



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FARMANGUINHOS

DANIELLA TRABACH SILVA

ANÁLISE COMPARATIVA DE EMBALAGENS CONTENDO
***Ginkgo biloba* L.**

RIO DE JANEIRO
2013

DANIELLA TRABACH SILVA

ANÁLISE COMPARATIVA DE EMBALAGENS CONTENDO
***Ginkgo biloba* L.**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Sob a orientação da Dra. Alessandra Lifitch Viçosa

RIO DE JANEIRO

2013

DANIELLA TRABACH SILVA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Alessandra Lifschitz Viçosa
Doutora em Ciência e Tecnologia de Polímeros

BANCA EXAMINADORA

PhD, Alessandra Lifschitz Viçosa, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Me. Rodrigo Fonseca da Silva Ramos, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Esp. Fernanda Amorim Melgaço Guimarães, Farmanguinhos/FIOCRUZ

*“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.
É melhor tentar, ainda que em vão que sentar-se, fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.
Prefiro ser feliz embora louco, que em conformidade viver”.*

Martin Luther King

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus e ao Senhor Jesus Cristo por serem o sentido da minha vida.

Agradeço aos meus pais (Daniel e Nailda) por todo amor, carinho e cuidado que dispensam a mim em todos os momentos da minha vida. Aos meus irmãos (Jodival, Josiel, Fernanda) por me ensinarem tanto sobre a vida e serem meus exemplos de fé, humildade, simplicidade, coragem.....aos meus cunhados (Daniel e Andreza) por serem como meus irmãos. Aos meus sobrinhos (Elis, Danillo e Gabriella) por tornarem a minha vida muito mais alegre e serem meus maiores presentes. Agradeço ao meu noivo (Felipe) por me amar e me compreender mesmo quando isso é muito difícil.

Sou muito grata a Farmanguinhos por ter me dado a oportunidade de fazer um curso tão importante para a minha vida profissional e à minha orientadora, professora Alessandra, por ter me compreendido, ajudado e tornado possível a conclusão deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos André e Tatiana por estarem ao meu lado em momentos delicados da minha vida

Enfim, agradeço a todos que estão ao meu redor e tornam a minha vida mais interessante e feliz.

RESUMO

Os medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L. estão entre os fitoterápicos mais comercializados no Brasil e no mundo. Tais medicamentos são comercializados em embalagens secundárias, que além de acondicionar formas farmacêuticas em sua embalagem primária, é uma fonte de informações relativas aos medicamentos, aos usuários e profissionais de saúde. A embalagem secundária constitui um elemento importante na eficácia e na segurança do emprego destes produtos, devendo ser avaliada, através de suas finalidades técnicas, informativas, mercadológicas e sociais.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo analisar embalagens secundárias de medicamentos fitoterápicos contendo *Ginkgo biloba* L. disponíveis em duas grandes redes de drogarias do município do Rio de Janeiro, comparativamente à legislação nacional relativa às embalagens de medicamentos. Observou-se que, apenas 33,33% das amostras analisadas, estavam totalmente de acordo com as exigências legais tomadas como referência.

Pode-se concluir que é de suma importância o reforço na fiscalização por parte dos órgãos responsáveis e a conscientização dos profissionais de saúde como colaboradores no processo de fiscalização e como orientadores da população, para promoção do uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos.

Palavras chaves: *Ginkgo biloba* L., embalagem secundária, legislação

ABSTRACT

The drugs based on *Ginkgo biloba* L. are among the herbal medicines commercialized in Brazil and worldwide. Such drugs are sold in secondary packaging, which in addition to packaged pharmaceutical forms in its primary packaging, is a source of information on medicinal products, users and health professionals. The secondary packaging is an important element in the effectiveness and safety of the use of these products must be evaluated through their technical objectives, informative, market and social.

Thus, this study aimed to analyze secondary packaging of herbal medicines containing *Ginkgo biloba* L. available in two major drugstore chains in the municipality of Rio de Janeiro, compared to the national legislation on drug packaging. It was observed that only 33.33 % of the samples were fully compliant with legal requirements taken as a reference.

It can be concluded that it is of paramount importance in strengthening supervision by the responsible agencies and the awareness of health professionals as collaborators in the process of monitoring and guiding the population as to promote rational, safe and effective medicines.

Keywords: *Ginkgo biloba* L., secondary packages, legislation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAS: Chemical Abstract Service

DCB: Denominação Comum Brasileira

DCI: Denominação Comum Internacional

OMS: Organização Mundial de Saúde

SI: Sistema Internacional

NF: National Formulary

P&D: Pesquisa e Desenvolvimento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Ginkgo biloba</i> L. (SIEBOLD E ZUCCARINI, 1835)	18
Figura 2: Percentual de adequação das embalagens de fitoterápicos, de diferentes fabricantes, às exigências da RDC 333/2033 e RDC 71/2009, ANVISA.	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Normas gerais aplicadas a medicamentos fitoterápicos	04
Tabela 2: Normas específicas aplicadas ao registro de medicamentos fitoterápicos	06
Tabela 3: Resultados da aplicação do <i>check-list</i> nas amostras das embalagens secundárias de fitoterápicos de <i>Ginkgo biloba</i> L., de diferentes fabricantes.	24

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	2
3. JUSTIFICATIVA.....	2
4. REFERENCIAL TEÓRICO.....	2
4.1. A Importância do Uso de Fitoterápicos no Brasil e no Mundo.....	2
4.2. Regulamentação Fitoterápica no Brasil.....	3
4.3. Registro de Medicamentos Fitoterápicos.....	8
4.3.1. <i>Parte Documental</i>	8
4.3.2. <i>Relatório Técnico</i>	9
4.3.3. <i>Relatório de Produção</i>	9
4.3.4. <i>Relatório de Controle de Qualidade</i>	10
4.3.5. <i>Relatório de Eficácia e Segurança</i>	11
4.4. Renovação de Registro.....	12
4.5. Alterações Pós-Registro.....	13
4.6. Embalagens Secundárias de Medicamentos.....	14
4.7. Bula.....	17
4.8. Restrição de Venda.....	18
4.9. Plantas Medicinais e Drogas Vegetais Notificadas.....	18
4.10. <i>Ginkgo biloba</i> L.	20
5. METODOLOGIA.....	26
5.1. Seleção das Amostras.....	26
5.2. Análise das Informações Disponíveis nas Embalagens Secundárias.....	26
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	27
7. CONCLUSÕES.....	37
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
9. ANEXOS.....	46

1. INTRODUÇÃO

Fitoterápicos são medicamentos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. São caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas em bibliografia e/ou publicações indexadas e/ou estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos. Não se considera como medicamento fitoterápico aquele que inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (BRASIL, 2004a; BRASIL, 2010c).

Os fitoterápicos, assim como todos os medicamentos, devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso para a população. A qualidade deve ser alcançada mediante o controle das matérias-primas, do produto acabado, materiais de embalagem, formulação farmacêutica e estudos de estabilidade (ANVISA, 2012).

A embalagem secundária, além de acondicionar os insumos farmacêuticos em sua embalagem primária, constitui um elemento importante na eficácia e na segurança do emprego destes produtos, devendo ser avaliada, através de suas finalidades técnicas, informativas, mercadológicas e sociais. É uma fonte de informação e representa, muitas vezes, o único documento de consulta pelos usuários e profissionais de saúde com relação ao medicamento, após a prescrição e a dispensação. Tal fato delega ao profissional farmacêutico uma ação de fiscalização e controle da rotulagem de embalagens em todas as fases da cadeia do medicamento, desde a sua confecção (entendendo-se, também, pesquisa das informações e adequação à legislação), até a sua dispensação ao consumidor em farmácias e drogarias (PETROVICK; PETROVICK; TEIXEIRA, 2004).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar a adequação farmacêutica da rotulagem das embalagens de medicamentos fitoterápicos contendo *ginkgo biloba* L. que são disponibilizados ao consumidor em drogarias no Rio de Janeiro, a partir de um roteiro de avaliação baseado na legislação nacional relativa às embalagens de medicamentos.

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo efetuar uma análise comparativa das embalagens secundárias de medicamentos fitoterápicos à base de *ginkgo biloba* L. disponíveis para comercialização em duas grandes redes de drogarias do município do Rio de Janeiro, utilizando como parâmetro a legislação em vigência da ANVISA, que regulamenta as especificações de embalagens de medicamentos fitoterápicos.

3. JUSTIFICATIVA

Sendo a embalagem secundária um item relacionado à qualidade dos medicamentos e fonte de informação aos pacientes e aos profissionais de saúde, é de grande relevância a concordância deste item com a legislação vigente, de modo a propiciar o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. A importância do uso dos Fitoterápicos no Brasil e no Mundo

Fitoterápico é uma classe de medicamento que representa uma parcela significativa no mercado de medicamento e constitui um mercado em potencial expansão. Estudos mostram que os medicamentos fitoterápicos são amplamente comercializados nos EUA, Europa, além de serem bastante difundidos na cultura medicinal brasileira (MELO, *et al.*, 2004; ALEXANDRE *et al.*, 2008).

O mercado de medicamentos fitoterápicos movimenta globalmente US\$ 21,7 bilhões por ano (CARVALHO *et al.*, 2008). No Brasil estima-se que esse mercado gira em torno de US\$ 1 bilhão por ano. No período entre 2009 e 2010 o mercado cresceu cerca de 12%, com projeções de alta aproximada de 15% ao ano (GUIA DA FARMÁCIA, 2011).

O aumento na utilização de fitoterápicos pode ser relacionado a diversos aspectos tais como: a preferência dos consumidores por tratamentos “naturais”, aos efeitos adversos de fármacos sintéticos, o desenvolvimento de novas formas de preparação e administração de produtos fitoterápicos, a validação científica das propriedades farmacológicas de espécies vegetais, o desenvolvimento de novos métodos analíticos colocados à disposição do controle de qualidade, um melhor conhecimento químico, farmacológico e clínico das drogas vegetais e seus derivados, além também do menor custo se comparado com os fármacos sintéticos (MELO *et al.*, 2007).

As plantas medicinais e/ou medicamentos fitoterápicos são predominantemente utilizados por adultos e idosos, usuários de outros medicamentos como tratamento principal de doenças crônicas e, geralmente, acreditam que a fitoterapia é uma alternativa isenta de efeitos adversos e/ou incapaz de causar interações medicamentosas (ALEXANDRE *et al.*, 2008).

A fitoterapia tem ressurgido como uma alternativa terapêutica bem aceita e acessível à população, e no Brasil é adequada às necessidades locais de diversos municípios na atenção básica à saúde (MELO *et al.*, 2007).

4.2. Regulamentação Fitoterápica no Brasil

No Brasil, o órgão responsável pela regulamentação dos medicamentos fitoterápicos é a ANVISA, órgão federal do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária autarquia do Ministério da Saúde (CARVALHO *et al.*, 2008). A Agência tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras. Destaca-se o controle sanitário de produtos, que abrange a normatização, as atividades educativas e de informação ao setor regulado e aos consumidores, registro de produtos, controle do processo produtivo, distribuição, comercialização, publicidade, consumo e descarte, além de análises laboratoriais. O intuito deste é o gerenciamento dos possíveis riscos à saúde em todas as fases da

cadeia dos produtos, onde se incluem os fitoterápicos (BRASIL, 1999a; CARVALHO *et al.*, 2007).

Diversas normas regulamentam a produção de medicamentos, incluindo os fitoterápicos. Cabe ressaltar que as normas exigidas para a produção de fitoterápicos são as mesmas estabelecidas para os demais medicamentos (CARVALHO *et al.*, 2007). As normas gerais aplicadas a medicamentos fitoterápicos estão listadas na tabela 1.

Tabela 1: Normas gerais aplicadas a medicamentos fitoterápicos

	Legislação	Referência
Lei nº 6360/76	Dispõe normas gerais de vigilância sanitária.	BRASIL, 1976
Portaria nº185/1999	Apresenta informações referentes à importação de produtos farmacêuticos.	BRASIL, 1999b
RDC nº 102/2000	Aprova o Regulamento sobre propagandas, mensagens publicitárias e promocionais e outras práticas cujo objeto seja a divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos de produção nacional ou importados, quaisquer que sejam as formas e meios de sua veiculação, incluindo as transmitidas no decorrer da programação normal das emissoras de rádio e televisão.	BRASIL, 2000b
RE nº 572/2002	Apresenta determinações sobre o uso da tartrazina.	BRASIL, 2002a
RDC nº 305/2002	Referentes à encefalopatia espongiiforme transmissível.	BRASIL, 2002c
RDC nº 68/2003	Referentes à encefalopatia espongiiforme transmissível	ANVISA, 2013
RDC nº 138/2003	Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos.	BRASIL, 2003b
RE nº 899/2003	Apresenta o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.	BRASIL, 2003d
RE nº 1548/2003	Sobre categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas.	BRASIL, 2003f

Tabela 1: Normas gerais aplicadas a medicamentos fitoterápicos (continuação)

RDC n° 333/2003	Dispõe regras sobre nome comercial.	BRASIL, 2003g
RDC n° 72/2004	Apresenta informações referentes à importação de produtos farmacêuticos.	BRASIL, 2004
RE n° 1/2005	Apresenta o guia para a realização de estudos de estabilidade.	BRASIL, 2005
RDC n° 25/2007	Dispõe sobre terceirização de controle de qualidade.	BRASIL, 2007a
IN n° 06/2007	Determina a publicação do Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos.	BRASIL, 2007b
RDC n° 39/2008	Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências.	BRASIL, 2008a
RDC n° 96/2008	Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.	BRASIL, 2008e
RDC n° 04/2009	Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.	BRASIL, 2009a
RDC n° 37/2009	Fala da admissibilidade de farmacopéias internacionais.	BRASIL, 2009b
RDC n° 47/2009	Dispõe regras para bulas de medicamentos.	BRASIL, 2009c
RDC n° 71/2009	Dispõe regras para embalagens.	BRASIL, 2009d
RDC n° 17/2010	Dispõe sobre as Boas práticas de fabricação de medicamentos.	BRASIL, 2010c
Decreto n° 8077/13	Dispõe normas gerais de vigilância sanitária.	BRASIL, 2013

Os medicamentos fitoterápicos podem ser manipulados ou industrializados, conforme a legislação brasileira. Podem ainda ser destinados ao uso humano ou veterinário, sendo os medicamentos fitoterápicos para uso humano regulamentado pela Anvisa e os para uso veterinário regulamentado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (ANVISA, 2013).

A manipulação de medicamentos é regulamentada pela RDC nº67/2007, atualizada pela RDC nº87/2008, que dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. É realizada em farmácias com autorização da Vigilância Sanitária estadual ou municipal com base em preparações magistrais (preparada na farmácia, a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado, e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar) ou oficinais (aquela preparada na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita no formulário nacional ou em formulários internacionais, reconhecidos pela Anvisa, de acordo com a RDC nº 67 / 2007) (BRASIL, 2007c; BRASIL, 2008b; ANVISA, 2013).

Apenas os medicamentos fitoterápicos industrializados para uso humano são registrados na Anvisa. As normas específicas quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos estão listadas na tabela 2.

Tabela 2: Normas específicas aplicadas ao registro de medicamentos fitoterápicos

	Legislação	Referência
Portaria nº22/1967	Estabelece as normas para o emprego de preparações fitoterápicas.	BRASIL, 1967
Portaria nº06/1995	Institui e normatiza o regulamento de produtos fitoterápicos junto à secretaria de vigilância sanitária.	BRASIL, 1995
RDC nº 17/2000	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.	BRASIL, 2000a
RDC nº 48/2004	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.	BRASIL, 2004a
RE nº 88/2004	Publica a "Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos"	BRASIL, 2004b
RE nº 89/2004	Publica a "Lista de registro simplificado de fitoterápicos"	BRASIL, 2004c
RE nº 90/2004	Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos.	BRASIL, 2004d
RE nº 91/2004	Dispõe sobre o Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos.	BRASIL, 2004e
IN nº 05/2008	Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado".	BRASIL, 2008d
IN nº 05/2010	Publica a "Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos"	BRASIL, 2010b
RDC nº 14/2010	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.	BRASIL, 2010c

4.3. Registro de Medicamentos Fitoterápicos

Segundo o Decreto nº 79094 de 05 de janeiro de 1977, o registro de medicamentos é o instrumento através do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia do produto 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 (BRASIL, 1977).

A regulamentação em vigor para o registro de medicamentos fitoterápicos é a RDC nº 14/2010 que atualiza os procedimentos de registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil (BRASIL, 2010c). Para a solicitação de registro a empresa deverá apresentar vários documentos que deverão compor um dossiê de registro. A empresa deverá protocolar um processo para cada medicamento fitoterápico, com relatórios separados para cada forma farmacêutica (BRASIL, 2010c).

Anteriormente à solicitação de registro, a empresa deve notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o “Guia para a notificação de lotes piloto de medicamentos” (BRASIL, 2007b), não sendo necessário no caso de produtos importados. Essa notificação é encaminhada à Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (BRASIL, 2010c).

O dossiê deverá ser composto por uma parte documental, um relatório técnico, um relatório de produção e controle de qualidade, e um relatório de segurança e eficácia, todos descritos abaixo:

4.3.1. Parte Documental

Na composição da parte documental, serão exigidos os seguintes documentos atualizados: Cópia de licença de funcionamento da empresa (Alvará Sanitário); Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT) emitido pelo Conselho Regional de Farmácia (CRF); cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto, cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC), atualizado, emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o

medicamento fitoterápico será fabricado; comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização e formulários de petição (FP) preenchidos, contendo todas as informações sobre a composição do produto (matéria-prima ativa), informando inclusive o teor de marcador e excipientes, nome comercial, forma farmacêutica, embalagens, restrição de venda, prazo de validade e cuidados de conservação (NETTO, *et al.*, 2006; BRASIL, 2010c; ANVISA, 2013).

4.3.2. Relatório Técnico

O relatório técnico deve ser elaborado para cada fórmula farmacêutica contendo as seguintes informações: nomenclatura botânica completa; parte da planta utilizada; layout de bula, rótulo e embalagem, conforme legislação vigente; documentação referente a cada local de fabricação (caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação); descrição de todas as etapas do processo produtivo contemplando equipamentos e metodologias utilizadas; controle de qualidade; e dados sobre segurança e eficácia (BRASIL, 2010c).

4.3.3. Relatório de Produção

No relatório de produção de produção deve conter a forma farmacêutica descrita detalhadamente conforme a DCB, ou em sua ausência, a DCI ou a CAS; a descrição da quantidade de cada componente expresso no SI por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula; tamanhos mínimos e máximos dos lotes de produção, contemplando os equipamentos utilizados; metodologia de controle do processo produtivo; e descrição dos critérios de identificação do lote industrial (BRASIL, 2010c).

4.3.4. Relatório de Controle de Qualidade

Esse relatório deverá apresentar o controle da Encefalopatia Espongiforme de acordo com a legislação vigente; resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto, acompanhados dos estudos de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudos de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos, todos de acordo com o “Guia para a realização de estudos de estabilidade” disposto na RDC nº 01/2005 (BRASIL, 2005) e referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela ANVISA. Quando não forem utilizadas referências farmacopeicas reconhecidas pela ANVISA, deverá ser apresentada a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com métodos analíticos validados de acordo com o “Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos” disposto na RE nº 899/2003 (BRASIL, 2003d; BRASIL, 2010c).

O relatório de controle de qualidade deve apresentar laudo de análise do derivado vegetal, indicando o método utilizado, especificação e resultados para os ensaios de solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado; relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal; testes de pureza e integridade (incluindo pesquisa de contaminantes microbiológicos, pesquisa de metais pesados, resíduos de solventes (para extratos que não sejam obtidos por etanol e/ou água)); método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações; caracterização físico-química do derivado vegetal (incluindo caracterização organoléptica, resíduo seco, pH, teor alcoólico e densidade (para extratos líquidos); umidade/perda por dessecação, solubilidade e densidade aparente (para extratos secos), densidade, índice de refração, rotação óptica (para óleos essenciais), índice de acidez, de éster, de iodo (para óleos fixos)); avaliação da ausência de aflatoxinas, a ser realizado quando citado em monografia específica em Farmacopéia reconhecida ou quando existir citação em literatura científica da necessidade dessa avaliação ou de contaminação da espécie por aflatoxinas; perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; e análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico (BRASIL, 2010c).

O relatório de controle de qualidade deve apresentar laudo de análise do produto acabado, indicando o método utilizado, especificação e resultados para os

ensaios: perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; análise quantitativa do(s) marcador(es) específico(s) de cada espécie ou controle biológico; resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do medicamento de acordo com a forma farmacêutica solicitada; especificações do material de embalagem primária e controle dos excipientes utilizados na fabricação do medicamento por método estabelecido em farmacopéia reconhecida (não sendo uma farmacopéia reconhecida pela ANVISA, descrever detalhadamente todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade) (BRASIL, 2010c).

4.3.5. *Relatório de Eficácia e Segurança*

Neste relatório deverão conter informações sobre segurança e eficácia comprovadas por pontuação em literatura técnico-científica, por ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia, por tradicionalidade de uso ou presença na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela ANVISA na IN 5/2008 (BRASIL, 2008c; BRASIL, 2010c).

Para os ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia, quando não existirem estudos que comprovem a segurança pré-clínica, os mesmos deverão ser realizados seguindo, como parâmetro mínimo, o "Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos" de acordo com a RE 90/2004, ou suas atualizações (BRASIL, 2004d; BRASIL, 2010c). Os ensaios clínicos deverão seguir as Boas Práticas de Pesquisa Clínica e as normas vigentes para realização de pesquisa clínica. A tradicionalidade de uso deverá ser comprovada por meio de estudo etno-farmacológico ou etno-orientado de utilização; documentações técnico-científicas como a Farmacopéia Brasileira, ou outras publicações, que serão avaliadas conforme indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo; indicação para doenças de baixa gravidade; coerência das indicações terapêuticas propostas com as comprovadas pelo uso tradicional; ausência de risco tóxico ao usuário; ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros; e comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 20 anos (BRASIL, 2010c).

Quando a comprovação da segurança e eficácia for efetuada por meio da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado", publicada na IN nº 05/2008, ou suas atualizações, o solicitante deve seguir integralmente as especificações ali definidas (BRASIL, 2008c; BRASIL, 2010).

4.4. Renovação de Registro

A renovação de registro deverá ser solicitada no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, devendo ser protocolada a solicitação de renovação na Anvisa junto aos seguintes documentos para efeito de renovação: formulário de petição; comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização ou de isenção, quando for o caso; cópia do certificado de regularidade técnica; cópia da licença de funcionamento da empresa (alvará sanitário), atualizada, ou protocolo da solicitação da renovação da referida licença; cópia do certificado de boas práticas de fabricação e controle, atualizado, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento fitoterápico será fabricado; demonstração da existência de um sistema de farmacovigilância na empresa para monitoração de falhas terapêuticas e efeitos colaterais indesejáveis, de acordo com a legislação específica (RDC nº 04/2009); última versão de layout de bula, rótulo e embalagem que acompanha o produto; 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 Diário Oficial da União, ou na ausência, cópia do protocolo da petição correspondente; relatórios de segurança e eficácia e relatórios de produção e controle da qualidade conforme determinado por essa resolução, caso não tenham sido previamente apresentados; e cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento em, no máximo, três notas por forma farmacêutica (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2010c; ANVISA, 2013).

Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada.

Para as apresentações comerciais não comercializadas durante o quinquênio de validade do registro, caso haja interesse comercial em mantê-las, a empresa poderá apresentar junto à Agência esta declaração, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada. Tais exigências também se aplicam aos Laboratórios Oficiais. Quando não houver produção do medicamento no período de validade do registro, deverá ser apresentada, junto ao dossiê de renovação, a justificativa da não comercialização do produto (BRASIL, 2010c; ANVISA, 2013).

Ainda segundo a RDC nº 14/2010, a Anvisa poderá exigir provas adicionais relativas à identidade e qualidade dos componentes e da segurança e da eficácia de um medicamento, a qualquer momento e a seu critério, caso ocorram dúvidas ou ocorrências que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro (BRASIL, 2010c; ANVISA, 2013).

A data válida para contagem é de recebimento da solicitação na Anvisa, não sendo considerados carimbos postais (BRASIL, 2010c; ANVISA, 2013).

Para a renovação de registro dos produtos importados, deverão ser apresentados também junto aos documentos, laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizados pelo importador no Brasil (BRASIL, 2010c; ANVISA, 2013).

4.5. Alterações Pós-Registro

A RDC nº 14/2010 também traz orientações quanto às alterações pós-registro de medicamentos fitoterápicos. Decorrido o prazo de validade declarado para o medicamento, a empresa deverá protocolar, na forma de complementação de informações ao processo, relatório de resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes apresentados na submissão do registro, de acordo com o cronograma previamente apresentado, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados de conservação definitivos, sob pena de configuração de infração sanitária (BRASIL, 2010c).

As empresas titulares do registro junto a ANVISA devem seguir também os procedimentos especificados no “Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos fitoterápicos” da RE nº 91/2004, ou suas atualizações (BRASIL, 2004e).

4.6. Embalagens Secundárias de Medicamentos

A embalagem é um recipiente utilizado para envolver, conter e armazenar produtos. Elas podem ser desenvolvidas a partir de diversos materiais e possuir diversas funções, de acordo com o produto que está sendo armazenado e com o objetivo a que se propõe. Essas funções podem ser: conservação, proteção, transporte, informação, identificação e conveniência de utilização. A embalagem é um item indispensável à sociedade nos dias atuais, pois elas possibilitam o acesso a produtos frágeis, perecíveis, de alto ou baixo valor agregado, com segurança e informação, e o seu desenvolvimento tornou-se necessário para otimizar o aproveitamento dos alimentos, insumos e produtos em geral. Frente ao mercado atual, a embalagem tornou-se estratégica para a competitividade dos negócios no que diz respeito à eficiência de envase, distribuição e venda e reflete o estágio de desenvolvimento econômico, social e a cultura de uma sociedade (ABRE, 2013).

O desenvolvimento de embalagens está relacionado a aspectos técnicos (produção e funcionalidade), regulatórios (legislação e certificações), estéticos, ambientais, mercadológicos e econômicos; e de acordo com os diferentes setores de uma empresa ou indústria, ela possui um conceito. Para o setor de design, a palavra embalagem sugere um aspecto físico e, neste sentido, pode ser definida como o material ou meio protetor que permite que uma mercadoria chegue ao consumidor em condições ótimas e, em alguns casos, garanta a sua apresentação e estado de conservação no momento de uso; para o setor de marketing e o setor de vendas, a embalagem protege, identifica, atrai a atenção, atrai o consumidor e vende o produto, ou seja, estabelece uma imagem ou atração por meio dela; para o setor de engenharia de produto, é uma consequência da integração de arte e ciência, que exige conhecimentos de resistência de materiais, fluxogramas, logística, fabricação, movimentação de materiais, design, e mercado, além de elevada dose

de bom senso e criatividade; a garantia da qualidade faz com que a embalagem seja um elemento que faz com que o produto chegue ao seu destino, sem ter sofrido perda de qualidade, ou seja, a embalagem é uma forma de garantir que um produto chegue ao consumidor com o mesmo grau de qualidade com que saiu da indústria; no setor de finanças, a embalagem tem função tecno-econômica, com o objetivo de proteger e distribuir produtos ao menor custo possível, além de promover as vendas, e conseqüentemente, aumentar os lucros; no setor de compras a embalagem é o resultado da aplicação das técnicas de produção e marketing, para que o produto alcance o objetivo estabelecido com a relação utilidade/custo mais favorável possível; na produção, a embalagem é geralmente definida como a técnica de preparar as mercadorias para distribuição, e pode incluir a limpeza, secagem, preservação, empacotamento, marcação e unitização; para os fornecedores a embalagem é o elemento que protege o que vende, além de vender o que protege; no setor jurídico, a embalagem é o conjunto de artes, ciências e técnicas utilizadas na preparação das mercadorias, com o objetivo de criar as melhores condições para seu transporte, armazenagem, distribuição, venda e consumo ou, alternativamente, um meio de assegurar a entrega de um produto numa condição razoável ao menor custo global, ainda levando em consideração que a embalagem é um meio de informar características do produto, por exemplo o grau de perigo; para a logística, é um meio de proteger o produto durante a movimentação, estocagem e transporte; para a P&D pode ser configurada como a interface entre o produto e o meio visando a proteger o produto do meio ou o meio do produto, no caso dos perigosos (ROMANO, 1996).

Para a ANVISA, a embalagem é um invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos. A ANVISA classifica as embalagens como: embalagem primária, embalagem secundária ou embalagens múltiplas. A embalagem primária, é a embalagem que mantém contato direto com o medicamento. A embalagem secundária é a embalagem externa do produto, o acondicionamento que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário e que constitui invólucro ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, podendo conter uma ou mais embalagens primárias. Existem situações em que a embalagem secundária também reúne as atribuições da

primária sendo assim chamada de embalagem múltipla. As embalagens primárias, embora acondicionem e protejam os medicamentos não apresentam informações a serem expostas ao consumidor (BRASIL, 2003g).

A embalagem secundária, além de acondicionar os insumos farmacêuticos em sua embalagem primária, constitui um elemento importante na eficácia e na segurança do emprego destes produtos, devendo ser avaliada, através de suas finalidades técnicas, informativas, mercadológicas e sociais. É uma fonte de informação e representa, muitas vezes, o único documento de consulta pelos usuários e profissionais de saúde com relação ao medicamento, após a prescrição e a dispensação. Tal fato delega ao profissional farmacêutico uma ação de fiscalização e controle da rotulagem de embalagens em todas as fases da cadeia do medicamento, desde a sua confecção (entendendo-se, também, pesquisa das informações e adequação à legislação), até a sua dispensação ao consumidor em farmácias e drogarias (PETROVICK; PETROVICK; TEIXEIRA, 2004).

Sabendo que a maioria das empresas trata a embalagem e a rotulagem como um elemento da estratégia do produto, estes componentes passaram a ser uma poderosa ferramenta de promoção mercadológica. Desse modo, e entendendo o papel deste componente do medicamento e sua influência sobre o usuário final, a legislação brasileira vem estabelecendo e aprimorando normas de regulamentação sobre o tema (PETROVICK; PETROVICK; TEIXEIRA, 2004).

A regulamentação da rotulagem de fitoterápicos segue a RDC n°. 71/2009, que estabelece regras para a rotulagem de medicamentos (BRASIL, 2009d). Essa norma revogou em parte a RDC n°. 333/2003 que ainda está vigente quanto à elaboração de nomes comerciais de medicamentos, em conjunto com o disposto na Lei n°. 6360/1976 e no Decreto n°. 79094/1977 (BRASIL, 1976; BRASIL, 1977; BRASIL, 2003g; BRASIL, 2009d). A RDC n°. 71/2009 não é específica para fitoterápicos, mas contempla itens que versam apenas sobre o assunto (BRASIL, 2009d). Especificamente com relação aos nomes adotados para fitoterápicos, a RDC n°. 333/2003 explicita a possibilidade de adotar o nome popular ou sinônimo usual na literatura técnica (BRASIL, 2003g). Na falta destes, poderá ser adotada uma parte da nomenclatura botânica associada ao nome da empresa. Após o nome comercial deve estar presente a nomenclatura botânica. Deve-se observar também o nome escolhido para o fitoterápico de modo a não induzir o consumidor a erro ao solicitar

um nome semelhante a outro existente no mercado, segundo a Lei nº. 6360/1976 e o item 3.4, do anexo da RDC nº. 333/2003 (BRASIL, 1976; BRASIL, 2003g). É necessário que haja uma distinção em pelo menos três letras, com relação ao nome de outro produto já comercializado. Outro aspecto importante é a proibição de designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações na rotulagem dos produtos que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem; procedência, natureza, composição ou qualidade, ou que atribuam ao produto, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua (BRASIL, 1976; BRASIL, 1977; BRASIL, 2003g; BRASIL, 2009c).

4.7. Bula

É o documento sanitário legal adjunto ao medicamento de forma separada, que contém informações técnico-científicas, informações orientadoras, informações detalhadas sobre o uso dos medicamentos e outras informações requeridas no país (BRASIL, 2002b; BRASIL, 2003c).

As bulas de medicamentos fitoterápicos são regulamentadas pela RDC 95/08 e RDC 47/09. A RDC 95/08 institui textos padronizados de 13 bulas de medicamentos fitoterápicos entre os mais registrados e constantes no registro simplificado, inclusive medicamentos à base de extrato de *Ginkgo biloba* L. Os medicamentos fitoterápicos que tenham como ativos as espécies vegetais, e/ou seus derivados, com bulas padrão disponíveis, ficam dispensados da apresentação de resultados de segurança e eficácia, devendo seguir todas as informações estabelecidas na bula padrão. A RDC 47/09 estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Esta norma tem como objetivo aprimorar a forma e o conteúdo das bulas de todos os medicamentos registrados e notificados, inclusive os medicamentos fitoterápicos que ainda não tiveram suas padronizadas, comercializados no Brasil, visando garantir o acesso à informação segura e adequada promovendo uso racional de medicamentos (BRASIL, 2008f; BRASIL, 2009c).

4.8. Restrição de Venda

A restrição de venda de medicamentos fitoterápicos está normalizada pela IN nº 05/2008 que determina a publicação da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". Esta norma determina os medicamentos que forem registrados pelo registro simplificado. Os medicamentos obtidos a partir das espécies vegetais que integram esta lista nas condições nela definidas, não necessitam validar suas indicações terapêuticas e segurança de uso. Os fitoterápicos que não contemplados pela IN nº 05/2008, devem seguir as determinações da RDC nº 138/2003 (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2008c). Caso seja solicitado o registro para um medicamento fitoterápico cuja espécie vegetal esteja presente na IN nº 05/08, mas apresentando outra forma de comprovação de segurança e eficácia, ou seja, que possuam indicações terapêuticas diferentes das previstas no registro simplificado, o mesmo seguirá o disposto na RDC nº 138/03, podendo ficar diferente da restrição imposta pela IN nº 05/08 (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2008c).

As classes previstas na "Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas" da RDC nº 138/2003 são de venda sem prescrição médica e todos os medicamentos cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas não estão descritos no nesta lista, devem ter sua venda restrita à apresentação de receita médica ou, ainda, serem classificadas como de venda "sob retenção de receita", (ANVISA, 2013, BRASIL, 2003b).

4.9. Plantas Medicinais e Drogas Vegetais Notificadas

Segundo a OMS, planta medicinal é "todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos" (WHO, 2013). Segundo a RDC nº10/2010, planta medicinal é uma "espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos". No Brasil, o comércio de plantas medicinais é regulamentado pela lei nº. 5991/73. Esta lei determina que: a "dispensação de

plantas medicinais é privativa das farmácias e ervanarias, observados o acondicionamento adequado e a classificação botânica” (BRASIL, 1973).

Droga vegetal é uma planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (BRASIL, 2004a). A RDC nº10/2010 dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA e dá outras providências. As drogas vegetais relacionadas no anexo desta norma são produtos de venda isenta de prescrição médica destinados ao consumidor final. Sua efetividade encontra-se amparada no uso tradicional e na revisão de dados disponíveis em literatura relacionada ao tema. Os produtos de que trata esta resolução destinam-se ao uso episódico, oral ou tópico, devendo ser disponibilizadas exclusivamente na forma de droga vegetal para o preparo de infusões, decocções e macerações. Não podem ser notificadas drogas vegetais em qualquer outra forma (cápsula, tintura, comprimido, extrato, xarope, entre outros). Esses produtos não se enquadraram como medicamentos e possuem norma específica de Boas práticas de fabricação, a RDC nº 13/2013 (BRASIL, 2010; CARVALHO *et al.*, 2007, BRASIL, 2013).

A RDC nº 10/2010 vem preencher as demandas da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, Decreto nº5813/2006, e da Política de Prática Integrativas e Complementares no SUS, Portaria GM/MS nº 971/2006 (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006 b).

As drogas vegetais industrializadas e notificadas na Anvisa, conforme essa norma, são destinadas ao uso episódico, oral ou tópico, para o alívio sintomático das doenças, devendo ser disponibilizadas exclusivamente na forma de droga vegetal para o preparo de infusões, decocções e macerações. Vale ressaltar que cápsula, tintura, comprimido, extrato, xarope, entre outras formas farmacêuticas, não se enquadram nessa categoria, ou seja, drogas vegetais não podem ser confundidas com medicamentos fitoterápicos. Ambos são obtidos de plantas medicinais, porém elaborados de forma diferenciada. Enquanto as drogas vegetais são constituídas da planta seca, inteira ou rasurada (partida em pedaços menores) e utilizadas na preparação dos populares “chás”, os medicamentos fitoterápicos são produtos tecnicamente mais elaborados, apresentados na forma final de uso como comprimidos, cápsulas e xaropes (CARVALHO, *et al*, 2007; ANVISA, 2013).

A RDC nº 13/2013 estabelece as boas práticas de fabricação para os produtos fitoterápicos tradicionais. Essa norma se aplica a empresas que fabriquem apenas drogas vegetais notificadas, segundo a RDC 10/2010. Qualquer empresa que tenha pelo menos um registro como medicamento fitoterápico precisa ser certificada conforme o determinado na RDC nº 17/2010 (BRASIL, 2010d; BRASIL, 2013; ANVISA, 2013).

Em dezembro de 2008, foi publicada a Portaria Interministerial nº 2960 de 09 de dezembro de 2008, que aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e criou o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. O primeiro objetivo do programa é construir e aperfeiçoar o marco regulatório em todas as etapas da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos, a partir dos modelos e experiências existentes no Brasil e em outros países (ANVISA, 2013, BRASIL, 2008c).

4.10. *Ginkgo biloba* L.

A *Ginkgo biloba* L. é a mais antiga espécie viva de árvore na terra, que remonta ao período Paleozóico (mais de 225 milhões de anos atrás). É existente em praticamente todos os continentes e na cultura medicinal brasileira, sendo uma das plantas medicinais mais conhecidas e amplamente utilizada na atualidade. É frequentemente encontrada na composição de fitoterápicos industrializados, na forma de comprimidos e cápsulas do extrato seco, além de serem comercializados em feiras livres em todo território nacional. (SIMÕES *et al.*, 1999; LEITE & BRANCO, 2010).

O nome ginkgo vem da palavra chinesa sankyo que significa “damasco do campo”, em referência a seu pseudofruto os quais lembram damascos quando maduros, já o termo biloba está relacionado ao formato de suas folhas (bilobular), o que se parece com um pé de pato (figura 1).

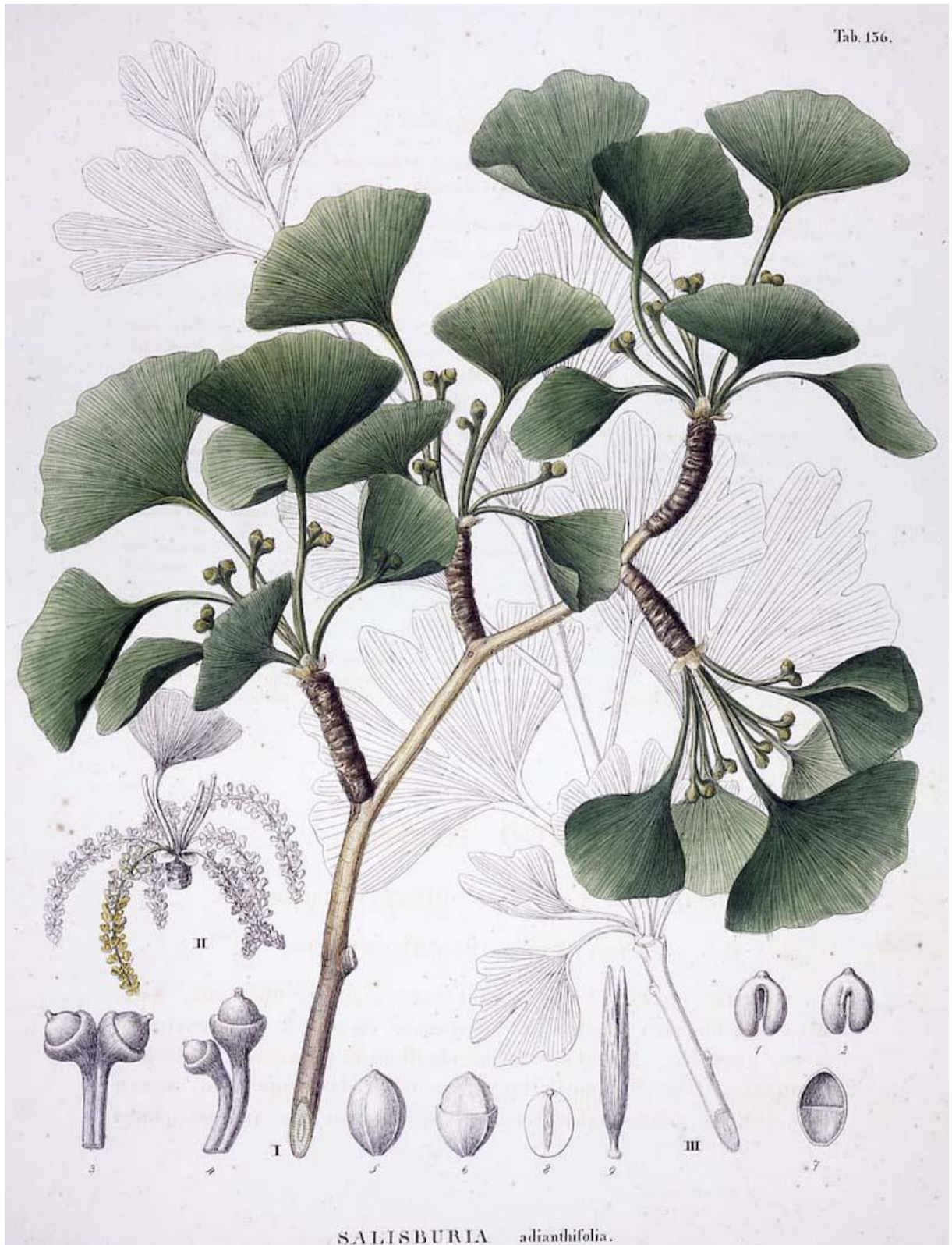


Figura 1: *Ginkgo biloba* L. (SIEBOLD E ZUCCARINI, 1835)

A árvore da *Ginkgo biloba* L. possui uma casca de cor acinzentada e pode chegar a mais de 40 metros de altura. Já foram encontradas árvores com 10 a 20 metros de circunferência (LEITE & BRANCO, 2010).

A matéria-prima da planta consiste principalmente em suas folhas, cujas principais substâncias ativas podem ser classificadas em cinco grupos principais: terpenos, tais como os diterpenos (gincolídeos), sesquiterpenos (bilobalídeos), triterpenos e poliprenóis; flavonóides, tais como flavonas, flavonóis e biflavonóides; hidrocarbonetos de cadeia longa; derivados do ácido anacárdico (ácidos gincólicos) e compostos nitrogenados de baixo peso molecular (SIMÕES, *et. al.*, 1999).

Os medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L. são encontrados no mercado principalmente nas formas de cápsulas e comprimidos preparados a partir do extrato padronizado de *Ginkgo biloba* L. que regulado pela RDC 95/2008, devem possuir um teor de 22-27% de ginkgoflavonóides (determinados como quercetina, Kaempferol e isorhamnetina), e um teor de 5-7% de terpenolactonas (ginkgolídeos A, B, C e J e bilabolídeos) (SIMÕES, *et. al.*, 1999). O extrato de Ginkgo contém traços de ácido gincólico, um alérgeno potencial, que é limitado até um máximo de 5 ppm por autoridades alemãs (BLUMENTHAL, 2003). Após a administração oral, os ginkgolídeos A, B e bilobalídeos possuem uma alta biodisponibilidade (98-100%; 79-93%; 70%, respectivamente) (BRASIL, 2008e; BLUMENTHAL, 2003).

Os ginkgolídeos (principalmente ginkgolídeo B), inibem o fator de ativação plaquetária e o 3'5' GMP cíclico da fosfodiesterase, promovendo vasodilatação endotelial. Dessa forma, ocorre aumento do suprimento sanguíneo cerebral através da vasodilatação e redução da viscosidade da agregação plaquetária sanguínea. Os flavonóides (principalmente a quercetina), são responsáveis pelo aumento da liberação e da recaptção de serotonina; inibe a redução relacionada à idade dos receptores colinérgicos muscarínicos e adrenorreceptores alfa; estimula a captação de colina no hipocampo; atua no combate aos radicais livres; inibe a formação de óxido nítrico que pode promover efeitos neuroprotetores. O pré-tratamento dose dependente com ginkgo (15 dias), reduz significativamente níveis de malondialdeído (MDA) e o edema cerebral pós-isquemia. Os efeitos do ginkgo podem ser devido aos flavonóides e terpenóides agindo em conjunto ou separadamente (BRASIL, 2008e; BLUMENTHAL, 2003).

Os medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L. são utilizados principalmente na insuficiência cerebral (déficit de memória, falta de concentração, depressão, dor de cabeça resultante de síndromes demenciais, déficit de atenção e memória decorrentes da Doença de Alzheimer e demência de multi-enfarto); para tratamento de vertigem e zumbido no ouvido e doença vascular periférica (claudicação intermitente). Também possui usos potenciais para tratamento da disfunção sexual associada ao uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina; controle de sintomas de doenças agudas e vasculares relacionadas a altitude e ao frio; ação de proteção na hipóxia e surdez coclear aguda (BRASIL, 2008e; BLUMENTHAL, 2003).

As ações farmacológicas produzidas pelo *Ginkgo biloba* L. são: melhorada cognição; melhora a memória de trabalho; melhora a memória visual de curto prazo em pessoas com demência; melhora a memória de curto prazo em pessoas com insuficiência cerebral; melhora o funcionamento social e a atenção em pessoas com demência; melhora zumbido; melhora a claudicação intermitente; aumenta a atividade cerebral; melhora as atividades de vida diária em pessoas com menos de 60 anos de idade; melhora o humor e o sono em indivíduos mais velhos. Inibe a agregação plaquetária e aumenta a fluidez do sangue; reduz trombose, inflamação, alergia, e broncoespasmo; aumenta a função da célula β pancreática com insulina aumentada e níveis de peptídeo C. Protege contra a isquemia cerebral. Diminui o edema cerebral induzido por trauma ou toxinas. Melhora a memória ea aprendizagem. Aumenta o diâmetro arteriolar na pia-máter e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral por infusão intravenosa (BLUMENTHAL, 2003).

Seu uso está contra-indicado em pessoas que já apresentaram quadro de alergia a *Ginkgo biloba* L., em distúrbios hemorrágicos devido ao aumento potencial de sangramento associado com o uso crônico (6-12 meses), e seu uso deve ser suspenso, no mínimo, 3 dias antes de procedimentos cirúrgicos. Não deve ser utilizado em crianças menores de 12 anos. Com relação a gravidez e lactação, não há restrições conhecidas (BRASIL, 2008e; BLUMENTHAL, 2003).

Como reações adversas, são descritos casos raros de distúrbios estomacais ou intestinais, dores de cabeça e reações alérgicas e casos de sangramento associado ao uso de ginkgo. Os casos de sangramento no hematoma subdural, hemorragia subaracnóide, hemorragia intracerebral e sangramento no olho (hifema) são relatados, no entanto, são extremamente raros (BLUMENTHAL, 2003).

O Extrato de Ginkgo pode potencializar os efeitos de drogas inibidoras da monoamina oxidase, de drogas antiplaquetárias como a aspirina e a varfarina e o efeito de diuréticos, no entanto, os verdadeiros riscos dessas interações são um tanto especulativos e difíceis de caracterizar (BLUMENTHAL, 2003).

A associação americana de produtos à base de ervas (AHPA) apresentou o relatório de utilização do *Ginkgo biloba* L. em vários países do mundo descrito no “The ABC Clinical Guide to Herbs”:

ARGENTINA: extratos padronizados (Ginkgo NF) são aprovados para distúrbios periféricos e cerebrovasculares (BLUMENTHAL, 2003).

ÁUSTRIA: Um extrato padronizado (EGb 761) foi aprovado para insuficiências cerebrais e nutricional, demência, intermitente claudicação, e de suporte tratamento de déficit auditivo (BLUMENTHAL, 2003).

BRASIL: extratos padronizados de Ginkgo (NF) são aprovados para déficits cerebrovasculares, doenças vasculares periféricas; neurosensorial doenças de origem vascular no ouvido, olhos e nariz, e enxaquecas (BLUMENTHAL, 2003).

CANADÁ: Permitido como um homeopático (BLUMENTHAL, 2003).

DINAMARCA: Aprovado para déficits de memória e concentração, cansaço, tontura, zumbido contínuo em idosos, tendência a extremidades frias e claudicação intermitente (BLUMENTHAL, 2003).

FRANÇA: Aprovado para o tratamento de sintomas de insuficiência cerebral, claudicação intermitente, doença de Raynaud, tonturas, zumbido no ouvido (BLUMENTHAL, 2003).

ALEMANHA: Licenciado para o tratamento da disfunção cerebral (perda da memória, demência, falta de concentração), além de vertigem e zumbido de origem vascular claudicação intermitente (BLUMENTHAL, 2003).

MÉXICO: Aprovado para o tratamento capacidades mentais diminuídas, síndromes demenciais, tontura e zumbido (BLUMENTHAL, 2003).

ESPANHA: Aprovado para insuficiências cerebrais (tais como tonturas, dor de cabeça, e déficit de memória), e perturbações vasculares periféricas (BLUMENTHAL, 2003).

SUÉCIA: Classificado como medicamento natural que requer autorização para comercialização. Utilizado para o tratamento de longa duração em pessoas idosas, com dificuldades de memória e concentração, vertigem, zumbido e sensação de cansaço (BLUMENTHAL, 2003).

SUÍÇA: Aprovado para dificuldades de concentração, esquecimento e tonturas (BLUMENTHAL, 2003).

5. METODOLOGIA

5.1. Seleção das Amostras

Para o estudo, foram coletadas nove embalagens secundárias de fitoterápicos contendo *Ginkgo biloba* L. na forma de sólidos orais, de diferentes fabricantes nacionais, comercializadas por duas grandes redes de drogarias do município do Rio de Janeiro, nos meses de outubro e novembro de 2012.

5.2. Análise das Informações Disponíveis nas Embalagens Secundárias

As embalagens foram analisadas utilizando-se um *check-list* (Anexo 1) elaborado com base na RDC nº 333/2003 e na RDC 71/2009, que dispõem sobre o Regulamento Técnico sobre Rotulagem de Medicamentos. Os seguintes tópicos das resoluções foram analisados: Condições gerais; Nome comercial; Medicamentos fitoterápicos. Cada item foi classificado com a sigla “C” correspondente a CERTO, (quando a amostra está de acordo com a legislação) ou “E” correspondente a ERRADO (quando a amostra está em desacordo com a legislação). Por questões éticas, todos os fitoterápicos analisados foram identificados aleatoriamente por letras maiúsculas (A, B, C, D, E, F, G, H e I) (BRASIL, 2003g; BRASIL, 2009d).

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram analisados dentro do período estudado, nove medicamentos fitoterápicos, de diferentes fabricantes, contendo *Ginkgo biloba* L. disponíveis para comercialização.

A Figura 2 apresenta o percentual de adequação das embalagens de fitoterápicos às exigências estipuladas na RDC 333/2003 e RDC 71/2009 e obtidos à partir do *check-list* proposto.

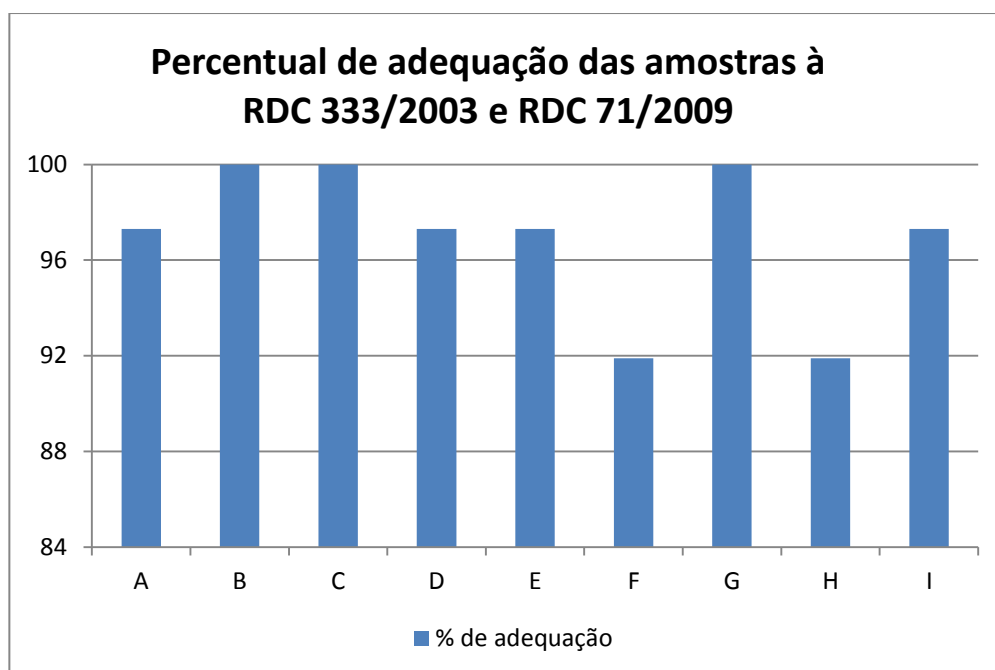


Figura 2: Percentual de adequação das embalagens de fitoterápicos, de diferentes fabricantes, às exigências da RDC 333/2003 e RDC 71/2009, ANVISA.

Na Tabela 3, foram compilados os dados obtidos com a aplicação do *check-list* na análise das embalagens secundárias dos nove medicamentos fitoterápicos.

Tabela 3: Resultados da aplicação do *check-list* nas amostras das embalagens secundárias de fitoterápicos de *Ginkgo biloba* L., de diferentes fabricantes (continuação).

1.28	Apresenta uma faixa vermelha de PANTONE 485C, em toda a sua extensão, no terço médio inferior com largura não inferior a um quinto da maior face?	C	C	C	C	C	C	C	C	C
1.29	A faixa vermelha encontra-se no rodapé da embalagem?	C	C	C	C	C	C	C	C	C
1.30	Apresenta a frase "Venda sob prescrição médica" no interior da faixa vermelha?	C	C	C	C	C	C	C	C	C
1.31	Apresenta a frase "informações ao paciente, indicações, contra-indicações e precauções - vide bula", fora da faixa vermelha?	C	C	C	C	C	C	C	C	C
CHECK LIST 2 - NOME COMERCIAL										
2.1	Apresenta nome comercial ou nome popular ou sinônimo usual na literatura técnica?	C	C	C	C	C	C	C	C	C
2.2	Apresenta Nomenclatura Botânica (Gênero e espécie) após o nome comercial?	C	C	C	C	C	C	C	C	C
2.3	Apresenta referências a "medicamento natural" ou congêneres que transmitam a idéia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais?	C	C	C	C	C	C	C	C	C
CHECK LIST 3 - MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS										
3.1	Apresenta o texto "Medicamento Fitoterápico" em caixa alta e tamanho de letra 30% do maior caractere do nome comercial?	C	C	C	C	C	E	C	E	C

Tabela 3: Resultados da aplicação do *check-list* nas amostras das embalagens secundárias de fitoterápicos de *Ginkgo biloba* L., de diferentes fabricantes (continuação).

3.2	Caso presente como princípio ativo derivados vegetais (extrato, suco, óleo e outros) estes encontram-se especificados logo após ou abaixo do nome botânico?	E	C	C	C	E	C	C	E	E
3.3	Apresenta concentração de cada princípio ativo expressa pela concentração de cada derivado vegetal e a composição do medicamento deve indicar a relação real, em peso ou volume, do derivado vegetal utilizado a correspondência em marcadores e a descrição do derivado?	C	C	C	E	C	E	C	C	C

LEGENDA: C (CERTO), E (ERRADO).

De acordo com a Figura 2, apenas as amostras B, C e G atendem completamente aos itens do *checklist*. As amostras A, D, E e I, atenderam a aproximadamente 97% dos itens analisados e as amostras F e H atenderam a aproximadamente 92% dos itens analisados.

Segundo a Tabela 3, na análise do tópico “Condições Gerais” as amostras F e H não apresentaram na embalagem secundária a via de administração.

Todas as amostras analisadas apresentavam impressas nas embalagens informações quanto ao registro no Ministério da Saúde, com treze dígitos, responsável técnico com CRF, o nome completo e endereço do fabricante e titular do registro, bem como CNPJ da indústria e o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa.

Todas as amostras possuíam bula e apresentavam as frases *"informações ao paciente, indicações, contra-indicações e precauções: vide bula"* ou *"Informações ao profissional de saúde, indicações, contra-indicações e precauções: vide bula"* e *"todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças"* impressas devidamente na embalagem secundária.

Quanto aos itens relacionados à segurança todas as amostras analisadas apresentavam lacre de segurança com características de rompimento irrecuperável e detectável. Todas as amostras analisadas possuíam impressas em suas embalagens a faixa vermelha e a frase *"Venda sob prescrição médica"* no interior da faixa.

Na análise do tópico “Nome Comercial”, todos os medicamentos estavam de acordo com a legislação.

Já na análise do tópico “Medicamentos Fitoterápicos” as amostras F e H não continham impressos na embalagem o texto “Medicamento Fitoterápico”. As amostras A, E, H e I, não apresentaram a especificação do derivado vegetal utilizado, no caso extrato seco, como princípio ativo do medicamento e as amostras D e F não apresentaram a composição qualitativa e quantitativa das substâncias ativas (os ginkgoflavonóides e as terpenolactonas), com suas respectivas porcentagens no extrato total.

Tendo em vista a embalagem secundária ser uma das primeiras fontes de informação aos pacientes e aos profissionais de saúde a respeito dos medicamentos, é de grande relevância a correta apresentação das informações exigidas pela legislação nas embalagens de modo a propiciar o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos.

Vários estudos foram realizados com medicamentos fitoterápicos e também apontaram irregularidades na rotulagem no que se refere às informações exigidas nas legislações vigentes. Na avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo, pata-de-vaca e “ginco” (este foi o termo utilizado neste artigo referenciando o *Ginkgo biloba* L.), 95,83% das amostras analisadas apresentou falta ou insuficiência de informações obrigatórias. Das 7 (sete) amostras de “ginco” analisadas, 6 (seis) continham erros ou ausência de informações científicas, 3 (três) não informavam o estado em que se encontrava o material e 2 (duas) não mencionavam a parte da planta utilizada. A designação “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO” ou “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL” que deveria constar nos rótulos dos produtos, foi negligenciada em 6 (seis) das 7 (sete) amostras de “ginco” e a inscrição mais comum para citar a espécie foi “*Ginkgo biloba*”, demonstrando também carência de uma padronização de suas informações, e de uma correta conduta perante a legislação específica (MELO et. al., 2004).

Um estudo que avaliou a qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil (castanha-da-índia, capim-limão e centelha) (MELO et. al., 2007), em relação à análise de rótulas e bulas, teve apenas 7,41% possuindo as informações técnico-científicas exigidas pela legislação de maneira irrepreensível. No estudo sobre análise da adequação da rotulagem de medicamentos industrializados (PETROVICK; PETROVICK; TEIXEIRA, 2004), somente 3,8% dos produtos atenderam completamente aos itens do roteiro de verificação.

Neste estudo, apenas 33,33% atenderam a todos os itens da rotulagem analisados de acordo com as exigências legais. Os desvios encontrados podem influenciar na correta interpretação das informações contidas nos rótulos e levar a uma utilização incorreta dos medicamentos, interferindo na

eficácia e até mesmo na segurança do produto. Uma situação até mais crítica foi encontrada nos estudos de Melo (2004) em farmácias do Recife, já citados acima, o que corrobora com os resultados obtidos. Em nosso trabalho o foco foi somente em *Ginkgo biloba* L. e ocorreu em farmácias do Rio de Janeiro, e um melhor resultado já seria esperado visto ser a região sudeste uma zona industrial e em situação de fiscalização minimamente presente quando comparada com a região Nordeste. Esses resultados demonstram a necessidade de ações sanitárias eficazes, centradas em atividades de fiscalização e orientação, contando também, com a atuação do próprio farmacêutico durante toda a cadeia de produção do medicamento, bem como sua dispensação ao usuário.

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos com este estudo mostram, que apesar da publicação e atualização de normas reguladoras pela ANVISA, ainda são encontrados no mercado produtos que não estão de acordo com as exigências legais. Dos nove produtos analisados apenas três atenderam completamente aos itens avaliados através do *check-list*.

É de suma importância o reforço na fiscalização por parte dos órgãos responsáveis e a conscientização dos profissionais de saúde como colaboradores no processo de fiscalização e como orientadores da população, para promoção do uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRE. Associação Brasileira de Embalagem. Embalagem. Disponível em: <http://www.abre.org.br/setor/apresentacao-do-setor/a-embalagem/>. Acessado em: 05 de novembro de 2013.

ALEXANDRE, R.F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C.M.O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 1, p. 117-126, jan./mar. 2008.

ANVISA. Medicamentos Fitoterápicos. Definição. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/definicao.htm>. Acessado em: 20 de outubro de 2012.

ANVISA. Consolidado de normas da COFID (Versão IV). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6805ba804f5ea576920df79a71dcc661/ConsolidadoVersaoIVpublicar.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BLUMENTHAL, M. The ABC Clinical Guide to herbs. Clinical Overview, Ginkgo. **American Botanical Council**. Austin, Texas, p. 184-200. 2003. Disponível em: http://www.generica-medical.hu/Tanulmanyok/Ginkgo_memoria.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Portaria nº 22 de 30 de outubro de 1967. Estabelece as normas para o emprego de preparações fitoterápicas. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6805ba804f5ea576920df79a71dcc661/ConsolidadoVersaoIVpublicar.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Lei nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Decreto nº 79094 de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D79094.htm. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Portaria nº 06 de 31 de janeiro de 1995. Institui e normatiza o regulamento de produtos fitoterápicos junto à secretaria de vigilância sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999a. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Portaria nº 185 de 8 de março de 1999b. Disponível em: http://anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/portarias/185_99.htm. Informações referentes à importação. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17 de 24 de fevereiro de 2000a. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/resol.htm>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 102 de 30 de novembro de 2000b. Aprova o Regulamento sobre propagandas, mensagens publicitárias e promocionais e outras práticas cujo objeto seja a divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos de produção nacional ou importados, quaisquer que sejam as formas e meios de sua veiculação, incluindo as transmitidas no decorrer da programação normal das emissoras de rádio e televisão. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=11079>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 572 de 05 de abril de 2002a. Determinações sobre tartarazina. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6805ba804f5ea576920df79a71dcc661/ConsolidadoVersaoIVpublicar.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 157 de 31 de maio de 2002b. Estabelece requisitos para o registro de medicamentos similares. Disponível em: <http://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=1-9-34-2002-05-31-157>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 305 de 14 de novembro de 2002c. Proíbe, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais

ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=273>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Portaria nº 110 de 10 de março de 2003a. Roteiro para texto de bula de medicamentos, cujos itens devem ser rigorosamente obedecidos quanto à ordem e conteúdo. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria110_10_03_1997_%20bulas.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 138 de 29 de maio de 2003b. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/U_RDC-ANVISA-138_290503.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 140 de 29 de maio de 2003c. Dispõe sobre bulas de medicamentos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_140_29_05_03.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003d. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_2003_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 210 de 04 de agosto de 2003e. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao210_04_08_03.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 1548 de 23 de setembro de 2003f. Estabelece categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6805ba804f5ea576920df79a71dcc661/ConsolidadoVersaoIVpublicar.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 333 de 19 de novembro de 2003g. Aprova o Regulamento técnico que dispõe sobre rotulagem de medicamentos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_333_21_11_03_rotulagem.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 48 de 16 de março de 2004a. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_48_16_03_04_registro_fitoterapicos%20.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução RE nº 88 de 16 de março de 2004b. Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/re_88.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução RE nº 89 de 16 de março de 2004c. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RE_89_16_03_2004.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução RE nº 90 de 16 de março de 2004d. Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/re_90_guia_tox.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução RE nº 91 de 16 de março de 2004e. Dispõe sobre o Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10243&word=Farmacovigil%C3%A2ncia>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução RE nº 1 de 29 de Julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf. Acessado em: 06 de outubro de 2012.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 971 de 03 de maio de 2006a. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/PNPIC.pdf>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Decreto nº 5813 de 22 de junho de 2006b. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 25 de 29 de março de 2007a. Dispõe sobre terceirização de controle de qualidade. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e9d6f98048e524df8f859f466b74119d/RDC_37_2009_Trata%2Bda%2Badmissibilidade%2Bdas%2BFarmacop%C

3%A9ias%2Bestrangeiras..pdf?MOD=AJPERES. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Instrução Normativa nº 6 de 18 de abril de 2007b. Guia para a notificação de lotes-piloto de medicamentos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2007/230407_instrucao_6.doc. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67 de 08 de outubro de 2007c. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/rdcs/RDC%20N%C2%BA%2067-2007.pdf>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 39 de 05 de junho de 2008a. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/13859-39.html>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 87 de 21 de novembro de 2008b. Altera o regulamento técnico sobre as boas práticas de manipulação em farmácias. Disponível em: http://www.farmacia.ufg.br/uploads/130/original_RDC_87_de_2008.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Portaria Interministerial nº 2960 de 09 de dezembro de 2008c. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960_09_12_2008.html. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Instrução Normativa nº 05 de 11 de dezembro 2008d. “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado”. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/int0005_11_12_2008.html. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 95 de 11 de dezembro de 2008e. Regulamenta o texto de bula de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/bula_padronizadas_fitoterapico.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 96 de 17 de dezembro de 2008f. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/propaganda/rdc/rdc_96_2008_consolidada.pdf.

Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 04 de 10 de fevereiro de 2009a. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 37 de 6 de julho de 2009b. Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e9d6f98048e524df8f859f466b74119d/RDC_37_2009_Trata%2Bda%2Badmissibilidade%2Bdas%2BFarmacop%C3%A9ias%2Bestrangeiras..pdf?MOD=AJPERES. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 47 de 08 de setembro de 2009c. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 71 de 22 de dezembro de 2009d. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Disponível em: <http://www.brasilus.com.br/legislacoes/rdc/102077-71.html>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 10 de 09 de março de 2010a. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao10_09_03_10.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Instrução Normativa nº 05 de 31 de março de 2010b. Estabelece a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6805ba804f5ea576920df79a71dcc661/ConsolidadoVersaoIVpublicar.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 14 de 31 de março de 2010c. Aprova o Regulamento técnico de registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <http://www.brasilus.com.br/legislacoes/rdc/103507-14.html>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17 de 16 de abril de 2010d. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/103711-17.html>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

BRASIL. Decreto 8077 de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

CARVALHO, A.C.B.; BALBINO, E.E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J.P.S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, abr./jun. 2008.

CARVALHO, A.C.B.; NUNES, D.S.G.; BARATELLI, T.G.; SHUQAIR, N.S.M.S.A.Q.; NETTO, E.M. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **T&C Amazônica**, ano V, n. 11, p. 26-32, jun. 2007. de 2008, ou suas atualizações.

GUIA DA FARMÁCIA 2011. Fitoterápicos: Um negócio naturalmente rentável. Disponível em: <http://www.guiadafarmacia.com.br/fitoterapicos/conjuntura>. Acessado em: 20 de outubro de 2012.

LEITE, T.C.C.; BRANCO, A. Análise das bulas de medicamentos à base de Ginkgo biloba L. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 1, p. 83-87. 2010;

MELO, J. G. de; NASCIMENTO, V. T. do; AMORIM, E. L. C. de; ANDRADE LIMA, C. S. de; ALBUQUERQUE, U. P. de. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia spp.*) e ginko (*Ginkgo biloba* L.). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 2, p. 111-120, jul./dez. 2004.

MELO, J.G.; MARTINS, J.D.G.R.; AMORIM, E.L.C.; ALBUQUERQUE, U.P. Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiática* (L.) Urban). **Acta bot. bras**, v. 21, n. 1, p. 27-36, 2007.

NETTO, E.M.; SHUQAIR, N.S.M.A.Q.; BALBINO, E.E.; CARVALHO, A.C.B. Comentários sobre o registro de Fitoterápicos. **Fitos**, v. 01, n. 03, p. 09-17, mar. 2006.

PETROVICK, G.F.; PETROVICK, P.R.; TEIXEIRA, H.F. Análise da adequação da rotulagem de medicamentos industrializados. **Infarma**, v.16, n. 7-8, p. 54-58, 2004.

ROMANO, L. N. **METODOLOGIA DE PROJETO PARA EMBALAGEM**. 1996. 189 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1996. Disponível em: http://www.nedip.ufsc.br/site/arquivos/2991_Metodologia%20de%20Projeto%20para%20Embalagem.pdf. Acessado em: 05 de novembro de 2013.

SIEBOLD, P.F.B.V.; ZUCCARINI, J.G. Flora Japonica. 1835. Disponível em: <http://kwanten.home.xs4all.nl/siebold.htm>. Acessado em: 20 de outubro de 2012.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5^o edição. Porto Alegre: UFRGS editora. 1999, Capítulo 15, p. 388-390.

9. ANEXOS

ANEXO 1: CHECK LIST ADAPTADO DA RDC N° 333 DE 19 DE NOVEMBRO DE 2003 E DARDC N°71 DE 22 DE DEZEMBRO DE 2009.

1- CONDIÇÕES GERAIS		
N°	ITENS	AMOSTRA
1.1	Apresenta nome comercial do medicamento?	
1.2	Apresenta Nomenclatura Botânica (Gênero e espécie)?	
1.3	Apresenta nome e endereço do detentor de registro no Brasil?	
1.4	Apresente nome do fabricante e local de fabricação do produto?	
1.5	Apresenta CNPJ do titular do registro?	
1.6	Apresenta a frase "indústria Brasileira"?	
1.7	Apresenta nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia?	
1.8	Apresenta número do lote?	
1.9	Apresenta data de fabricação (mês/ano)?	
1.10	Apresenta data de validade (mês/ano)?	
1.11	Apresenta a sigla "MS" mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicação no D.O.U. com os treze números.	
1.12	Apresenta a quantidade total de peso líquido, volume e unidades farmacotécnicas, conforme o caso?	
1.13	Apresenta concentração do fármaco por unidade posológica no mesmo campo de impressão do nome comercial?	
1.14	Apresenta via de administração?	
1.15	Apresenta a forma farmacêutica?	
1.16	Apresenta a frase "informações ao paciente, indicações, contra-indicações e precauções - vide bula" ou "Informações ao profissional de saúde, indicações, contra-indicações e precauções: vide bula"?	
1.17	Apresenta na face principal a restrição de uso por faixa etária: "uso pediátrico", "uso adulto"?	
1.18	Apresenta o código de barras GTIN do produto?	
1.19	Apresenta o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor?	
1.20	Apresenta os cuidados de conservação indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento?	
1.21	Apresenta a frase "todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças"?	
1.22	Apresenta lacre ou selo de segurança?	

1.23	Caso apresente lacre ou selo de segurança, este possui como característica o rompimento irreversível e detectável, sendo personalizado e adesivo?	
1.24	As letras utilizadas para identificação do nome comercial obedecem a proporção e apresentam o tamanho mínimo de 1,5mm?	
1.25	Apresenta a tinta reativa em uma das laterais, na altura da faixa vermelha, sendo para isto permitida a abertura de uma janela nas referidas faixas, que permita a fixação da tinta?	
1.26	Apresenta, sob a tinta reativa, a palavra "qualidade" e a logomarca da empresa?	
1.27	Apresenta designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade. Ou que atribuam ao produto, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua?	
1.28	Apresenta uma faixa vermelha de PANTONE 485C, em toda a sua extensão, no terço médio inferior com largura não inferior a um quinto da maior face?	
1.29	A faixa vermelha encontra-se no rodapé da embalagem?	
1.30	Apresenta a frase "Venda sob prescrição médica" no interior da faixa vermelha?	
1.31	Apresenta a frase: "Informações ao paciente, indicações, contra-indicações e precauções – vide bula", fora da faixa vermelha?	
2 - NOME COMERCIAL		
2.1	Apresenta nome comercial ou nome popular ou sinônimo usual na literatura técnica?	
2.2	Apresenta Nomenclatura Botânica (Gênero e espécie) após o nome comercial?	
2.3	Apresenta referências a "medicamento natural" ou congêneres que transmitam a idéia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais?	
3 - MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS		
3.1	Apresenta o texto "Medicamento Fitoterápico" em caixa alta e com tamanho mínimo de 30% do maior caractere do nome comercial?	
3.2	Caso apresente como princípio ativo derivados vegetais (extrato, suco, óleo e outros) estes se encontram especificados logo após ou abaixo do nome botânico?	
3.3	Apresenta concentração de cada princípio ativo expressa pela concentração de cada derivado vegetal e a composição do medicamento deve indicar a relação real, em peso ou volume, do derivado vegetal utilizado a correspondência em marcadores e a descrição do derivado?	

