

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
FARMANGUINHOS  
COMPLEXO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS**

**EDUARDO HENRIQUE DE ARRUDA SANTOS**

**A REGULAÇÃO, O CONTROLE DE QUALIDADE E O SETOR PRIMÁRIO  
DA CADEIA PRODUTIVA DE FITOTERÁPICOS.**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**Eduardo Henrique de Arruda Santos**

**A REGULAÇÃO, O CONTROLE DE QUALIDADE E O SETOR  
PRIMÁRIO DA CADEIA PRODUTIVA DE FITOTERÁPICOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato  
Sensu como requisito para obtenção do título de Especialista em  
Gestão da Inovação em Fitomedicamentos.

Orientador (a): Valério Francisco Morelli Amaral Msc

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S237r Santos, Eduardo Henrique de Arruda

A regulação, o controle de qualidade e o setor primário da cadeia produtiva de fitoterápicos. / Eduardo Henrique de Arruda Santos. – Rio de Janeiro, 2018.

xi, 38f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Valério Francisco Morelli Amaral.

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos, 2018.

Bibliografia: f. 34-38

1. Fitoterápicos. 2. Cadeia Produtiva. 3. Controle de Qualidade. 4. Regulação. I. Título.

CDD 581.634

**EDUARDO HENRIQUE DE ARRUDA SANTOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Senu como requisito para obtenção do título de Especialista em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos.

Orientador (a): Valério Francisco Morelli Amaral Msc.

## **BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador – Valério Francisco Morelli Amaral

---

Profa. Dra. Maria da Conceição N. Monteiro

---

Profa. Rosane de Abreu

---

Profa. Regina Colei Nacif da Costa

**Epígrafe**

**“A Ciência é um diálogo com a natureza “**

**Prigogine, I. (1996). *O fim das certezas. Tempo Caos e as Leis Naturais.***

## **RESUMO**

**Este trabalho aborda a regulação sanitária e o controle de qualidade de fitoterápicos com foco na cadeia produtiva e recorte sobre o segmento de produção de matéria prima vegetal. Tem como objetivo discutir a atuação regulatória sobre o segmento primário levando em conta o papel deste sobre as características do produto final e enquanto marcador do estado de estruturação da cadeia produtiva de fitoterápicos. Utiliza como referencial teórico o marco legal da vigilância sanitária, a regulamentação de fitoterápicos (produção, consumo e comercialização) e literatura relacionada à regulação e vigilância sanitária. Confronta as disposições legais e regulatória com os resultados obtidos da revisão da literatura científica que analisa o setor produtivo de fitoterápicos no país. Conclui pela necessidade do aprimoramento da atuação regulatória, especialmente no âmbito tecnológico e intersetorial, em face da complexidade produtiva e intrínseca desta categoria de produtos, bem como da necessidade do fortalecimento do segmento primário e da cadeia produtiva de fitoterápicos no país.**

**Palavras-chave: Fitoterápicos, Cadeia produtiva, Controle de Qualidade, Regulação.**

**Idioma: inglês**

## **ABSTRACT**

**This work deals with the sanitary regulation and quality control of phytotherapies with focus on the production chain and cutback on the raw material production segment. Its objective is to discuss the regulatory action on the primary segment taking into account the role of this on the characteristics of the final product and as a marker of the structuring state of the phytotherapeutic productive chain. It uses as theoretical reference the legal framework of sanitary surveillance, the regulation of phytotherapies (production, consumption and commercialization) and literature related to sanitary regulation and vigilance. It confronts the legal and regulatory provisions with the results obtained from the review of the scientific literature that analyzes the productive sector of herbal medicines in the country. It concludes by the need to improve the regulatory performance, especially in the technological and intersectoral scope, due to the productive and intrinsic complexity of this category of products, as well as the need to strengthen the primary segment and the phytotherapeutic production chain in the country**

**Lista de figuras**

Figura 1 - Visão geral da produção de metabólitos secundários.....	5
Figura 2 - Fatores influenciadores de acúmulo de metabólitos secundários .....	7
Figura 3 - Categorias de fitoterápicos .....	14
Figura 4 - Cadeia produtiva de fitoterápicos.....	25
Figura 5 - Fluxograma produtivo do Capim Limão do Estado do Paraná.....	26

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 - Características dos medicamentos sintéticos x fitoterápicos.....	4
Tabela 2 - Estratégias de ação .....	10
Tabela 3 – Modelos de Vigilância Sanitária.....	11
Tabela 4 – Definições de fitoterápicos .....	14
Tabela 5 – Áreas mestras.....	22
Tabela 6 - Tipologia de ensaios de controle de qualidade.....	24

## **Lista de abreviaturas e siglas**

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

IFAV – Insumos Farmacêutico Ativo Vegetal

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

GACP – Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices

OMS – Organização Mundial de Saúde

## **1. SUMÁRIO**

2.	INTRODUÇÃO .....	1
3.	OBJETIVO GERAL .....	1
3.1.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	2
4.	METODOLOGIA DE PESQUISA .....	2
5.	DESENVOLVIMENTO .....	3
5.1.	Fitoterápicos - complexidade e o necessário diálogo com a natureza. ....	3
5.2.	A importância das boas práticas agrícolas para a qualidade .....	7
5.3.	Risco e Segurança sanitária .....	17
5.4.	Legislação, regulação e Segurança Sanitária .....	9
5.5.	qualidade de fitoterápicos .....	22
5.6.	A Cadeia produtiva de Fitoterápicos .....	24
6.	DISCUSSÃO.....	30
7.	CONCLUSÃO .....	32
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	32

## 2. INTRODUÇÃO

A abordagem do tema a partir da perspectiva regulatória decorre do encontro com os conteúdos apresentados no Curso de Gestão da Inovação em Fitomedicamentos do Instituto de Tecnologia em Fármacos da Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos) e está associado a atuação profissional no contexto laboratorial de vigilância sanitária no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde.

O presente trabalho analisa os desafios do setor produtivo relacionados ao controle de qualidade de fitoterápicos tomando como referência a regulamentação e as ações de vigilância sanitária voltadas para a eliminação, a diminuição e a prevenção do risco à saúde por meio de prescrições normativas e intervenções sobre os problemas sanitários **(BRASIL, 1990)**. Procura-se enfatizar a vigilância e a regulação sanitária como campo de convergência multidisciplinar e de associação das distintas práticas da saúde como a prevenção, promoção, proteção, recuperação, reabilitação da saúde **(COSTA, 2008)**. Considera fundamental a concepção de uma regulação sanitária com capacidade efetiva de avaliar, e controlar os riscos à saúde bem como de avaliar a eficácia do conjunto de suas próprias ações sobre os “riscos, danos, necessidades sanitárias” seus “determinantes do processo saúde-doença-cuidado-qualidade de vida” **(ROZENFELD, 2000)**

Será utilizada como referencial a regulamentação sanitária voltada para o desenvolvimento, e produção de fitoterápicos. Serão identificados e apontados elementos prescritos em norma relacionados ao alcance dos parâmetros sanitários de eficácia, segurança e qualidade destes produtos. Estas informações serão confrontadas com aspectos relacionados às características intrínsecas dos fitoterápicos, à respectiva situação e constituição atual da cadeia produtiva do país bem como a capacidade da vigilância sanitária em articular as ações necessárias ao controle sanitário deste segmento.

Diante da pouca disponibilidade de informações setoriais sobre o estado de desenvolvimento do segmento de fitoterápicos no Brasil. Optou-se, por uma pesquisa exploratória da literatura científica relacionada ao controle de qualidade de fitoterápicos.

## 3. OBJETIVO GERAL

Conhecer os desafios relacionados ao controle de qualidade de fitoterápicos tomando como referencia o segmento de produção de matéria prima vegetal e as respectivas exigencias regulatórias.

### **3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 3.1.1. Conhecer o marco regulatório de fitoterápicos com foco nas questões de controle de qualidade de matéria prima;
- 3.1.2. Compreender a complexidade técnico-científica relacionada à produção de plantas medicinais e matéria prima vegetal de fitoterápicos;

## **4. METODOLOGIA DE PESQUISA**

Trata-se de um estudo analítico e interpretativo construído a partir de uma revisão bibliográfica da literatura disponibilizada por fontes digitais (Google Acadêmico, Scielo e BVS) e a partir dos trabalhos científicos publicados em títulos e livros especializados. As palavras-chave pesquisadas nas fontes digitais foram as seguintes: Controle de qualidade, matéria prima de fitoterápicos, cadeia produtiva de fitoterápicos, desenvolvimento de fitoterápicos, cultivo e fornecimento de matéria-prima vegetal. O marco regulatório sanitário de fitoterápicos e os demais itens da foram identificadas na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A pesquisa bibliográfica orientou a estratégia de abordagem do trabalho e forneceu dados e informações que apoiaram uma perspectiva crítica dos processos e estruturas vinculadas a regulação, o controle de qualidade e a cadeia produtiva de fitoterápicos. A análise, a síntese dos artigos, dos capítulos de livros e outras fontes de consulta permitiram a identificação da inter-relação entre produção, controle de qualidade e os desafios regulatórios demandando a incorporação de referenciais teóricos que dêem conta da complexidade do universo analisado.

## 5. DESENVOLVIMENTO

### 5.1. FITOTERÁPICOS - COMPLEXIDADE E O NECESSÁRIO DIÁLOGO COM A NATUREZA.

Ilya Prigogine afirma que “a ciência é um diálogo com a natureza”, em seu livro “O fim das certezas” (PRIGOGINE, 1996) o autor expõe a necessidade da interpretação dos fenômenos da natureza sob a perspectiva da irreversibilidade, onde a física tradicional na sua busca pela previsibilidade, e por certezas interpretativas e artificiais, é desafiada pela instabilidade inerente aos fenômenos naturais, e em um sentido mais amplo, pela dinâmica vital. Um aspecto central do desenvolvimento teórico do grande químico russo é a ideia da irreversibilidade dos fenômenos, onde flecha do tempo cria novas formas de coerências físicas (não determinísticas). Neste campo onde a química (e da biologia) predomina técnica e cientificamente leva-se aqui a função analítica da química de decompor os corpos físicos (MORIN, 2000).

Segundo Prigogine é possível afirmar que é graças aos processos irreversíveis ao longo do tempo que a natureza realiza suas estruturas mais delicadas e complexas. Indo mais além o autor afirma que a vida só é possível em um universo distante do equilíbrio onde aponta algumas conclusões do seu livro “A nova aliança”:

1. *Os processos irreversíveis (associados à flecha do tempo) são tão reais quanto os processos reversíveis descritos pelas leis tradicionais da física; não podem ser interpretados como aproximações das leis fundamentais;*
2. *Os processos irreversíveis desempenham um papel construtivo na natureza;*
3. *A irreversibilidade exige uma extensão da dinâmica.* (PRIGOGINE, 1996)

O trabalho do prêmio Nobel de química é uma referência importante para o enfrentamento dos desafios da relação do homem com a natureza, cuja abordagem é especialmente útil para a análise de alguns setores tecnológicos e áreas científicas, no caso aqui o da produção e uso de fitoterápicos. A complexidade intrínseca da matéria prima vegetal (plantas medicinais) se expressa na própria diversidade e variabilidade de composição química; na variabilidade intra-espécie, no desconhecimento em muitos casos do princípio ativo, na criticidade de métodos analíticos, na difícil padronização e identificação (KUNLE, 2012). Todos estes são elementos que impõem uma abordagem

científica e tecnológica que conceba as incertezas e a complexidade como objetos de investigação e trabalho.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS SINTÉTICOS X FITOTERÁPICOS

<b>Características</b>	<b>Produto Sintético</b>	<b>Produto Natural</b>
<b>Composição química</b>	Uniforme e Homogênea	Variável e Heterogênea
<b>Processo</b>	Isolamento	Extração
<b>Produto</b>	Pureza	Padronização
<b>Princípio Ativo</b>	Isolado	Inserido em um Fitocomplexo
<b>Análise</b>	Princípio ativo	Marcadores e/ou princípio ativo

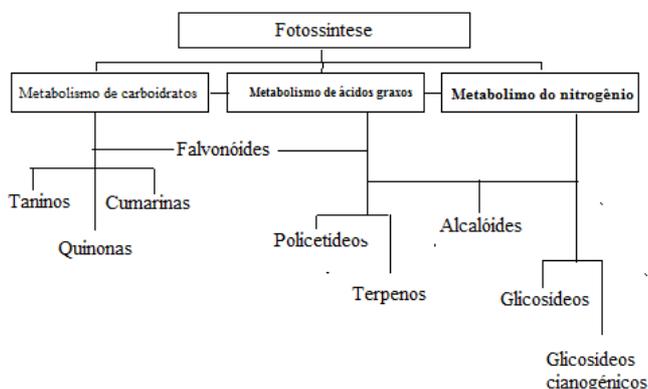
As características dos fitoterápicos são determinadas pelas características da matéria prima vegetal, cuja qualidade depende do manejo dos fatores ambientais atuantes sobre o cultivo e beneficiamento. A instabilidade do ambiente de cultivo, a necessidade do controle sobre os fatores ambientais, associada a irreversibilidade da característica química da planta são aspectos fundamentais. Os fatores agrícolas têm um efeito crítico sobre as características quantitativas e qualitativas das plantas influenciando principalmente a biossíntese de metabólitos secundários (BLANK, 2007). Os resultados da fase de cultivo impactam irremediavelmente na cadeia produtiva, pois não há como melhorar a qualidade da matéria prima vegetal, somente a minimização de perdas ao longo do processo.

Em seu ciclo de desenvolvimento a interação do vegetal com fatores externos é determinante na composição química, e por consequência nos princípios ativos almejados para aplicação medicinal. As plantas a partir das substâncias básicas presentes no seu metabolismo primário (proteínas, açúcares, lipídios, e ácidos nucleicos) desenvolveram o metabolismo secundário que produz uma diversidade de classes de substâncias, os chamados de grupos fitoquímicos representados principalmente por flavonoides, taninos, cumarinas, antracênicos, cardiotônicos, alcaloides, saponinas, óleos essenciais, resina alcatrões e as respectivas substâncias químicas (MASSUD, 2016).

Dentre os dois tipos de metabolismos, o metabolismo primário produz metabólitos (carboidratos, proteínas ou lipídios) que estão vinculados diretamente ao desenvolvimento e ao crescimento da planta, cujas propriedades em geral não são objetos de interesse farmacológico. A expressão fisiológica de interesse medicinal está no metabolismo especial (ou secundário) cujos metabólitos resultam (especiais ou

secundários) das inter-relações entre o organismo vegetal e os fatores do meio-ambiente. Em geral ativados por conta da necessidade de defesa contra patógenos e predadores, ou por competição com outras espécies do meio, os metabólitos especiais (ou secundários) conferem ao vegetal a identidade, a flexibilidade e a adaptabilidade necessárias as mudanças do ambiente onde estão inseridos. Por conta destas substâncias e suas propriedades (farmacológicas, agrônômicas, alimentares e cosméticas) as plantas que as produzem se tornam de grande importância comercial e científica. O desempenho das plantas na produção destas substâncias depende das características, da incidência e do manejo dos fatores que atuam sobre produção destas substâncias.

FIGURA 1 - VISÃO GERAL DA PRODUÇÃO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS



Fonte- Elaboração própria

O conjunto de fatores influenciadores da produção das substâncias ativas de interesse medicinal é significativamente grande, impõem ao produtor planejamento, parametrização e conhecimento obtido no monitoramento e no manejo das distintas espécies cultivadas. Trata-se de um amplo e complexo universo de fatores, a saber:

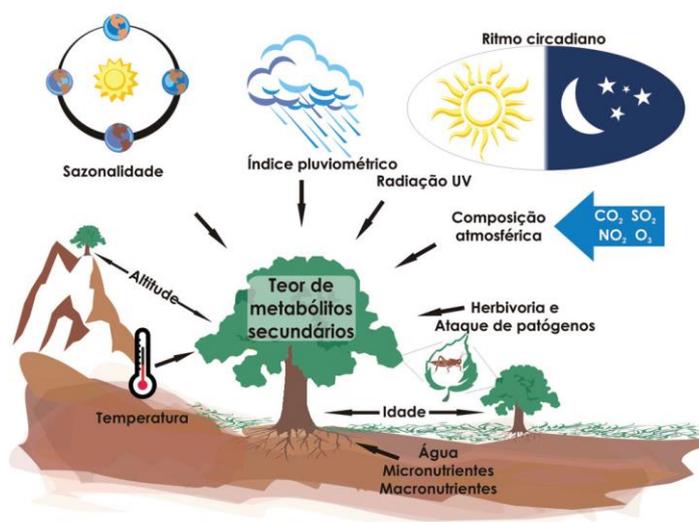
- Sazonalidade, ou variações ambientais que ocorrem de forma periódica ao longo do ano (CHAVES, 2012);
- Ritmo circadiano e a variação das condições ambientais durante a noite e dia, geralmente relacionado à temperatura, humidade e intensidade da luz (RIBEIRO, 2012);
- Desenvolvimento da planta, e as diferentes condições fisiológicas e estruturais da planta ao longo do seu ciclo de vida (MARTINS, 2012);

- Temperatura exercendo forte influência associada a outros fatores tais como a sazonalidade e altitude (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007) (MARTINS, 2012);
- Disponibilidade hídrica e sua influência sobre o comportamento fisiológico, mais especificamente em relação a abundância ou a restrição hídrica e a produção de metabólitos (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007)
- Radiação ultravioleta, a intensidade e o período de luz que exercem forte influência na produção de metabólitos secundários estabelecendo correlação negativas ou positivas conforme o princípio ativo (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007)
- Disponibilidade, influência e atuação dos nutrientes, que divididos basicamente em macro nutrientes (Nitrogênio, Fósforo, Potássio, Cálcio, magnésio, enxofre) e micronutrientes ( Boro, Cloro, Cobre, Zinco, Manganês, Molibdênio e Ferro) têm sua atuação vinculada à disponibilidade hídrica e à intensidade de luz em uma correlação (sobre a produção metabólitos secundários) que pode varia entre positividade e negatividade dependendo do elemento e dos fatores observados (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007) (SANTOS e ALMEIDA, 2016);
- A altitude e a relação de flavonoides, pois é sabido que esta substância tem função protetora da radiação solar cuja intensidade de varia conforma a altitude (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007);
- A poluição atmosférica e a correlação entre a concentração de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007));
- A Indução por estímulos mecânicos ou ataque por patógenos; ferimentos ou estímulos provocados de forma natural (chuva, granizo, patógenos, pastagem) ou por ferimentos artificiais no intuito de provocar uma expressão fisiológica específica (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007).

Diante da complexidade envolvida na obtenção de matéria prima com concentração desejada de metabólitos secundários, a incorporação de boas práticas agrícolas associada ao monitoramento desta concentração se torna fundamental. O alcance dos resultados esperados para a matéria prima vegetal e seus derivados se inicia antes do processo de cultivo, ou seja, já na identificação botânica, quando objetiva-se a escolha de variedades genéticas (produtoras de maior quantidade de fitomassa e com melhores teores de princípios ativos) inclusive a escolha do local, e da época de plantio

(MARCHESE e FIGUEIRA, 2005). Existe a necessidade de obtenção da quantidade de material em quantidade, padronizada, e com uniformidade suficiente para a realização dos diversos estudos de segurança e eficácia (ensaios pré-clínicos e clínicos), de pureza, estabilidade, entre outros. (BRAGA ET AL, 2017). Vale ressaltar que para estabelecer esta capacidade analítica sobre a qualidade da matéria prima, seja no desenvolvimento, seja na produção, há a necessidade de se dispor de aparato e capacidade analítica para se averiguar a efetividade dos manejos produtivos sobre às características da planta.

FIGURA 2 - Fatores influenciadores de acúmulo de metabólitos secundários



Fonte - (GOBBO-NETTO e LOPES, 2007)

## 5.2. A IMPORTÂNCIA DAS BOAS PRÁTICAS AGRÍCOLAS

Existem vários guias de boas práticas de cultivo de plantas medicinais, todos no sentido de suprirem necessidades técnicas para o alcance dos padrões de qualidade, segurança e eficácia das plantas medicinais em relação às características das espécies cultivadas ou coletadas. A elaboração destes guias se destina essencialmente a oferecer técnicas e procedimentos de manejo dos fatores intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (ambientais, técnicas de cultivo, processamento, pós-colheita) sobre plantas medicinais, drogas vegetais, e diversos produtos fitoterápicos (SAINI ET AL, 2007). Em seguida alguns exemplos de documentos publicados.

O Documento GACP Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices da organização mundial da saúde provê um descritivo detalhado de técnicas e medidas de

cultivo e de coleta de plantas medicinais. O documento tem também como objeto a orientação sobre boas práticas de documentação, gerenciamento de dados e informação dos processos preconizados, tendo o cuidado de ressaltar de forma introdutória a dificuldade dos fabricantes na busca do atendimento aos requisitos de qualidade de fitoterápico, em especial no que diz respeito a oferta de formação de produtores, fazendeiros, manipuladores, beneficiadores, sendo esta uma ação essencial e que contudo foge do escopo usual de operações deste segmento. Neste sentido enfatiza a incorporação das boas práticas do cultivo e coleta de plantas medicinais como o primeiro passo para a garantia da qualidade, segurança, eficácia medicinal, e para o manejo e a preservação das fontes naturais destas espécies. A publicação propõe a incorporação de protocolos e destaca a necessidade de adaptação às especificidades locais e ou regionais. No campo do cultivo o guia apresenta orientações sobre identificação botânica, propagação, cultivo, colheita, treinamento e condições de trabalho (conhecimento técnico, condições de higiene e trabalho, ergonomia e educação ambiental).

Além disto, na sessão de boas práticas de coleta extrativista o documento orienta sobre as questões de permissões ambientais, planejamento técnico, seleção e coleta propriamente dita. São discriminados aspectos comuns ao cultivo e a coleta extrativista, tais como processamento pós-colheita (e primário), secagem, embalagem, armazenamento e distribuição bem como equipamentos, materiais e instalações. Apresenta também alguns exemplos de guias correlatos preconizados na China, Japão, modelos de monografias de boas práticas e uma amostra de formulário padrão de informações das plantas medicinais cultivadas (OMS, 2003).

O documento de Boas Práticas Agrícolas de Plantas Medicinais, aromáticas, e condimentares constante do Ministério da Agricultura e Pecuária e Abastecimento. (MAPA, 2006) agrega elementos importantes como a necessidade de implementação de uma agricultura sustentável, agregadora de valor produtivo, e com potencial de geração de empregos do segmento. A iniciativa do Ministério da Agricultura Produção e Abastecimento veio em consonância com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (BRASIL, 2006). A partir da cartilha do MAPA sugeriram alguns

documentos e atualizações de iniciativa e aplicação regional como e caso do Guia de Boas práticas do Governo do Estado do Pará. (CORRÊA JUNIOR, 2013).

No âmbito loco-regional tem-se como exemplo o Manual Técnico 27 Guia Prático – Cultivo de Plantas medicinais do programa Rio Rural da Prefeitura do Rio de Janeiro O documento aponta dentre os conjuntos relacionados ao tema informações relativas ao custo gasto com insumos, sementes, mão-de-obra e ferramentas, entre outros demonstrando caráter instrutivo e específico da área de aplicação das técnicas e orientações (AZEVEDO, e MOURA, 2010). Além deste pode-se citar o Manual de Cultivo de Plantas Mediciniais da Subgerência do Programa de Plantas Mediciniais e Fitoterapia (SMSDC/RJ, 2011).

Os conhecimentos desta fase produtiva estão do ponto de vista finalístico, orientados para o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos processos relacionados ao cultivo e dos métodos de aferição dos resultados, o que significa empreender interação entre técnicas de cultivo e técnicas de controle de qualidade. Neste sentido a qualidade das plantas medicinais (ou da matéria prima vegetal) está associada de forma direta a incorporação por parte do setor primário das práticas e expectativas sanitárias em relação a cadeia produtiva e aos produtos finais.

### **5.3. LEGISLAÇÃO, REGULAÇÃO E SEGURANÇA SANITÁRIA.**

A Constituição Federal dispõe na Seção II Da saúde em seu Artigo 196:

*“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.*

Segundo a lei federal de nº **Lei 9782/1999** O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária congrega instituições da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios para a execução de ações de regulação,

normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária que coordenados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária cuja missão é a de:

*“Proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção s riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único da Saúde.”* (

A vigilância sanitária pode ser considerada, a priori, como um campo de “convergência de disciplinas” perpassando pela prevenção, promoção, proteção, recuperação, reabilitação da saúde, atuando sobre fatores de risco no sentido de produzirem maior eficácia no conjunto de suas ações (ROZENFELD, 2000). A regulação sanitária assume a função de mediar os interesses da saúde econômicos e a vigilância sanitária media a regulação de bens e serviços e a saúde da população” (COSTA, 2009).

Autora ressalta o conceito, ainda em desenvolvimento, de segurança sanitária enquanto objeto estratégico da vigilância sanitária, que do ponto de vista técnico-operacional se expressaria na operacionalização de ferramentas e processos de análise de risco-benefício bem como nos arranjos institucionais e tecnológicos que compreendem:

*“a legislação, a fiscalização, a inspeção, o monitoramento, o laboratório, a vigilância de eventos adversos e agravos, a pesquisa epidemiológica, e as ações em torno da informação, comunicação e educação para a saúde”.*

A organização das práticas em Vigilância Sanitária e suas dimensões tecnológicas, sistêmicas, intersetoriais, éticas e sociais (COSTA, 2009) podem ser divididas em três grupos de estratégias: prevenção de riscos, proteção da saúde e promoção da saúde (ALEMIDA FILHO, 2008, p. 35). Pressupõe-se em princípio a integração sistêmica destas estratégias através da Inter complementação de seus respectivos arsenais tecnológicos tendo o risco a saúde como o objeto de enfrentamento.

**TABELA 2 - ESTRATÉGIAS DE AÇÃO**

Grupos de Estratégias em Vigilância Sanitária	Ações	Risco enquanto objeto
Prevenção	Enfrentamento dos fatores de risco de doença ou específicos com base na probabilidade de ocorrência	São identificados e analisados os riscos específicos
Proteção à saúde	Ampliação do espectro de ações, dos instrumentos e saberes intra e intersetoriais ( interdisciplinares)	Incerteza epistêmica relacionada à identificação e à explicação dos riscos. Risco potencial
Promoção à saúde	Capacitação, conscientização, educação	Não envolvem riscos específicos

Fonte – Adaptado de (ALEMIDA FILHO, 2008)

A questão organizativa da vigilância sanitária se sintoniza com a construção conceitual e a prática da busca do que se procura entender como segurança sanitária. Se expressa no uso das diversas tecnologias de monitoramento e intervenção sobre a produção, circulação, comercialização, e consumo bem como das externalidades presentes em toda a cadeia produtiva. O registro de produtos, as análises laboratoriais, as inspeções sanitárias, a vigilância de eventos adversos representa saberes e práticas de graus variados de complexidade e especialização inseridos em um universo interdisciplinar.

Neste sentido é importante uma abordagem que dê conta da complexidade tantos dos aspectos intrínsecos aos produtos, como os sociais, os econômicos, os políticos e os culturais nos contextos produtivos e na própria regulação. Costa (2008) aponta uma vertente de transformação do modelo e práticas para a construção de uma nova vigilância sanitária, onde o centralismo fiscalista e policialesco dá lugar a ações sobre os “riscos, danos, necessidades sanitárias e determinantes do processo saúde-doença-cuidado-qualidade de vida”.

**TABELA 3 - MODELOS DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

<b>Modelo</b>	<b>Sujeito</b>	<b>Objeto</b>	<b>Meios de trabalho</b>	<b>Formas de organização do processo de trabalho</b>
Vigilância Sanitária tradicional	Fiscal	Produtos, serviços	Inspeção, fiscalização, blitz	Gerenciamento por áreas (produtos, serviços) atendimentos as a demanda espontânea
Nova Vigilância	Equipe de saúde. Vigilância Sanitária. Representantes das distintas instâncias do SNVS e da população organizada	Riscos, danos, necessidades sanitárias e determinantes do processo saúde-doença-cuidado-qualidade de vida	Tecnologias sanitárias ampliadas; tecnologias de comunicação social	Planejamento estratégico, integração setorial e ações intersetoriais orientadas por políticas públicas saudáveis

Fonte (COSTA, 2008, p. 86)

Segundo Paumgarten & Nascimento (PAUMGARTTEN, 2014, p. 207-208) a regulação de medicamentos e fitoterápicos possui duas vertentes. A primeira delas, a econômica, está voltada para a correção das falhas de mercado como a oligopolização ou monopolização do mercado, as assimetrias informacionais, as restrições à concorrência e os conflitos de interesses entre consumo e financiamento. A segunda vertente, sanitária, se volta para a garantia da eficácia e da segurança dos produtos, com base nos padrões estabelecidos, sendo que a interação entre estas duas vertentes estaria no âmbito da capacidade econômica dos agentes em atenderem aos parâmetros sanitários. Esta capacidade econômica está associada viabilidade de alocação de recursos de diversas

naturezas (tecnológicos, organizativos, cognitivos etc) seja por parte setor produtivo (na produção) seja por parte do setor regulador no sentido da execução do controle sanitário.

De modo geral a regulação sanitária relacionada ao desenvolvimento, produção, comercialização e consumo de medicamentos e de fitoterápicos segue basicamente a sequência: autorização de funcionamento (da empresa produtora): licenciamento sanitário (do produtor), registro (para comercialização): monitoramento e fiscalização do cumprimento dos requisitos dos produtos, da infraestrutura e dos processos de fabricação apresentados no registro. O registro sanitário é um passo chave para o controle e monitoramento da qualidade, da segurança e da eficácia de um produto de uso medicinal. Segundo a RDC 26/2014 (BRASIL, 2014) trata-se do:

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

O registro envolve dispositivos, e exigências, sobre as condições de produção, fabricação, controle, segurança, eficácia e qualidade do produto se referindo às providencias a serem tomadas anteriormente ao registro. As ações no âmbito da regulação sanitária após o registro sanitário envolvem a verificação do cumprimento e manutenção dos elementos aportados no registro (dossiê de registro) representando um grande desafio operacional para a Vigilância Sanitária, e que envolve como se apontou anteriormente uma complexa associação de instrumentos e instituições para sua efetivação e sucesso.

É importante entender o registro como o ponto de convergência dos parâmetros e requisitos usados no sistema de regulação sanitária e sobre os quais a vigilância atua. Estão relacionados à estrutura e ao processo produtivo necessários à garantia da segurança sanitária, ao sistema de controle da qualidade produtiva e os relacionados aos benefícios a saúde esperados por estes produtos. Em outras palavras, é o ponto de verificação geral sobre as condições de produção, de controle de qualidade, de fornecimento de matéria prima bem como dos estudos e trabalhos realizados para comprovação da segurança e eficácia terapêutica do produto a ser registrado. Todos estes elementos compõem o chamado dossiê de registro. (ANVISA, 2018)

A resolução ao dispor sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos faz menção objetiva ao controle de qualidade da matéria prima vegetal elencando uma série de procedimentos e análises a serem apresentados para efeito de registro. Cabe destacar a exigência de dados como nomenclatura e parte utilizada, laudos de análise de todas as matérias-primas, testes de integridade/pureza e detalhes da colheita/coleta. Segundo a regulamentação sanitária o fitoterápico é um produto obtido exclusivamente de matéria prima vegetal, pode ser composto por uma ou mais espécies vegetais (simples ou composto) divididos em duas categorias: medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2014).

A diferenciação primordial entre produtos tradicionais fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos está nos estudos que fundamentam a segurança e eficácia destes produtos. No caso dos Medicamentos Fitoterápicos são exigidos os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos enquanto para os Produtos Tradicionais Fitoterápicos é exigida a comprovação do uso tradicional seguro e efetivo por no mínimo 30 anos através de estudos etnofarmacológicos ou etno-orientados documentados (BRASIL, 2014).

*O uso tradicional deverá ser comprovado por meio de documentações técnico-científicas, que serão avaliadas conforme os seguintes critérios:*

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

*II - alegação que não envolva via de administração injetável e oftálmica;*

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

*IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas nas documentações técnico-científicas;*

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

*VI - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 (trinta) anos para as alegações de uso propostas. (idem, 2014)*

Um aspecto característicos dos produtos fitoterápicos são as definições das apresentações presentes na cadeia produtiva. A matéria prima, planta medicinal podem receber distintas definições dependendo da apresentação e destinação final , ou seja uma

planta medicinal pode ser considerada como droga vegetal, matéria prima ou insumo farmacêutico ativo vegetal dependendo da destinação produtiva ou produto final ( ver tabela 4).

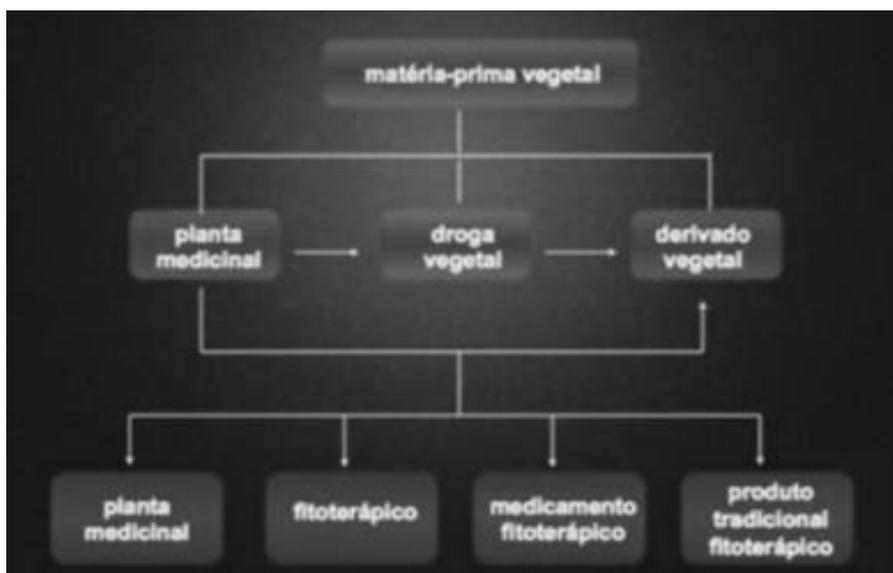
TABELA 4 - DEFINIÇÕES DE FITOTERÁPICOS

<b>Definições relacionadas à medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos</b>	
Derivado vegetal	Produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros
Droga vegetal	Planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada
Planta medicinal	A espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos
Insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV)	A matéria-prima ativa vegetal, ou seja, droga ou derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico
Matéria-prima vegetal	Compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal;

Fonte - adaptado de (BRASIL, 2014)

A matéria prima vegetal seja dos medicamentos fitoterápicos, seja dos produtos tradicionais fitoterápicos compreende os elementos centrais do processo produtivo, desde a planta fresca, que pode ser uma droga vegetal até um derivado, como um extrato vegetal. O extrato vegetal pode ser considerado como insumo farmacêutico ativo vegetal ou como derivado vegetal. É muito comum extratos, óleos, cera ou exsudato serem utilizados para fins terapêuticos, como produtos finais. Há de fato uma variabilidade das definições para uma mesma substância dependendo do uso que recebe e da sua função na cadeia produtiva (ver figura 3). Esta é uma característica especial dos fitoterápicos, cujo conceito formal está associado ao devido registro e a comprovação de eficácia e segurança, mas em geral é utilizado para se referir também à drogas vegetais de uso terapêutico.

Figura 3 - Categorias de fitoterápicos



Fonte: (TORRES, 2013)

A Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014 aponta como passíveis de registro simplificado a “*Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado*” e a “*Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado*” para as quais não é exigida a comprovação de eficácia e segurança por conta do já consolidado e difundido conhecimento acerca do uso seguro destes produtos (BRASIL, 2014),

Um aspecto a destacar é a questão das exigências relacionadas a matéria-prima e aos chamados Insumos farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV), que recebem esta categorização por serem matérias-primas voltadas para o processo de fabricação de fitoterápicos. A RDC Anvisa nº 69 de 8 de dezembro de 2014 revogou a RDC 14 de 14 de março de 2013 que sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos de Origem Vegetal e incluiu em uma única resolução que envolve todos os insumos ativos na produção de medicamentos sintéticos, fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2014). Portanto não existe atualmente nenhuma regulamentação sanitária exclusivamente dedicada a produção de insumos farmacêuticos ativos vegetais.

A regulamentação de boas práticas de produção de insumos ativos é especialmente complexa e extensa, onde os aspectos técnicos, os requisitos de infraestrutura/espço, se somam a necessidade de instrumentos para avaliação. De forma geral o artigo 284 da RDC 69/2014 expõe tal complexidade quando dispõe sobre o controle de qualidade,

*“O controle de qualidade tem como outras atribuições estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos reagentes, padrões e outros materiais de sua utilização, garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar do monitoramento ambiental.” (BRASIL, 2014)*

A RDC nº 13 de março de 2013 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos e elenca uma série de requisitos e disposições relacionados ao Gerenciamento da qualidade, a sanitização e higiene, atendimento a reclamações e recolhimento de produto, auto inspeção de qualidade, recursos humanos, instalações, equipamentos, materiais, material de embalagem, documentação, boas práticas, controle de qualidade (BRASIL, 2013). As boas práticas de fabricação de Medicamento Fitoterápicos estão regulamentadas pela RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 juntamente com outras categorias de medicamentos como os sintéticos e biológicos. (BRASIL, 2010) provavelmente em função das exigências comuns para registro para comercialização especialmente os critérios de segurança e eficácia.

Não existe norma específica de boas práticas de fabricação de insumos ativos vegetais. A Anvisa neste sentido recomenda a utilização das boas práticas de controle sanitário que envolve as normas de boas práticas de Insumo Farmacêuticos Ativos RDC 69/2014, as relacionadas as farmácias de manipulação (RDC 67/14), as demais normas de boas práticas de medicamentos industrializados bem como as monografias farmacopéicas relacionadas. (ANVISA, 2018). Os processos envolvidos na produção de matéria prima vegetal são predominantemente do campo agrícola e biológico, cujos parâmetros demandam uma complexa, necessária, e desafiadora, confluência de conhecimentos no que diz respeito a garantia e ao controle de qualidade. Tal fato merece destaque em face dos desafios relacionados aos processos e a padronização de matéria prima (agronômicos) e de insumos (extratos, óleos essenciais, etc) que se refletirão nos desafios relacionados à avaliação e ao controle de qualidade destas substâncias, de seus produtos e derivados.

#### 5.4. RISCO E SEGURANÇA SANITÁRIA

O risco é objeto central no trabalho da vigilância sanitária. Trata-se de um conceito polissêmico (COSTA, 2009, p. 14) que no campo da vigilância sanitária é abordado em termos de risco potencial, onde a possibilidade de ocorrência é condição central e justificativa de ação sanitária. Trata-se de uma definição particularmente complexa. Navarro (2009) afirma que o risco deve ser concebido como uma construção teórica voltada para a mediação do homem com os perigos identificados, cuja concepção é influenciada por interesses diversos, muitas vezes contraditórios, influenciado por processos sócio históricos e seus respectivos contextos político-econômicos, sendo portanto de origem multifatorial e com características multidimensionais. Na ótica da epidemiologia, o risco está associado à probabilidade de ocorrência de um evento em uma dada população observada acerca da exposição a um determinado fator (de risco) em um dado período de tempo, e de onde por fim se estabelecem relações probabilísticas a caracterizarem o chamado risco epidemiológico (COSTA, 2009).

Risco e probabilidade são conceitos distintos, probabilidade tem uma definição matemática e representação numérica, enquanto o risco, em sentido amplo requer juízo de valor tanto para a sua identificação como sua avaliação. Portanto é necessário o estabelecimento de parâmetros para sua percepção e julgamento (muitas vezes subjetivos) o que torna complexa a sua abordagem. Esta complexidade constitui o desafio da Vigilância Sanitária e a distinção teórico prática entre risco sanitário e risco epidemiológico. Na Vigilância Sanitária risco está associado a possibilidade, e não a probabilidade de ocorrência de um evento danoso, configurando uma situação suficiente e necessária para atuação dos órgãos de controle sanitário. A avaliação deste risco potencial e seu controle é o que orienta a conjugação dos instrumentos disponíveis e dos a serem desenvolvidos pela vigilância e pela regulação sanitária.

Documento de referência internacional para a organização e estruturação da vigilância sanitária tendo como o objeto a regulação dos riscos, o chamado *Red Book Risk assessment in the government: managing the process* publicado em 1983, estabelece 7 (sete) estágios processuais: (1) identificação do risco; (2) Avaliação dose X resposta, (3) Avaliação das exposições; (4) caracterização dos riscos; (5) Estabelecimento

das opções regulatórias; (6) decisão e implementação da opção de regulação; Avaliação da regulação. Os estágios 1 a 4 compõem as ações de avaliação do risco, e os de 5 a 7 as ações de gerenciamento e controle do risco (NAVARRO, 2009). Esta se tornou uma referência conceitual para o estabelecimento dos sistemas de avaliação e gerenciamento de riscos ou como se denomina “paradigma do risco”.

Contudo este modelo padrão dentre outros aspectos críticos desconsidera os efeitos sistêmicos e de interação e aponta limitações desta com relação abordagem de aspectos de longo prazo, das variabilidades sistêmicas, e problemas de extrapolação. (FREITAS e SÁ, 2003).

*“ não podermos separar a avaliação e o gerenciamento de riscos, exige-se, para que possamos efetivamente compreender e abranger os riscos de produtos e processos à saúde, considerá-los em uma perspectiva sistêmica que revele e trate a complexidade inerente aos problemas e às incertezas existentes.”*

Vale notar a postura normativamente orientada pela vigilância sanitária no que diz respeito a diminuição, controle ou a eliminação dos riscos (FIGUEIREDO, 2016, p. 85). Contudo esta normatividade ainda que importante e necessária para o exercício da regulação e da vigilância sanitária deve ser complementada pela capacidade de percepção das especificidades produtivas no sentido de embasarem intervenções adequadas nos distintos contextos, produtos e serviços sob regime regulatório.

Além da dimensão potencial, o risco em vigilância sanitária é trabalhado em termos da sua aceitabilidade, e resulta da avaliação da relação entre os benefícios gerados, por exemplo a partir de uma tecnologia médica, e os riscos decorrentes da produção e do uso desta tecnologia. A aceitabilidade de um risco está orientada pela avaliação da relação entre o benefício terapêutico e a possibilidade de ocorrência de um efeito danoso, sendo essencialmente resultado de um processo de avaliação do risco-benefício. Para tanto são construídas referências sobre as quais são realizadas as avaliações, e os controles de riscos.

O entendimento da segurança sanitária é explorado por (BARBOSA e COSTA, 2010) encarado pela autora como um conceito em formação. Vale destacar a constituição da ação da vigilância sanitária enquanto sistema de gerenciamento dos riscos, que no

campo da saúde se expressa pela execução e constituição de meios legais, estruturais e operacionais de busca por segurança sanitária.

A segurança sanitária pode ser considerada como o objetivo central dos conteúdos normativos, dos processos, ações e recursos técnicos em VISA. Há uma grande diversidade de instrumentos disponíveis bem como de contextos aplicáveis e situações enfrentadas. Adicione-se a isto as questões (regulatórias ou não) relacionadas a dimensão ambiental, à realidade das condições de trabalho, à ecologia, às relações sociais e as de produção-consumo, onde a segurança sanitária se configura como objeto em permanente configuração pela contínua incorporação de saberes e percepções a estas relacionados.

Segundo Costa (2009, p. 27) este conjunto de conhecimento e práticas pode ser categorizado através das seguintes dimensões:

**Tecnológica** – relacionadas aos instrumentos com distintas potencialidades sobre o controle dos riscos;

**Sistêmica** - a conformação institucional expressa no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária enquanto subsistema do SUS;

**Intersetorial** – refere-se ao compartilhamento de ações com outros setores reguladores e produtivos (ambiente, agricultura, comércio, etc.)

**Legislação sanitária** – estabelece as medidas preventivas, punitivas, restritivas e operações da vigilância sanitária.

**Fiscalização** – representa a verificação do cumprimento das normas exercida pelas ações de inspeção, analítico-laboratoriais, controle publicitário, etc.;

**Inspeção sanitária** – conhecimento técnico alocado para verificação das condições de produção e de realização de serviços confrontados com as normas sanitárias.

**Laboratório** – produtor de informações sobre os produtos em si e os efeitos que estes produzem nos indivíduos e grupos.

**Monitoramento** – de especial atenção para o presente trabalho está voltado para as “situações de risco, processos, qualidade” com foco na identificação de risco” iminente ou virtual” bem como os “resultados das ações de controle”

**Pesquisa epidemiológicas, de laboratórios e de outra natureza** – conjunto de instrumentos voltados para elucidação de associações entre fatores de riscos e as doenças e agravo;

**Vigilância de eventos adversos e outros agravos** - Farmacovigilância, hemovigilância, tecnovigilância, toxicovigilância, queixas técnicas são exemplos de ações a serviço da vigilância sanitária;

**Informação, comunicação, educação para a saúde e promoção da saúde** – envolve desde o direito à informação sobre os riscos como ações de promoção de uma consciência sanitária.

As diferentes dimensões acima apontadas se relacionam mutua e continuamente e em diferentes composições. A interação entre as tecnologias (as disponíveis e as em desenvolvimento) o conhecimento e os arranjos institucionais são fundamentais para os resultados da Vigilância Sanitária. As especificidades relacionadas aos produtos e serviços objeto de regulação ou vigilância demandam diversificação e rearranjos organizativos possibilitando novas abordagens e possibilidades para a proteção da saúde e da promoção da segurança sanitária.

Relacionado ao campo organizativo Leão (2013) ressalta a importância e necessidade da vigilância em uma perspectiva integradora que incorpore efetivamente os princípios da integração das Vigilâncias do SUS, dos setores governamentais (previdência, meio ambiente, trabalho, agricultura, desenvolvimento, indústria e comércio exterior, entre outros), da inserção do controle social pela *“incorporação dos saberes de atores e grupos da sociedade civil, comunidade local, trabalhadores, população e movimento social em geral”*, e da perspectiva transdisciplinar entre campos científicos e outros saberes. O autor propõe a cadeia produtiva como objeto de atuação das vigilâncias ou de uma vigilância integrada, e como forma de prover materialidade das ações intersetoriais em saúde. Abordagem que possibilitaria o estabelecimento de conexões de distintos setores reguladores do estado onde as

*“competências legais e técnicas de cada setor e seus órgãos específicos, em articulação protagonizada pelo setor saúde, seriam canalizadas para uma cadeia específica, gerando processos e ações em todos os seus elos nos estados e municípios que atravessa”.*

Como já colocado a qualidade da matéria prima ou da droga vegetal, é determinada pela adequada execução de todas as etapas do processo de produção, desde a propagação, até as etapas pós-colheita (seleção limpeza, secagem armazenamento, embalagem) (CARVALHO, 2010). Contudo na prática são frequentemente verificados problemas decorrentes da equivocada identificação botânica, toxicidade, do baixo teor de princípios ativos, contaminação microbiológica, contaminação química (metais pesados, agrotóxicos, etc.) e que podem ser considerados como resultados da qualidade técnica do setor de fornecimento de matéria prima (BOCHNER, 2012)

Magalhães (2006) aponta a necessidade do convênio com a natureza no processo de planejamento e estruturação agrônômica para o plantio de plantas medicinais. O conhecimento sobre o uso e a identificação botânica das espécies, o desenvolvimento de programa de melhoramento genético, os ensaios para desenvolvimento de tecnologia básica de cultivo e pós-colheita, o estudo de variabilidade genética em parâmetros de interesse agrônômico, químico e farmacológico exprimem a natureza multidisciplinar relacionada à produção de plantas medicinais. (SOUZA-MOREIRA ET AL, 2010)) ressalta a importância da caracterização química para os estudos clínicos e farmacológicos, e a importância das metodologias de identificação das espécies como elementos promotores da qualidade da matéria prima vegetal e dos fitoterápicos.

Nazareno (2004) parte do ponto de vista agrônômico, e descreve a complexidade do conhecimento e do manejo de plantas medicinais, identificando algumas características do segmento de produção e desenvolvimento de fitoterápicos. Um primeiro aspecto está no âmbito das práticas correntes de obtenção de matéria prima vegetal, em especial o baixo nível de profissionalização, a baixa remuneração e o pouco embasamento técnico acerca da qualidade medicinal das plantas coletadas (concentração de princípios ativos). O autor também aponta a contradição entre a abundante biodiversidade nacional e a predominância do conhecimento terapêutico sobre espécies exóticas, e no arsenal das matérias primas de uso corrente no mercado nacional, expondo o significativo passivo no que tange ao conhecimento das potencialidades medicinais

(entre outras) da flora nativa. Um terceiro aspecto está relacionado às dificuldades de parametrização de qualidade, ou seja, no estabelecimento de padrões que sirvam de referência para averiguação da eficácia e segurança destes produtos dada a inerente variabilidade química destas substâncias.

Siani (2003) aponta a importância do aporte organizativo em relação a multiplicidade de conhecimentos necessários ao desenvolvimento de fitoterápicos. O autor aponta a usual fragmentação dos conhecimentos relacionados ao desenvolvimento de produtos e à cadeia produtiva destes produtos ressaltando a necessidade de uma postura gerencial robusta que dê conta de integrar as disciplinas e as áreas de conhecimentos envolvidos. Neste sentido classifica as atividades de desenvolvimento de fitoterápicos em três áreas mestras: Botânico-agronômica, Químico-farmacêutica e biomédica de forma a expressar a complexidade do conjunto de saberes a serem articulados.

TABELA 5 – Áreas mestras

<b>Áreas mestras</b>	<b>Ações</b>
<b>Botânico-agronômica</b>	Levantamento
	Coleta
	Manejo
<b>Químico-farmacêutica</b>	Química
	Formulação
<b>Biomédica</b>	Farmacologia
	Toxicologia
	Clínica

Fonte – Adaptado de Siani (2003)

## 5.5. QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS

Segundo Montoro (2012), qualidade pode ser definida como a totalidade de características (identidade, pureza, constituintes químicos, contaminação microbiológica e testes de estabilidade) de um produto com condições de satisfazer as necessidades definidas ou implícitas. Para o atendimento e aferição desta premissa existe um

importante arsenal de técnicas e instrumentos analíticos compartilhados entre os distintos aspectos enumerados sugerindo uma aplicabilidade irrestrita entre os distintos estágios produtivos ou de processamento da matéria vegetal.

Segundo os autores dois aspectos principais influenciam a qualidade de fitoterápicos: a variação da composição química e a contaminação. A variabilidade química é influenciada basicamente pelos fatores ambientais presentes no cultivo, nos pós cultivo, condições de armazenamento, extração e secagem. A contaminação pode ser influenciada por substituição botânica da matéria prima (acidental ou inescrupulosa), adição de drogas convencionais para potencializar os princípios ativos, adição de substâncias venenosas, utilização de agrotóxicos no cultivo, contaminação por metais pesados, como também variabilidade de qualidade não controlada de fornecedores e processadores de material vegetal. A avaliação da composição química dos fitoterápicos pode ser realizada por confrontação com padrões (quando os constituintes ativos são conhecidos) ou por marcadores quando não se tem a identificação do princípio ativo.

Massud (2016, p. 223) categoriza o controle de qualidade a partir de aspectos relacionados aos problemas de identidade (da planta medicinal), problemas de pureza, problemas de qualidade química e de atendimento aos parâmetros regulatórios preconizados para a matéria prima:

**Problemas de Identidade:** Face ao volume, a similaridade morfológica, e a denominação popular comum de muitas espécies, estas são confundidas ou substituídas de forma mal-intencionada demandando serviço técnico especializado de identificação taxonômica como fase primordial do processo produtivo.

**Problemas de Pureza:** Frequentemente por conta da origem natural as drogas apresentam diversas sujidades tais como pedras, penas, matérias orgânicas indesejáveis e insetos. Também são identificados e devem ser avaliados: a presença de matérias orgânicas indesejáveis (alguma espécie tem limites definidos nas respectivas monografias), teor de umidade, teores de cinzas totais (resíduos de combustão de substâncias orgânicas com limites definidos), presença de metais pesados, a presença de agrotóxicos e de aflatoxinas.

**Problemas de qualidade química:** referem-se aos níveis de substâncias ativas necessárias aos efeitos terapêuticos bem como os respectivos marcadores químicos para os quais existem concentrações previstas tanto para a matéria prima como para o produto acabado e a serem avaliadas qualitativa e quantitativamente por diferentes métodos analíticos já apontados acima.

**Atendimento das especificações técnicas das matérias-primas:** Trata-se de um aspecto que envolve critérios e substâncias de referência pré-existentes e necessários à avaliação das matérias primas. Trata-se e uma questão crítica por conta da frequente baixa qualidade da matéria-prima produzida nacionalmente influenciada pela deficiente estrutura, insuficiência de recursos e processos regulatórios no país.

Os métodos analíticos de controle de qualidade que podem ser divididos basicamente ensaios de identificação, ensaios de pureza e ensaios quantitativos. (SOARES, 2017) (ver quadro).

TABELA 6 - TIPOLOGIA DE ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE

Tipologia de ensaios	Ensaio
Ensaio de Identificação	Análise macro e microscópica, Pesquisa de compostos típicos, Análise Cromatográfica (perfil químico).
Ensaio de pureza	Pesquisa de matéria estranha; Teor de água; Determinação de cinzas; Teor de extrativos;(Intumescimento amargor e espuma); Contaminantes microbiológicos; Micotoxinas; Agrotóxicos; Metais pesados; Radiação; Encefalopatia espongiiforme;
Ensaio quantitativo	Determinação quantitativa de marcadores químicos.

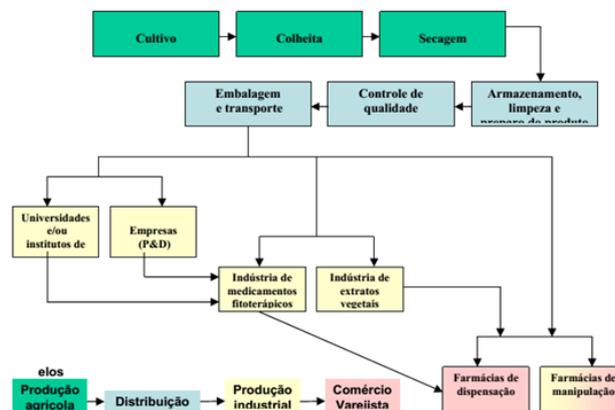
FONTE: (SOARES, 2017)

## 5.6. A CADEIA PRODUTIVA DE FITOTERÁPICOS

Segundo o documento Diagnóstico dos desafios e oportunidades no mercado de Plantas Medicinais e Fitoterápicos brasileiro (HASENCLEVER, 2009), a cadeia produtiva dos fitoterápicos é constituída por quatro elos. O primeiro dedicado ao cultivo,

colheita e secagem da planta medicinal. O segundo é representado por empresas distribuidoras, responsáveis pelo acondicionamento, controle de qualidade, embalagem e transporte. O terceiro elo constituído pelas indústrias (produção industrial) que segundo o relatório envolvem a transformação da planta em extrato e posterior formulação de fitoterápico. O quarto e último se encontra no comércio varejista, representado pelas farmácias de manipulação e farmácias (ver figura 5).

FIGURA 4 - Cadeia produtiva de fitoterápicos



Fonte: (HASENCLEVER, 2009)

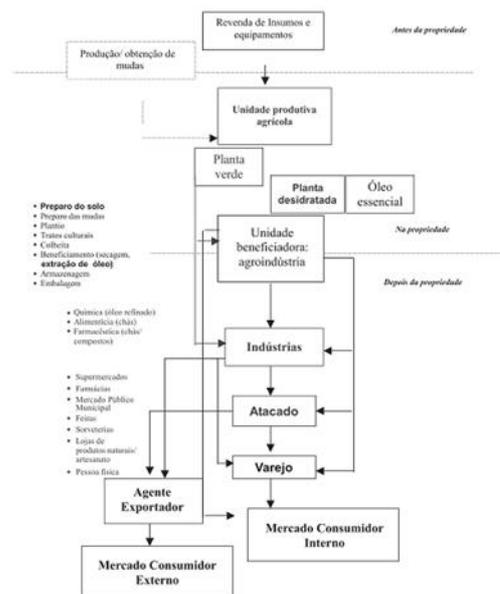
O relatório aponta a alta densidade tecnológica do chamado segundo elo (distribuidor) por conta do aparato voltado para controle de qualidade dos produtos. Além disso, identifica além do campo de fitoterápicos, às indústrias dedicadas à produção de extratos, cosméticos, e alimentos e bebidas. Por fim reitera a importância da incorporação tecnológica por parte dos constituintes da cadeia.

Guilhermino (2012) ressaltam a existência de importantes entraves para a dinâmica inovativa do setor de fitoterápicos: insuficiência de serviços de toxicologia pré-clínica (desenvolvimento de produtos) e de controle de qualidade analítico laboratorial, o custo alto e a importação de padrões fitoquímicos, e a insuficiente infraestrutura produtiva de extratos vegetais. Aliado a isto se verifica pequena quantidade de estudos de eficácia e avaliação da segurança destes produtos aliado ao fato da significativa dificuldade para obtenção de matéria prima vegetal de qualidade como fator influenciador do baixo nível de aceitação e prescrição destes produtos por profissionais de saúde (SIANI, 2003).

Gomes (2004) a partir de estudo prospectivo da cadeia produtiva do Capim-limão no estado do Paraná relata alguns problemas relacionados à cadeia produtiva em especial os relacionados à produção agrícola:

- Uso de técnicas rudimentares de erro e acerto com foco na redução do custo humano e capital financeiro
- Baixa eficiência e eficácia tecnológica;
- Preparação e eleição de área de plantio de forma aleatória sem critérios agronômicos;
- Falta de avaliação prévia da toxicidade do solo;
- Inexistência do calendário agrícola;
- Sistema pendular do mercado gerando instabilidade nas relações comerciais
- Contaminação microbiológica (inadequação tecnológica na colheita, manuseio, vestimenta dos manipuladores, local e equipamentos de secagem, armazenamento, embalagem e, modalidade de transporte).

FIGURA 5 - Fluxograma produtivo do Capim Limão do Estado do Paraná



Fonte: (GOMES, 2004)

Segundo (RODRIGUES, 2016) após a publicação da RDC 17/2000 (BRASIL, 2010) os novos critérios regulatórios dificultaram o registro de novas plantas medicinais nativas favorecendo a importação de plantas estrangeiras. Castro e Albiero (2016) com base na revisão de estudos sobre o mercado de fitoterápicos apontam que 80 % da matéria prima deste segmento do país é importada, dentre as quais 56% advém da Alemanha. Entre outras informações compiladas apontam:

- Evidências de que as drogas vegetais do país estão abaixo do padrão em especial o microbiológico e de teor de princípios ativos;
- Insuficiência de infraestrutura técnica e recursos para os produtores rurais atenderem as exigências de boas práticas de fabricação;
- Dificuldade de acesso e escassez de informação técnica e regulatória para o setor primário;
- Falta de fiscalização estimulando o comércio de produtos de baixa qualidade;
- Inadaptação do mercado ao rigor regulatório, e utilização de canais informais de comercialização;
- Baixo conhecimento agro tecnológico neste segmento.

Brandão et al (1998) alertam para a falta de padronização na comercialização de plantas medicinais. Bugno (2005) em estudo sobre avaliação da contaminação microbiológica de plantas medicinais comercializadas em Minas Gerais verificaram que 92,3 % das espécies vegetais estão em desacordo com padrões microbiológicos. Montes et al (2017) ao avaliarem amostras de 20 espécies vegetais comercializadas na cidade do Rio de Janeiro identificaram que 19 estavam fora dos requisitos farmacopeicos e legislativos.

Biazús (2018.), em estudo prospectivo da cadeia de suprimentos da indústria de fitoterápicos aponta características de três empresas que representam a diversidade de arranjos produtivos neste segmento. Em síntese o que pode se colocar como comum a todas as empresas é a falta de integração dos elos da cadeia produtiva, sendo que cada elemento age de forma individualizada sem integração técnica ou gerencial. Também não existe nas empresas estudadas um planejamento integrado entre os componentes da cadeia produtiva. Um aspecto importante é a preocupação com a qualidade de matéria prima e a consequente valoração dos insumos, contudo não se identifica no estudo maiores informações sobre as métricas e métodos de valoração desta matéria-prima. Um aspecto central é a distinção de aquisição de plantas medicinais entre verticalização, verticalização parcial e compra.

Marques (2013) identifica no âmbito do desenvolvimento e produção de fitoterápicos a questão da disponibilidade de serviços de controle de qualidade e o segmento de padronização fitoquímica. Segundo o autor haveria disponibilidade técnico-científica de controle de qualidade, contudo com pouca interação junto ao setor produtivo. A questão específica dos padrões fitoquímicos afeita a operação laboratorial de controle de qualidade por sua vez enfrenta os altos preços de produtos, geralmente importados. O que expressa a necessidade de maior articulação entre formuladores e gestores com as entidades da cadeia produtiva para o fortalecimento das políticas voltadas ao setor (idem, 2013).

Moselle et all (2010) em estudo sobre a produção de plantas medicinais identifica a falta de informações básicas a subsidiar pesquisadores, empresas e produtores. Souza et al (SOUZA, PEREIRA e FONSECA, 2012) em estudo sobre a cadeia produtiva de plantas medicinais em Minas Gerais reconhece a partir dos resultados

obtidos a precariedade de conhecimento, capacitação e informações sobre a comercialização de planta medicinal. Caniguel (2003) aponta alguns fatores que podem contribuir para um futuro positivo para o setor de Fitoterápicos:

- Demanda crescente por tratamentos pouco agressivos como a fitoterapia;
- Tendências de uso racional de preparações fitoterápicos com compreensão das possibilidades e limitações, facilitando sua incorporação tecnológica nos sistemas de saúde;
- Disposição de medicamentos oriundos de plantas produtivas com garantia de qualidade, segurança e eficácia;
- Incremento internacional da pesquisa em fitoterapia de atividades de pesquisa;
- Disponibilidade regional de recursos da biodiversidade, experiência etnofarmacológica e pessoal capacitado para realiza-la;

E algumas limitações a serem superadas:

- Regulação insuficiente
- Problemas de qualidade, baixo desenvolvimento tecnificação dos cultivos.
- Fomento insuficiente e desestruturado para investigação clínica
- Deficiências na formação em ciências da saúde

Existem atualmente no país 200 laboratórios fabricantes de medicamentos fitoterápicos, em um mercado que movimenta cerca de US\$ 400 milhões (6.7% das vendas de medicamentos). Contudo os altos custos exigidos pela legislação brasileira, a ausência de uma política industrial e tecnológica efetiva, e a falta de uma legislação que estimule investimentos no setor representam significativos entraves. A crise, apontada pelas lideranças empresariais, que surge a partir publicação da RDC 17/2000 da Anvisa impele as empresas a importarem espécies estrangeiras, favorecidas por possuírem informações e estudos consolidados de segurança e eficácia, aumentando assim os custos de produção e restringindo a bioprospecção de espécies nativas. A publicação da RDC 26/2014 ao estabelecer a distinção entre produtos tradicionais fitoterápicos e as listas de fitoterápicos simplificados representou um estímulo novo ao desenvolvimento de novos

produtos, dada a possibilidade de execução de estudos sobre segurança e eficácia por meios de estudos etnofarmacológicos e tradicionalidade de uso (RODRIGUES, 2016).

## **6. DISCUSSÃO**

A preocupação com a máxima redução de variações nas características dos medicamentos está expressa nos parâmetros da regulamentação sanitária, na dinâmica do desenvolvimento de medicamentos, no processo produtivo e em grande medida das expectativas a partir do consumidor. É neste contexto que sem inserem os fitoterápicos com suas características próprias e diretamente relacionadas a variabilidade física e química de suas principais substâncias constituintes. A estabilização físico-química e microbiológica para realização de estudos pré-clínicos e clínicos visando a autorização de comercialização é o campo onde se expressa com mais complexidade e abrangência os desafios relacionados a regulação de fitoterápicos. Os produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2014) ainda que sejam dispensados, para efeito de registro, dos testes acima mencionados, ainda sim estão sujeitos à fiscalização dos critérios de qualidade, de segurança e de eficácia que em grande medida o reinsere na expectativa de estabilização físico-química e microbiológica aliado as exigências regulatórias no campo da infraestrutura e do processo produtivo. Como se não bastasse os desafios em torno dos critérios regulatórios e a complexidade química intrínseca dos produtos de origem vegetal, existe ainda a questão das condições técnicas de produção prevalentes no país precisamente no setor fornecedor das matérias primas.

A baixa qualidade da matéria prima, o grande valor de insumos importados expõe a situação de vulnerabilidade do segmento nacional. Em que pese sua diferenciada biodiversidade, o país tem uma tímida e desorganizada cadeia produtiva de fitoterápicos com características marcantes: alta taxa de indeferimento de registros de produtos (PERFEITO, 2012), baixo número de produtos registrados, predomínio de produção extrativista em lugar do cultivo, predomínio de espécies domesticadas e exógenas, carência de agricultores qualificados, etc.

O atendimento as exigências de boas práticas de fabricação de insumos ativos vegetais impõem investimentos significativos em tecnologia de produção de matéria

prima e na capacidade de operar ou contratar serviços de controle de qualidade. As necessidades bem como os desafios para o atendimento destas exigências estão disseminadas técnica e financeiramente em toda a cadeia, no produtor de matéria prima, no beneficiador e na indústria. De fato a postura normativa rigorosa não é condição suficiente para a garantia da oferta e distribuição de produtos de qualidade. Há necessidade de intervenções em termos de reajustes e adequações produtivas. A identificação de problemas ao final da cadeia produtiva é importante mas não suficiente para alteração do quadro sanitário do segmento de fitoterápicos.

O desenvolvimento, o uso e o controle de qualidade dos fitoterápicos são caracteristicamente diversos e heterogêneos em termos profissionais (trabalhadores, pesquisadores, técnicos, gestores etc.), setoriais (pesquisa, agricultura, saúde, ciência & tecnologia, indústria, etc.). Representa conjunto de atividades pautado essencialmente pela reflexividade das implicações acerca do conhecimento produzido e aplicado, especialmente por conta das expectativas e controles voltados para a eficácia terapêutica e segurança de uso. Uma expressão disto está no arsenal analítico, técnico e científico dedicado tanto ao processo produtivo, como a análise das características e dos efeitos dos produtos acabados.

A complexidade dos problemas técnicos e produtiva não deve, contudo significar a relativização dos parâmetros de segurança sanitária. O mais importante é verificar os problemas relacionados a efetividade da vigilância na proteção do consumidor no que tange a capacidade da cadeia produtiva em se adequar aos requisitos presentes. A regulação e vigilância sanitária face as habituais e conhecidas limitações de atuação operacional também devem assumir as premissas já apontadas no início do trabalho no que tange aos rearranjos tecnológicos e institucionais. Impõe-se uma aproximação sobre as questões técnicas demandante de um volume de recursos apreciáveis, em termo de investimento e organização de trabalho multidisciplinar entre botânicos, biólogos, agrônomos, farmacêuticos, químicos e profissionais de saúde (NETTO, , SHUQAIR, *et al.*, 2006). Considerar estas duas dimensões é fundamental para se avaliar a forma de constituir as práticas de controle sanitário na busca pela proteção efetiva da saúde da população.

## **7. CONCLUSÃO**

A obtenção dos resultados da qualidade, segurança e eficácia dos fitoterápicos depende da adequada e efetiva incorporação dos parâmetros sanitários ao longo de toda cadeia produtiva, sendo a qualidade da matéria prima o segmento primordial na determinação da qualidade destes produtos. Contudo, requisitos normativos e exigências formais não são suficientes para produzir impactos sanitários efetivos sobre os produtos ofertados. Ou seja o controle sanitário de produtos acabados deve estar atento à evidente falta de capacitação, estruturação e orientação técnica acerca dos parâmetros de qualidade de matéria prima vegetal. A avaliação sanitária das matérias primas vegetais pode neste sentido estabelecer uma importante sinergia com os setores primários, incorporando o caráter orientativo das avaliações da qualidade da matéria prima em especialmente na promoção de ajustes produtivos necessários.

É possível concluir pela necessidade de uma atuação mais objetiva da regulação e do controle de sanitário de fitoterápicos sobre a cadeia produtiva destes produtos, orientada pela premissa da segurança sanitária, articulação das estratégias em saúde (prevenção, proteção e promoção da saúde) e das tecnologias disponíveis à vigilância sanitária. Esta articulação, sem prejuízo para os demais segmentos da cadeia produtiva, orientada para o segmento de fornecimento de matéria prima vegetal se justifica por três razões principais: a responsabilidade técnica científica deste segmento na determinação das características de qualidade, segurança e eficácia do produto final; por se tratar de segmento estratégico no desenvolvimento científico e tecnológico relacionado ao patrimônio genético e à biodiversidade nacional; e finalmente pelo papel primordial do setor primário no desenvolvimento do setor de fitoterápicos no país.

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

ALMEIDA FILHO, N. O conceito de saúde e vigilância sanitária. In: COSTA, E. A. Vigilância Sanitária: desvendando o enigma. Salvador : EDUFBA, 2008.

ANVISA. Cofid. Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Co>

nsolidado+de+normas+da+COFID+%28Vers%C3%A3o+V%29/3ec7b534-a90f-49da-9c53-ce32c5c6e60d?version=1.0>. Acesso em: 30 janeiro 2019.

ANVISA. Insumos Farmacêuticos Ativos: perguntas e respostas, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/3395623/0/Perguntas+e+respostas+-+IFA/3f1a139a-b758-4a12-8ea2-499408d3efc2>>. Acesso em: 10 abril 2019.

ANVISA, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional> >. Acesso em: 20 março 2019.

AZEVEDO, C. D.; MOURA, A. Cultivo de plantas medicinais: guia prático / Celma Domingos de Azevedo, Maria Aparecida de Moura. 2010. Niterói: Programa Rio Rural, 2010.

BARBOSA, ; COSTA,. Os sentidos de segurança sanitária no discurso da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15(Supl. 3), p. 3361-3370, 2010.

BIAZUS, M. T. Estrutura e Organização a cadeia de suprimento de insumos para fitoterápicos. Dissertação de Mestrado. Porto Alegre : Programa de Pós Graduação em Administração da Universidade Federal do Rio Grande do Sul., 2018.

BLANK, A. F. Influence of season, harvest time and drying on Java citronella. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 17(4): 557-564, Out./Dez. 2007, out/dez 2007. 557-564.

BOCHNER, R. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro. *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, v. v.14, n.3 , p. p.537-547, 2012.

BRAGA ET AL, F. C. Avaliação da eficácia e segurança de produtos naturais candidatos a fármacos e medicamentos. In: SIMÕES, Farmacognosia. Do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed., 2017.

BRANDÃO, M. G. L.; FREIRE, N.; VIANNA-SOARES, C. D. Vigilância de fitoterápicos em Minas Gerais. Verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. v. 14, n. 3, p. 613-616, July 1998.

BRASIL. Lei nº 8080 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Artigo 6º parágrafo 1º. [S.l.]: [s.n.], 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. [S.l.]: [s.n.], 2006.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil; Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Publicado no Diário oficial da União D.O. [S.l.]. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Anvisa nº 17, de 16 de abril de 2010. [S.l.]: [s.n.], 2010.

BRASIL. [S.l.]: [s.n.], 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. DOU DE 09/12/2014. [S.l.]: [s.n.], 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 02 de 13 maio de 2014, Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. [S.l.]: [s.n.], 2014.

BUGNO, A. E. A. Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais.. Rev. Bras. Cienc. Farm., v. 41 n. 4, p. 491-49, Dec 2005.

CANIGUERAL, S. D. E. B. A. L. Plantas Medicinales y Fitoterapia: ¿Indicadores de Dependencia o Factores de Desarrollo? Lat. Am. J. Pharm., v. 22 (3), p. 265, 2003.

CARVALHO, L. M. Qualidade em plantas medicinais. Aracaju, p. 54. 2010.

CHAVES, T. P. Variação Sazonal na produção de metabólitos secundários e na atividade antimicrobiana de espécies vegetais do semiárido brasileiro., 2012.

CORRÊA JUNIOR, C. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares. Curitiba: [s.n.], 2013.

COSTA. Vigilância Sanitária, temas para debate. Salvador: EdufBa, 2009. xxxxxxxx p.

COSTA, E. O trabalhador de vigilância em saúde sanitária e a construção de uma nova vigilância. In: Vigilância Sanitária: desvendando o enigma. In: COSTA, E. In: Vigilância Sanitária: desvendando o enigma. Salvador: EdufBa, 2008. p. pg 86-88.

DE CASTRO, R. A.; ALBIERO, A. L. M. O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos. Revista Fitos, v. v. 10, n. 1 , , p. 59-72, maio 2016.

FIGUEIREDO, A. Caminhos da Vigilância sanitária brasileira: proteger, vigiar, regular. 1ª ed. São Paulo. 2016. Pg. 85. São Paulo: Hucitec, 2016.

FREITAS, C. M.; SÁ, I. M. Por um gerenciamento de riscos integrado e participativo na questão. In: PERES, F. . A. M. J. . O. É veneno ou é remédio? Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. p. 225.

GOBBO-NETTO, L.; LOPES, N. P. Plantas Medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. v.30, n.2. Química Nova, p. p.374-81, 2007.

GOMES, E. Estudo Prospectivo da Cadeia Produtiva do Capim-limão - Estado do Paraná. RER, v. vol. 42, nº 04, p. 709-731, out/dez 2004.

GUILHERMINO, J. F. Desafios e complexidade para invação a partir da Biodiversidade brasileira.. Rev. Pesq. Inov. Farm., v. 4(1), p. 18-30., 2012.

HASENCLEVER, L. Dagnóstico dos desafios e oportunidades no mercado Plantas Medicinais e Fitoterápicos brasileiro. CGEE. [S.l.]. 2009.

HASENCLEVER, L. A indústria de fitoterápicos: desafios e oportunidades do aproveitamento da biodiversidade. In: AL, H. E. Vulnerabilidades do Complexo Industrial da Saúde. Rio de Janeiro : e-papers, 2018. p. pag. 78-100.

KUNLE, F. Standardization of herbal medicines - A review - Vol. 4(3), pp. 101-112, March 2012. International Journal of Biodiversity and Conservation, 2012. pp. 101-112.

LEÃO, L. H. Nas trilhas das cadeias produtivas: reflexões sobre uma política integradora de vigilância em saúde, trabalho e ambiente. . Rev. bras. saúde ocup., v. vol.38, n.127, p. pp.107-1, 2013.

MAGALHÃES,. A Pesquisa Agrônômica das Plantas Medicinais: um convênio com a natureza. [S.l.]: [s.n.], 2006. Disponível em: <[https://www.multiciencia.unicamp.br/art01\\_7.htm](https://www.multiciencia.unicamp.br/art01_7.htm)>. Acesso em: 12 novembro 2018.

MAPA. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Curitiba: Instituto Emater, 2006.

MARCHESE, J. A.; FIGUEIRA, G. M. O uso de tecnologias pré e pós-colheita e boas práticas agrícolas. REV.BRAS.PL.MED., Botucatu, v. v.7, n.3, p. p.86-96, 2005.

MARQUES, L. C. E. A. Política Nacional de Fitoterápicos e Plantas Medicinais: Concepções do Setor Produtivo. Revista Fitos, v. v. 3, n. 03, out 2013.

MARTINS, F. M. M., 2012.

MASSUD , J. In: \_\_\_\_ Medicina Farmacêutica: conceito e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 334.

MASSUD, J. Fitomedicamentos. In: MASSUD ORG, J. Medicina Farmacêutica: conceito e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 218.

MONTES, R. Qualidade microbiológica de drogas vegetais utilizadas na fitoterapia popular. Espacios., v. vol. 38 (Nº 11), p. 12, 2017.

MONTORO, P. E. A. Quality Issues of Curren Herbal Medicines Herbal Medicines.. In: \_\_\_\_ Development and Validation of Plan-Derived medicines for human health Giacinto Bagetta org. [S.l.]: CRC PRESS, 2012.

MORIN, E. Saberes Globais e Saberes Locais - O Olhar Transdisciplinar - Col. Ideias Sustentáveis.. Pagina 29 2000. Rio de Janeiro: Garamond, 2000. p. 29.

MOSELE, S. H. . D. D. F. R. V. Estudo em inteligência competitiva para a cadeia produtiva de plantas medicinais e condimentais. Perspectiva, Erechim., v. v.34, n.127, setembro 2010.

NAVARRO,. Risco, radiodiagnóstico e vigilância sanitária.: . Salvador: EDUFBA, 2009. 166 p p.

NAVARRO, V. Risco potencial: um conceito de risco operativo para a vigilância sanitária. In: COSTA Vigilância Sanitária: temas para debate. Salvador : EDUFBA, 2009.

NAZARENO. [S.l.]: [s.n.], 2004.

NETTO, , E. M. et al. Comentários sobre o Registro de Fitoterápicos. Resvista Fitos, Rio de Janeiro , v. Vol.1 nº 03, março 2006.

OMS. WHO guidelines on good agricultural and collection practices ( GACP) for medicinal plants, Geneva, 2003.

PAUMGARTTEN, F. J.; NASCIMENTO, Á. Regulação sanitária de medicamentos. In: OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S., et al. Assistência farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p. 207-220.

PERFEITO, J. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. Rev Bras Farmacognosia. [S.l.]: [s.n.], 2012.

PRIGOGINE, I. O fim das certezas. Tempo Caos e as Leis Naturais. São Paulo : Editora da Universidade Estadual Paulista, 1996.

RIBEIRO. Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de Croton spp. da Caatinga., Porto Alegre, v. 73(1), n. Iheringia Série Botânica, , p. 31-38, 30 maio 2012.

RODRIGUES, W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas. Interações, Campo Grande, v. v. 17, n. 2, p. 267-277, junho 2016.

RODRIGUES, W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil. INTERAÇÕES, v. 17, n. 2, p. , p. 267-277, abr./jun. 2016.

ROZENFELD, S. Fundamentos de Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000.

SAINI ET AL, V. GOOD AGRICULTURE PRACTICES FOR MEDICINAL PLANTS. Review Article. INTERNATIONAL JOURNAL OF GREEN PHARMACY, 2007.

SANTOS, J.; ALMEIDA, C. C. Das plantas medicinais à fitoterapia: uma ciência em expansão. Brasília: Editora IFB, 2016.

SIANI, C. Desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos plataforma metodológica. Rio de Janeiro: Scriptorio Comunicação, 2003.

SMSDC/RJ. Manual de Cultivo de Plantas Mediciniais. Subgerência do Programa de Plantas Mediciniais e Fitoterapia. Gerencia do Programa de Práticas Integrativas e Complementares. Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil. Rio de Janeiro: [s.n.], 2011.

SOARES, L. A. L. & F. M. R. Qualidade de insumos farmacêuticos ativos de origem natural. In: \_\_\_\_ Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre: Editora Artmed , 2017.

SOUZA, M. R. M. 1.; PEREIRA, R. G. F. 2.; FONSECA, M. C. M. Comercialização de plantas medicinais no contexto da cadeia produtiva em Minas Gerais. Rev. Bras. Pl. Med, Botucatu, v. 14, n.esp., p. 242-245, 2012.

SOUZA-MOREIRA ET AL, H. R. N. S. R. C. L. R. P. Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia, Curitiba , v. v. 20, n. 3, p. 435-440, Julho 2010.

TORRES, K. R. Os arranjos produtivos locais (APLs) no contexto da implementação da Política e do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre Modalidade Profissional em Saúde Pública. Rio de Janeiro,: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2013.