tópico
CAMOMILA	Matricaria recutita L. Asteraceae	Capítulos florais	Infusão, tintura	Antiespas- módico, anti- inflamatório	- Infusão: 2 a 6g, 3 vezes - Tintura: 5% apenas tópico	Oral e tópico
GENGIBRE	Zingiber officinale Roscoe Zingibe raceae	Raízes	Infusão, decocção	Profilaxia de náuseas causadas pelo movimento (cinetose), e pós-cirúrgicas	- 6 anos: 0,5-2g - adulto: 2 a 4g	Oral
HORTELÃ PIMENTA	Mentha x piperita L. Lamiaceae	Folhas	Infusão, tintura (1:5)	Carminativo, expectorante	- Infusão: 3 a 6g - Tintura: 5 a 15 ml	Oral
MELISSA	Melissa officinalis L. Lamiaceae	Folhas	Infusão, tintura	Carminativo, antiespasmódico	- Infusão: 2 a 10g	Oral

	omnicinais L. Lamiaceae		tintura (1:10)	antiespas- módico, sedativo Sedativo	o a 10 g - Tintura: 6 a 18 ml - Infusão: Oral 4 a 8 g
MARACUJÁ	Passiflora incarnata L. Passiflo- - raceae	Folhas	Infusão, tintura (1:8)		- Tintura: 1 a 4 ml
SENE	Senna alexandrina Miller Caesalpi - naceae	Folhas e frutos	Infusão	Laxante suave	10 anos- adultos: 0,5 a 2,0 g (antes de dormir)

<!--FimTab-->

Obs.: esta lista foi elaborada baseando-se na literatura constante do anexo II.

<!--Formato Global-->

ANEXO II

GRUPO I:

1- THE COMPLETE GERMAN COMISSION "E" MONOGRAPHS THERAPEUTIC GUIDE TO HERBAL MEDICINES American Botanical Council Boston, Massachusetts, 1998

2- WHO MONOGRAPHS ON SELECTED MEDICINAL PLANTS vol. 1 1998 Geneva

3- MONOGRAPHS ON THE MEDICINAL USES OF PLANT DRUGS EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY, 1997

GRUPO II:

4- AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA Monografias

5- BRITISH HERBAL PHARMACOPOEA Monografias

6- BRITISH HERBAL COMPENDIUM British Herbal Association

7- LES MEDICAMENTS À BASE DE PLANTES Agence du Medicament, Paris, 1998

8- HACIA UMA FARMACOPEA CARIBEÑA (TRAMIL 7) Santo Domingo; Editora Lionel GermonsénRobineau, 1995

9- Monografias contendo informações etnofarmacológicas e/ou dados de estudos pré-clínicos e clínicos, realizadas por pesquisadores credenciadas pelo CNPq ou equivalente.

GRUPO III:

10- MINISTERIO DE LA SALUD Y ACCIÓN SOCIAL SECRETARIA DE POLÍTICA Y REGULACIÓN DE SALUD ANMAT (26/05/99) Disposicion n.º 2673

11- VADEMECUM DE PRESCRIPCIÓN . PLANTAS MEDICINAIS Masson, S. A. 3ª edição 1998

12- HERBAL MEDICINES A Guide for Health Care Professionals, London The Pharmaceutical Press 1996

13- PDR for HERBAL MEDICINES The information standard for complimentary medicine 1998

14- FARMÁCIAS VIVAS F.J.A. Matos Editora da UFCE, 1999

15- 270 PLANTAS MEDICINAIS IBEROAMERICANAS Gupta, M.P. CYTED Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo, 1995

(*Republicada por ter saído com incorreção, do original, no D.O. n.º 40-E, de 25/2/2000, Seção 1, pág. 25.



13.4 ANEXO IV

CONSULTA PÚBLICA N° 61

12 DE AGOSTO DE 2002



Consulta Pública nº 61, de 12 de agosto de 2002.

D.O.U de 14/08/2002

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 111 do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 7 de agosto de 2002,

adotou a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 45(quarenta e cinco) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, em anexo.

Art.2º Informar que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência-Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização, SEPN 515, Bloco "B" Ed. Ômega, 5º andar, Asa Norte, Brasília, DF, CEP 70.770.502 ou Fax: (061)448-1489 ou E-mail: ggsp@anvisa.gov.br.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os Órgãos e Entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando a consolidação do texto final.

GONZALO VECINA NETO

ANEXO

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, nº xxxx, de xx de xxxx de xxxx.

Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 111 do Regimento Interno aprovado pela Portaria 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 7 de agosto de 2002, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, visando atualizar a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária.

Art. 2º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entrará em vigor na data de sua publicação, revogando-se a Resolução RDC 17 de 25 de fevereiro de 2000, o item XIX do anexo da Portaria nº 2 de 1995 e a Portaria nº 19, de 16 de fevereiro de 1996.

Art. 3º Esta Resolução entrará em vigor na data da sua publicação,

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

ABRANGÊNCIA

Este regulamento estabelece os critérios para medidas antecedentes ao registro, para a isenção, registro e medidas pós-registro de medicamentos fitoterápicos em 4 (quatro) categorias:

- Medicamento fitoterápico novo
- Medicamento fitoterápico similar
- Medicamento fitoterápico tradicional
- Medicamento fitoterápico isento

DEFINIÇÕES

Adjuvante - substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento.

Droga vegetal - planta ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Formulação - Relação quantitativa dos fitoquímicos que compõe um medicamento.

Formula Mestre ou Fórmula Padrão - Documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.

Marcador - componente presente na matéria-prima vegetal, preferencialmente o próprio princípio ativo, que demonstre correlação com o efeito terapêutico, utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos.

Matéria prima vegetal - planta fresca, droga vegetal ou seus derivados: extrato, tintura, óleo, cera, suco e outros.

Medicamento fitoterápico – medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substância ativas isoladas de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

Medicamento fitoterápico novo – aquele cuja eficácia, segurança e qualidade, sejam comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, podendo servir de referência para o registro de similares.

Medicamento fitoterápico tradicional - aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas e/ou publicações indexadas.

Medicamento fitoterápico similar - aquele que contém as mesmas matérias primas vegetais, na mesma concentração de princípio ativo ou marcadores, utilizando a mesma via de administração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica e restrição de uso de um medicamento fitoterápico considerado como referência.

Medicamento fitoterápico isento de registro - aquele cuja formulação fixa esteja inscrita na Farmacopéia Brasileira ou demais códigos oficiais aceitos pela ANVISA, conforme legislação vigente, e tenha comprovação de sua eficácia e segurança.

Princípio ativo – substância, ou grupo delas, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

I - Medidas Antecedentes Ao Registro De Medicamentos Fitoterápicos

1. Em caso de medicamento fitoterápico similar, consultar a ANVISA sobre a pertinência do medicamento fitoterápico de referência ao qual pretende ser um similar, apresentando na consulta os seguintes dados, tanto do medicamento teste quanto do Medicamento de Referência apontado: empresa, medicamento, princípio ativo, forma farmacêutica, concentração e um comprovante de comercialização no Brasil do medicamento apontado como referência. A ANVISA, no prazo máximo de 60 (sessenta) dias se pronunciará.

2. Notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO.

II - Do Registro

1. No ato do protocolo de pedido de registro, o proponente deverá ter cumprido com todas as exigências da etapa de pré-registro e apresentar os seguintes documentos:

- Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou isenção quando for o caso;
- Cópia de Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada;
- Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto;
- Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;
- Formulários de petição de registro;
- Os medicamentos fitoterápicos deverão adotar nome comercial ou marca, conforme legislação vigente. A elaboração dos nomes deve seguir os critérios abaixo:

- O nome a ser registrado não pode causar confusão com outro já registrado na ANVISA, na sua forma impressa, manuscrita ou falada;
- O nome não pode causar confusão com denominação genérica ou química de substâncias presentes em sua formulação, de acordo com suas Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI), Chemical Abstract Service (CAS), ou sinônimas destes.
- A diferenciação entre marcas, DCB, DCI, CAS, deve ser de 3 letras distintas no mínimo, e que não gere confusão fonética com produto já registrado.
- O nome do medicamento não pode ter conotações farmacêuticas ou terapêuticas que possam gerar confusão, ou indicação de uso;
- Não poderão ser incluídos aos nomes de marca designações como: "plus", "max", "forte", "hiper", etc, que induzam ao conceito de ação terapêutica diferenciada.
- No caso de fitoterápicos, poderá adotar o nome popular ou sinônimo em literatura técnica. Ainda, na falta de um nome popular ou sinônimo poderá se adotar uma parte do nome oficial com o nome da empresa.

2. No ato do protocolo de pedido de registro, o proponente deverá apresentar relatório contendo as seguintes informações técnicas;

a) Dados gerais que deverão constar na bula e embalagem, conforme a legislação vigente. Deverão ser utilizadas na bula e rotulagem, além da nomenclatura botânica oficial, a designação "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO" ou "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL" quando for o caso. A bula deve informar a parte utilizada da planta, a composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal usada e a correspondência em marcadores e/ou princípios ativos, quando conhecidos. As informações contidas na bula do produto similar não poderão omitir informações contidas na bula do medicamento de referência. A ANVISA reserva-se o direito de exigir a complementação de quaisquer dados, sempre que julgar necessário para o devido esclarecimento dos usuários do produto;

b) Prazo de validade: apresentar resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto utilizados nos testes, ou estudos de estabilidade de longa duração de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

c) Controle de qualidade da produção: descrição detalhada da fórmula mestre designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI), a denominação citada no Chemical Abstract Service (CAS), ou a nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, variedade, autor do binômio, família), respeitando-se esta ordem de prioridade; descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, indicando sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente; fórmula padrão; tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos; descrição de todas as etapas do processo de produção contemplando os equipamentos utilizados; metodologia de controle do processo produtivo; validação do processo produtivo; descrição dos critérios de identificação do lote industrial.

d) Controle de qualidade de todas as matérias-primas utilizadas. Apresentar, para cada matéria-prima vegetal:

d1) Droga vegetal - laudo de identificação botânica emitido por profissional habilitado na área, onde conste a nomenclatura botânica oficial, a nomenclatura farmacopeica e/ou tradicional, com indicação da localização de região de origem, parte da planta utilizada, testes de autenticidade (caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica); testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de matérias estranhas, pesquisa de contaminantes microbiológicos, metais pesados. Em caso de utilização de métodos para eliminação de contaminantes, descrever o método e a pesquisa de eventuais alterações da matéria-prima; análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos; relatório descritivo dos métodos de secagem, estabilização (quando empregada), e conservação utilizados, com seus devidos controles.

d2) Derivado de droga vegetal: laudo de análise do fornecedor, caracterizando o derivado da droga vegetal, onde conste a razão droga / derivado de droga ou teor percentual de princípio ativo e/ou marcador a nomenclatura botânica oficial, a nomenclatura farmacopeica e/ou tradicional, com indicação da localização de região de origem, parte da planta utilizada, análise qualitativa e quantitativa dos princípio(s) ativo(s) e/ou marcador(es), quando conhecidos. Informar os solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado.

e) Controle de qualidade do medicamento: descrição detalhada de todos os métodos analíticos, especificações acompanhadas da referência bibliográfica e do protocolo de validação da metodologia não farmacopeica, de acordo com o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS; especificações e os métodos analíticos utilizados para o controle de qualidade do material de embalagem primária;

Observação: Cada parâmetro deve estar mencionado em compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA de acordo com a legislação vigente. Caso contrário, apresentar especificações, com cópias de laudo analítico do produto, emitido pelo fabricante, com os métodos analíticos devidamente validados, indicando a sua fonte bibliográfica ou de desenvolvimento.

f) Enviar informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível.

3.Registro de medicamento fitoterápico novo - o proponente deve cumprir as exigências dos Capítulos I e II, e apresentar estudos científicos que comprovem a segurança e eficácia do uso do medicamento, de acordo com as normas legais vigentes. Estes estudos são de: toxicologia pré-clínica, toxicologia clínica, farmacologia pré-clínica e farmacologia clínica. Os relatórios destes estudos devem estabelecer a relação dose/atividade, definir o conjunto de indicações terapêuticas (adequadamente nominadas), apresentar as contra-indicações, restrições de uso, efeitos colaterais e reações adversas, para cada forma farmacêutica.

4. Registro de medicamento fitoterápico tradicional - o proponente deve cumprir as exigências dos Capítulos I e II, e validar a segurança de uso e a(s) indicação(ões) terapêutica(s) pelo atendimento a uma das seguintes condições:

1) Presença na lista de medicamentos do Anexo I deste Regulamento, desde que respeitadas integralmente as especificações nele citadas, respectivamente: parte usada, padronização, formas de uso, indicações terapêuticas, dose, via de administração e restrição de uso. Poderão ser formuladas outras formas farmacêuticas, desde que sejam apresentadas:

a) os cálculos de equivalência de doses entre as formas extrativas e as formas farmacêuticas propostas;

b) testes de dissolução para as formas farmacêuticas sólidas.

2) Pontuação, atingindo no mínimo 6 pontos, conferidos de acordo com a escala de descrita a seguir:

a) Três (3) pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo I do Anexo II deste Regulamento, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

b) Dois (2) pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo II do Anexo II deste Regulamento, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

c) Um (1) ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo III do Anexo II deste Regulamento, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

d) Meio (0,5) ponto a cada citação em publicação técnico-científica, brasileira e/ou internacional, não incluídas nos Grupos I, II e III do Anexo II deste Regulamento, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas: No mínimo 50% da pontuação obtida deverá se referir a trabalhos clínicos.

3) Apresentação de levantamento bibliográfico (etnofarmacológico e de utilização, documentações técnicocientíficas ou publicações), para drogas que apresentem evidências de segurança e eficácia, que será avaliado consoante os seguintes critérios:

a) indicação de uso: episódica ou para curtos períodos de tempo.

b) coerência com relação às indicações terapêuticas propostas.

c) indicação para doenças consideradas leves e com finalidade profilática.

d) ausência de risco tóxico ao usuário

e) ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas.

f) comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 20 anos.

5. Registro de medicamento fitoterápico similar - o proponente deve cumprir as exigências dos Capítulos I e II, indicar o medicamento de referência, respectivo número de registro e empresa detentora, e comprovar a similaridade através de teste analítico qualitativo e quantitativo.

6. Isenção de Registro de medicamento fitoterápico - o proponente deve cumprir as exigências dos Capítulos I e II, apresentar cópia de monografia que demonstre que a fórmula está inscrita na Farmacopéia Brasileira ou demais códigos oficiais aceitos pela ANVISA, conforme legislação vigente, e comprovação de segurança de uso e eficácia terapêutica.

Todos os documentos deverão ser encaminhados na forma de um via impressa, assinada na folha final e rubricadas em todas as folhas pelo responsável técnico pelo produto, adicionadas de cópia de todos os relatórios técnicos em disquete ou disco ótico do tipo CDROM, usando um processador de texto, com arquivos no formato de texto básico rich text format (.rtf) ou outro aceito pela ANVISA.

A ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais relativas à identidade e qualidade dos componentes, e da segurança e da eficácia de um medicamento, caso ocorram dúvidas ou ocorrências que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

7. Produtos importados:

Os fabricantes ou seus representantes que pretenderem comercializar produtos fitoterápicos produzidos em território estrangeiro, além dos dispositivos anteriores, terão que apresentar:

a) Autorização da empresa fabricante para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil.

b) Cópia do Certificado de BPFC emitido pela ANVISA para a empresa fabricante, atualizado, por linha de produção, quando esta agência tiver realizado a inspeção;

b.1 Será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária a ANVISA, acompanhado do certificado de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante, quando não localizado em países no âmbito do Mercosul.

b.2 A ANVISA poderá, a seu critério, efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.

c) Documento da autoridade sanitária do país ou bloco de origem autorizando a exportação ou cópia do certificado do registro, para medicamento acabado ou a granel que necessite somente da etapa de embalagem.

d) Metodologia de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica do produto acabado ou semi-acabado que o importador realiza. Caso o método não seja farmacopeico, enviar a validação da metodologia analítica.

e) Para produtos importados a granel, Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela ANVISA para a etapa de embalagem realizada no País.

f) Para produtos farmacêuticos importados a granel ou acabado, os resultados e avaliação do teste de estabilidade na embalagem final de comercialização devem seguir o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Na ocorrência de necessidade de importar amostras, deve-se solicitar a ANVISA a devida autorização para esta importação.

g) Contar o prazo de validade do produto importado a granel a partir da data de fabricação do produto no exterior e não da data de embalagem aqui no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado na ANVISA.

h) Todos os documentos deverão ser encaminhados na forma de uma via impressa assinados na folha final e rubricada em toda as folhas pelo responsável técnico pela empresa. Adicionar cópia de todos os relatórios técnicos em disquete ou CD-ROM, com arquivos no formato arquivo.doc ou outro aceito pela ANVISA.

i) Para os casos em que a ANVISA julgar necessário, poder-se-á exigir a inspeção feita por técnicos desta Agência nos laboratórios do país ou bloco de origem.

III - DAS MEDIDAS DO PÓS - REGISTRO

1. As alterações de registro devem seguir os processos especificados na GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO.

2. A ANVISA poderá realizar análise de controle de lotes comercializados para monitoramento da qualidade e conformidade do medicamento com o medicamento registrado, em laboratórios e centros habilitados pela ANVISA

3. Os fabricantes devem encaminhar para a ANVISA, ou órgão habilitado pela mesma, as notificações de eventos adversos, para cada produto registrado.

4. Decorrido o prazo de validade definido para o medicamento, o fabricante deverá encaminhar o relatório de resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três primeiros lotes produzidos, de acordo com o protocolo aprovado, assim como a declaração do prazo de validade e condições de armazenamento e distribuição definitivos, na forma de aditamento ao processo. A falta deste encaminhamento implicará em infração sanitária.

5. A revalidação do registro de qualquer medicamento estará sujeita ao julgamento da ANVISA que, além de observar o cumprimento das normas emanadas por este Regulamento, fará uso de dados de farmacovigilância, local ou internacional, dados de inspeção e dados de monitoração de mercado conforme os procedimentos estabelecidos na legislação vigente.

6. Todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar os seguintes documentos para efeito de revalidação a ANVISA:

- Formulário de petição devidamente preenchido;
- Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando for o caso;
- Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia.
- Documento comprobatório de venda no período de vigência do registro, que deverá conter os números das notas fiscais e a relação de estabelecimentos compradores em um máximo de 3 (três) notas por apresentação farmacêutica. Os laboratórios oficiais estão isentos da apresentação deste documento, porém deverão comprovar a produção e disponibilização das apresentações registradas.
- A última versão de bula impressa que acompanha o produto em suas embalagens comerciais.
- Apresentar listagem que contemple todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do D.O.U.
- Para produtos importados apresentar declaração de que o controle de qualidade é realizado pelo importador.

7 Para os medicamentos registrados anteriormente a 31/01/1995, apresentar:

a) Na primeira renovação de registro subsequente à publicação deste regulamento, caso ainda não conste do processo de registro, avaliação de toxicidade do medicamento fitoterápico, compreendendo, no mínimo a determinação da DL50 em 2 espécies animais, uma das quais obrigatoriamente não-roedor; toxicidade crônica (mínimo de 90 dias), quando se tratar de medicamento de uso frequente ou por período prolongado (+ de 2 semanas); toxicidade dérmica, no caso de produtos destinados a uso tópico.

b) Até 31/05/2005 os estudos de comprovação da eficácia do medicamento fitoterápico, de acordo com as exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde CNS (Resoluções 196/96 e 251/97). Neste interstício, as bulas e rótulos devem conter obrigatoriamente os seguintes dizeres: "MEDICAMENTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS"

8 A ANVISA poderá exigir testes adicionais, na dependência das indicações e características do produto.

NOTA: Durante o período de consulta pública, serão aceitas sugestões de alteração do Anexo II, as quais deverão ser acompanhadas, no caso de se pretender a inclusão de obras de referência, de exemplar das obras que se pretende venham a integrar o mesmo, para análise pela ANVISA; tal disposição é necessária, tendo em vista que não é possível deliberar sobre o seu conteúdo sem dispor das mesmas fisicamente, e evita-se também a inclusão de obras de difícil aquisição no mercado ou fora de catálogo. Os exemplares encaminhados não serão devolvidos.

Nome botânico	<i>Cynara scolymus</i> L.
Nome popular	Alcachofra
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Cinarina - Derivados do ácido cafeoilquínico expressos em Acido Clorogênico
Formas de uso	Infuso, decocto, tintura, extratos
Indicações terapêuticas	Colerético, colagogo
Dose Diária	Equivalente a 75 mg de cinarina ou derivados, em 3 tomadas
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	

Nome botânico	<i>Allium sativum</i> L.
Nome popular	Alho
Parte usada	Bulbo
Padronização/Marcador	Alíina
Formas de uso	Bulbo fresco ou seco, tintura, óleo, extrato seco
Indicações terapêuticas	Coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve; prevenção da aterosclerose
Dose Diária	Equivalente a 6-10 mg alíina
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	

Nome botânico	<i>Peumus boldus</i> Molina
Nome popular	Boldo
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Boldina
Formas de uso	Infuso, tintura e extratos
Indicações terapêuticas	Colagogo, colerético
Dose Diária	2 a 5 g da planta
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	

Nome botânico	<i>Calendula officinalis</i> L.
Nome popular	Calêndula
Parte usada	Flores
Padronização/Marcador	Flavonóides expressos em quercetina
Formas de uso	Infuso, tintura, extrato
Indicações terapêuticas	Cicatrizante, anti-inflamatório, antisséptico
Dose Diária	Infuso : 1 a 2g/150 ml; tintura : 2 a 4 ml/250-500ml água
Via de Administração	Tópico
Restrição de uso	

Nome botânico	<i>Matricaria recutita</i> L.
Nome popular	Camomila
Parte usada	Capítulos florais

Padronização/Marcador	Apigenina –7 - glucosídeo
Formas de uso	Infuso, tintura
Indicações terapêuticas	Antiespasmódico, anti-inflamatório
Dose Diária	Infuso: 2 a 6 g, 3x ; tintura : 5%
Via de Administração	Oral e tópico, tintura apenas tópico
Restrição de uso	

Nome botânico	Zingiber officinale Roscoe
Nome popular	Gengibre
Parte usada	Raízes
Padronização/Marcador	Gingeróis
Formas de uso	Infuso, decocto, extratos
Indicações terapêuticas	Profilaxia de náuseas causada por movimento (cinetose) e pós-cirúrgicas
Dose Diária	Até 6 anos: 0,5-2g da droga; adulto: 2 a 4g da droga
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	

Nome botânico	Mentha piperitha L.
Nome popular	Hortelã-pimenta
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	
Formas de uso	Infuso, tintura 1:10, extratos, óleo essencial
Indicações terapêuticas	Carminativo, expectorante
Dose Diária	Infusão: 3 a 6g da droga; tintura: 5 a 15 ml; óleo 0,2 a 0,8 g
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	

Nome botânico	Melissa officinalis L.
Nome popular	Melissa
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Flavonóides totais
Formas de uso	Infuso, tintura, extratos
Indicações terapêuticas	Carminativo, antiespasmódico, sedativo
Dose Diária	Infusão: 3 a 6g da droga; tintura: 5 a 15 ml
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	

Nome botânico	Senna alexandrina Mill
Nome popular	Sene
Parte usada	Folhas e frutos
Padronização/Marcador	Senosídeos
Formas de uso	Infuso, extratos
Indicações terapêuticas	Laxativo suave
Dose Diária	0,5 a 2 g da droga
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica

Nome botânico	Passiflora incarnata L.
Nome popular	Maracujá
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Flavonóides totais expressos na forma de isovitexina
Formas de uso	Infuso, tintura, extratos
Indicações terapêuticas	Sedativo
Dose Diária	Infusão : 4 a 8 g da droga ; tintura : 1 a 4 ml
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	

Nome botânico	Ginkgo biloba L.
Nome popular	Ginkgo
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Extrato a 24% ginkgoflavonglicosídeos, 6% terpenolactonas, <5 ppm ácidos ginkgólicos
Formas de uso	Extrato
Indicações terapêuticas	Vertigens e zumbidos resultantes de distúrbios circulatórios; distúrbios circulatórios periféricos, insuficiência vascular cerebral
Dose Diária	120-240 mg de extrato padronizado
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica

Nome botânico	Panax ginseng C. A. Mey.
Nome popular	Ginseng
Parte usada	Raiz
Padronização/Marcador	Ginsenosídeos
Formas de uso	Decocto, Extrato Fluido, Tintura, Extrato seco
Indicações terapêuticas	Fadiga física e psíquica, convalescência, imunodeficiência
Dose Diária	1 a 2 g da raiz
Via de Administração	Oral

Restrição de uso	
Nome botânico	Maytenus ilicifolia Mart. Ex Reiss.
Nome popular	Espinheira-santa
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Taninos
Formas de uso	Extratos, tintura
Indicações terapêuticas	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de úlcera gástrica
Dose Diária	60 a 90 mg taninos / dia
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	
Nome botânico	Hypericum perforatum L.
Nome popular	Hipérico
Parte usada	Partes aéreas
Padronização/Marcador	Hiperícinas totais, hiperforina
Formas de uso	Extratos, tintura
Indicações terapêuticas	Estados depressivos leves a moderados, não endógenos
Dose Diária	0,9 a 2,7 mg hiperícinas
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica
Nome botânico	Rhamnus purshiana DC.
Nome popular	Cáscara Sagrada
Parte usada	Casca
Padronização/Marcador	4,8 a 6% de cascarosídeo A
Formas de uso	Extrato, Tintura
Indicações terapêuticas	Discinesia hepatobiliar, constipação
Dose Diária	20-30 mg cascarosídeo A
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica
Nome botânico	Paullinia cupana H.B.&K., Paulinia sorbilis
Nome popular	Guaraná
Parte usada	Sementes
Padronização/Marcador	Trimetilxantinas (cafeína), 3 a 7%
Formas de uso	Pó, extrato
Indicações terapêuticas	Astenia, estimulante do SNC
Dose Diária	500 mg a 1 g / dia do pó
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	
Nome botânico	Cimicifuga racemosa Nutt.
Nome popular	Cimicifuga
Parte usada	Raiz ou rizoma
Padronização/Marcador	Extrato seco a 2,5% de 27-deoxyacteína
Formas de uso	Extrato
Indicações terapêuticas	Climatério
Dose Diária	1 a 8 mg de 27-deoxyacteína
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica
Nome botânico	Tanacetum parthenium Sch. Bip.
Nome popular	Tanaceto
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Partenolídeos
Formas de uso	Pó, extratos
Indicações terapêuticas	Profilaxia da enxaqueca
Dose Diária	0,4 a 1 mg de partenolídeos
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica
Nome botânico	Serenoa repens (Bartram) J.K. Small
Nome popular	Saw palmetto
Parte usada	Frutos
Padronização/Marcador	Extrato lipoesterólico, 85 a 95% de ácidos graxos
Formas de uso	Extrato lipoesterólico e outros
Indicações terapêuticas	Hiperplasia benigna da próstata
Dose Diária	320 mg extrato padronizado, em 2 tomadas
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica
Nome botânico	Echinacea purpurea Moench
Nome popular	Equinácea
Parte usada	Partes aéreas
Padronização/Marcador	Derivados do ácido cafeico – ác. Clorogênico, ác. Chicórico - 1,2 a 3,1%
Formas de uso	Extrato

Indicações terapêuticas	Imunoestimulante - adjuvante na terapia de resfriados, e infecções do trato respiratório e urinário
Dose Diária	0,36 a 0,93 mg em marcadores
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica

Nome botânico	Piper methysticum G. Forster
Nome popular	Kava-kava
Parte usada	Rizoma
Padronização/Marcador	Kavapironas
Formas de uso	Extratos, tintura, decocção
Indicações terapêuticas	Ansiedade, insônia, tensão nervosa
Dose Diária	60 a 120 mg de kavapironas
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Sob prescrição médica

ANEXO II

GRUPO I:

- 1- THE COMPLETE GERMAN COMMISSION "E" MONOGRAPHS THERAPEUTIC GUIDE TO HERBAL MEDICINES American Botanical Council Boston, Massachusetts, 1998
- 2- WHO MONOGRAPHS ON SELECTED MEDICINAL PLANTS vol. 1 1998 Geneva
- 3- MONOGRAPHS ON THE MEDICINAL USES OF PLANT DRUGS EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY, 1997
- 4- HERBAL MEDICINE - Expanded Commission E Monographs, Blumenthal, M., Goldberg, A., & Brinckmann, J., 1ª ed., 2000, American Botanical Council,

GRUPO II:

- 4- AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA Monografias
- 5- BRITISH HERBAL COMPENDIUM British Herbal Association
- 6- LES MEDICAMENTS À BASE DE PLANTES Agence du Medicament, Paris, 1998
- 7- HACIA UNA FARMACOPEA CARIBEÑA (TRAMIL 7) Santo Domingo; Editora Lionel Gernonsén Robineau, 1995
- 8- Monografias contendo informações etnofarmacológicas e/ou dados de estudos pré-clínicos e clínicos, realizadas por pesquisadores credenciadas pelo CNPq ou equivalente.

GRUPO III:

- 9- MINISTERIO DE LA SALUD Y ACCIÓN SOCIAL SECRETARIA DE POLÍTICA Y REGULACIÓN DE SALUD ANMAT (26/05/99) Disposición nº 2673
- 10- VADEMECUM DE PRESCRIPCIÓN . PLANTAS MEDICINAIS Masson, S. A. 3ª edição 1998
- 11- HERBAL MEDICINES A Guide for Health Care Professionals, London The Pharmaceutical Press 1996
- 12- PDR for HERBAL MEDICINES The information standard for complimentary medicine 1998
- 13- FARMÁCIAS VIVAS F.J.A. Matos Editora da UFCE, 1999
- 14- 270 PLANTAS MEDICINAIS IBEROAMERICANAS Gupta, M.P. CYTED Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo, 1999
- 15 - TRATADO DE FITOMEDICINA Jorge R. ALONSO ISIS Ediciones S.R.L. 1998
- 16 - Farmacognosia - Da Planta ao Medicamento - C.M.O. Simões et al Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 1999
- 17 - Farmacognosia - Aloísio Costa - 3 volumes - Fundação Calouste
- 18 - Farmacognosia - Profs. Gokithi, Maria Kibota e Fernando Oliveira
- 19 - Piante Medicinali - R. Benigni, C. Capra, P.E. Cattorini
- 20 - Piante Officinali per infusi e tisani - Manuale per Farmacisti e Médici - Roberto Della Loggia
- 21 - Farmacognosia - Trease y Evans - 13a edición - Interamericana - McGraw-Hill