

O estado regulatório dos fitoterápicos no Brasil: Um paralelo entre a legislação e o mercado farmacêutico (1995-2015)

The regulatory status of herbal medicines in Brazil: A comparison between the legislation and the pharmaceutical market (1995-2015)

RESUMO

Danilo Ribeiro de Oliveira^{I,*}

Ana Claudia Dias de Oliveira^{II}

Luis Carlos Marques^{III}

Até 1995, inexistia regulamentação específica para fitoterápicos no Brasil, propiciando o crescimento desordenado de parte do setor farmacêutico que se ocupava da produção de medicamentos dentro de uma categoria considerada, até então, de baixo risco. Contudo, esse cenário mudou drasticamente em 20 anos com a publicação de cinco marcos regulatórios que regularam o registro fitoterápico nos aspectos segurança, eficácia e qualidade, e melhoraram sensivelmente o perfil de produtos disponíveis no mercado. Ao longo dos anos, as normas ampliaram o número de espécies para registro simplificado, melhorando a possibilidade de registro com base na tradição de uso. Mas, de modo contraditório, mantiveram, e até mesmo ampliaram, o rigor no controle de qualidade, o que se tornou um fator complicador, juntamente com as regras de boas práticas de fabricação, para registro de fitoterápicos em geral, inclusive aos oriundos de espécies nativas e fitoterápicos compostos. Portanto, a evolução das normas regulatórias resultou em um amadurecimento do mercado fitoterápico brasileiro, mas alguns aspectos desfavoráveis merecem destaque, como o pequeno número de espécies nativas registradas como fitoterápicos. Nesse sentido, espera-se um maior alinhamento do setor governamental e produtivo, considerando os programas governamentais voltados às plantas medicinais e fitoterápicos e a nova Lei da Biodiversidade, para que o Brasil possa avançar na disponibilidade de fitoterápicos com qualidade, eficácia e segurança.

PALAVRAS-CHAVE: Legislação de Medicamentos; Regulamentação Governamental; Fitoterápicos; Plantas Medicinais; Mercado Farmacêutico

ABSTRACT

Until the mid-1990s there was no specific regulations for herbal medicines in Brazil, leading to the disorderly growth of the pharmaceutical industry that occupied the drug production within a category considered hitherto low risk. However, this scenario has changed drastically in the last 20 years, due to the publication of 5 regulatory frameworks that regulated the herbal registration in safety aspects, efficacy and quality, and significantly improved the product profile on the market. Over the years, the rules expanded the number of species for simplified registration improving the ability to obtain the marketing authorization based on the tradition of use. But in a contradictory way, these rules maintained, and even increased, accuracy in quality control, which has become a complicating factor, along with the rules of good manufacturing practices for herbal medicines registration in general, including those originating from native species and herbal compounds. Therefore, the development of regulatory standards resulted in a maturing of the Brazilian herbal medicine market, but some negative aspects are worth mentioning, like the small number of native species registered as herbal medicines. In this sense, it is expected a better alignment of government and the productive sector, considering the government programs geared to medicinal plants and herbal medicines and the new Biodiversity Law, so Brazil can advance the availability of herbal medicines with quality, efficacy and safety.

^I Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina (ABIFINA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Fitoscience Consultoria Ltda, São Paulo, SP, Brasil

* E-mail: danilopharma@gmail.com

Recebido: 21 jun 2016
Aprovado: 07 dez 2016

KEYWORDS: Drug Laws; Government Regulation; Herbal Medicine; Medicinal Plants; Pharmaceutical Market



INTRODUÇÃO

As plantas medicinais e os fitoterápicos possuem um papel fundamental na saúde da população brasileira, principalmente em ações preventivas e para patologias leves. Apesar disso, até meados da década de 1990 inexistia uma regulamentação específica para a classe desses produtos. Isso facilitou o crescimento desordenado de parte do setor farmacêutico que vislumbrou facilidades nesse mercado, imaginando que não haveria necessidade de grandes investimentos para um ramo que se ocupava da produção de medicamentos dentro de uma categoria considerada, até então, de baixo risco. Vinha enraizada há mais de um século no Brasil a ideia, conforme relatam Veiga Jr. et al.¹, de que os ervanários prometiam “saúde e vida longa, com base no argumento de que plantas usadas há milênios são seguras para a população”.

Contudo, esse cenário mudou drasticamente ao longo dos últimos 20 anos, pois o mercado nacional dessa categoria de produtos farmacêuticos foi fortemente impactado pela publicação de cinco marcos sanitários para o registro de fitoterápicos. Portanto, no presente artigo, busca-se explorar o contexto histórico do surgimento desses marcos legais, publicados entre 1995 e 2014, focando sobre os impactos que essas legislações trouxeram ao mercado farmacêutico.

CONTEXTO HISTÓRICO

A publicação da primeira edição da Farmacopeia Brasileira, em 1926², que incluía 280 monografias de espécies vegetais nativas e introduzidas, demonstrava a importância das plantas medicinais como recurso terapêutico no início do século passado, bem como a preocupação em regulamentar a manipulação dos produtos de origem vegetal. Em 1959, foi publicada a segunda edição da Farmacopeia Brasileira, que excluía cerca de 200 espécies vegetais expressivas da flora brasileira³ sob a alegação de ausência de ação terapêutica ou desuso de algumas drogas. Tal fato demonstrava, em meados do século passado, uma tendência da Farmacopeia em focar principalmente em fármacos sintéticos, reflexo do momento histórico no qual estes produtos passaram a predominar no mercado farmacêutico nacional, fortemente influenciado pelo advento da penicilina, sulfas e outros fármacos sintéticos^{4,5}.

A Portaria nº 22, de 30 de outubro de 1967⁶, publicada pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia sob a influência dos eventos adversos promovidos pela talidomida, foi o primeiro ato normativo a estabelecer normas para o emprego de preparações fitoterápicas no Brasil, além de conceituar Produto Fitoterápico como “preparação obtida de droga de origem vegetal”. De acordo com Tappin e Lucchetti⁴, para se obter a concessão da licença de um Produto Fitoterápico era necessário que a indústria apresentasse um relatório contendo informações sobre a produção e controle de qualidade (requisitos tecnológicos) e sobre a eficácia e segurança (requisitos terapêuticos) deste produto. Apesar de boa fundamentação técnica, essa Portaria não conseguiu organizar e orientar adequadamente o segmento da indústria fitoterápica nacional³. Uma das recomendações era

para que fossem evitadas as panaceias, com fórmulas contendo mais de uma droga vegetal, o que foi ignorado pelas indústrias produtoras de fitoterápicos na época, já que existia uma cultura de “quanto mais planta, melhor o efeito!”, enraizada na cultura brasileira através de nossos antepassados.

No início na década de 1980, o Ministério da Saúde definiu as Diretrizes e Prioridades de Investigação em Saúde, nelas incluindo o estudo das plantas medicinais. Buscando alavancar estudos de eficácia e segurança das plantas medicinais e fitoterápicos empregados no país, foi implantado, em 1982, o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos do Ministério da Saúde (PPPM/CEME). Este programa objetivou o desenvolvimento de uma terapêutica com embasamento científico, pelo estabelecimento de medicamentos fitoterápicos, com base no real valor farmacológico de preparações de uso popular, à base de plantas medicinais⁷.

Na questão regulatória, é interessante notar que foi somente 28 anos após a publicação da Portaria nº 22/1967⁶ que surgiu o primeiro marco legal impactante, a Portaria SVS/MS nº 6 de 31 de janeiro de 1995, da Secretaria de Vigilância Sanitária⁸. Este novo texto normativo, que foi fortemente influenciado pelas orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁹, de 1991, para que os países membros estabelecessem suas regulamentações sobre a fitoterapia, trouxe regulamentação própria para registro de fitoterápicos no Brasil, buscando assegurar medidas que garantissem segurança, eficácia e qualidade para esses produtos, com um rigor próximo ao exigido às demais classes de medicamentos.

Além disso, a Portaria vedou a inclusão de substâncias ativas isoladas, de origem natural ou não, em produtos fitoterápicos, fazendo com que muitas indústrias tivessem que optar por alterar a formulação de determinados produtos ou deixar de enquadrá-los como “Produto Fitoterápico”, inclusive em termos de propagandas, embalagens e bulas, abdicando do apelo comercial, tão valoroso na época, do “produto natural”. Como exemplo, podemos destacar a “Castanha da Índia Composta”, que apresentava em sua composição a castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum*) associada com outras plantas, além de incluir na formulação um flavonoide isolado de fontes naturais, a rutina. Em função da inclusão dessa substância, esse produto deixou de ser um fitoterápico, enquadrando-se, então, como um novo medicamento.

A associação de espécies vegetais era permitida, segundo a Portaria SVS nº 06/1995⁸, desde que estivessem embasadas em estudos científicos, garantindo a segurança e a estabilidade da associação, devendo produzir efeitos adversos de igual ou menor intensidade que seus componentes separadamente.

Nessa época, a produção de fitoterápicos no país era concentrada em algumas centenas de pequenas e médias indústrias farmacêuticas que tinham, em sua maioria, produtos à base de espécies vegetais nativas, isoladas ou em associações, sem qualquer estudo de segurança, eficácia e qualidade que os



suportassem no mercado^{10,11}, muitos deles ofertados a consumo apenas com número de protocolo. Ao vislumbrar essa alarmante situação de inadequação sanitária, foi previsto na Portaria SVS nº 06/1995⁶ que as empresas farmacêuticas teriam um prazo de dois ciclos de cinco anos para atender às exigências da nova legislação (segurança e qualidade no primeiro e eficácia terapêutica no segundo ciclo). Neste interstício, as bulas e rótulos dos fitoterápicos deveriam conter, obrigatoriamente, os seguintes dizeres: “Produto em estudo para avaliação científica das indicações terapêuticas e da toxicidade. O uso deste produto está baseado em indicações tradicionais”.

Na maioria dos casos, as indústrias produtoras de fitoterápicos se mantiveram num quadro de passividade, incredulidade e inoperância frente à evolução da legislação sanitária que vinha se conjecturando no país. Assim, sem se preocupar em investir em infraestrutura e em estudos de segurança e eficácia, sem se adequar a legislação vigente, muitas indústrias colocaram-se em situação de risco, à medida que tenderiam a perder os registros de seus produtos, seja por indeferimento da solicitação de renovação, cancelamento do registro anteriormente concedido, ou por caducidade, que é caracterizada pela não solicitação de renovação de registro dentro do prazo legal¹².

A Portaria SVS nº 06/1995⁸ também regulamentou a isenção de Registro, prevista na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976¹³, no caso de fitoterápicos que fossem descritos em monografias da Farmacopeia Brasileira ou em outro código oficial aceito, estabelecendo a necessidade complementar de serem apresentados requisitos tecnológicos e terapêuticos que não constassem na monografia, pois o entendimento do texto da lei permitia a ‘autoisenção’ de registro, com apenas a declaração de ‘isento’ nas rotulagens dos produtos⁴. No entanto, estes requisitos não se efetivaram em função da força legal da lei federal.

A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, como agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil, foi um evento relevante para a regulamentação na área de fitoterápicos. Como a Portaria SVS nº 06/1995 não surtiu os efeitos pretendidos, por vários motivos, esta foi revogada e substituída pela RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000¹⁴. A RDC nº 17/2000¹⁴ reforçou a preocupação com a eficácia e com os riscos do uso dos fitoterápicos, assim como com a reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Um exemplo disso foi a substituição do termo “Produto Fitoterápico” por “Medicamento Fitoterápico”, o qual foi dividido em três categorias: Medicamento Fitoterápico Novo, para o qual seria necessária a apresentação de ensaios clínicos e pré-clínicos de segurança e eficácia, semelhante à Portaria SVS/MS nº 06/1995⁸; Medicamento Fitoterápico Tradicional, elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentações tecnocientíficas ou publicações indexadas; e Medicamento Fitoterápico Similar, apresentando este as mesmas especificações do medicamento fitoterápico de referência. Em relação ao tema ‘isenção’, a RDC nº 17/2000¹⁴ manteve os requisitos de submissão documental para avaliação de presença

em monografia farmacopeica, definindo um número de cadastro de isenção a constar dos rótulos.

O grande diferencial da RDC nº 17/2000¹⁴, segundo Netto et al.¹⁵, foi introduzir o conceito do uso tradicional e histórico de uso como fator influente no registro. Esse conceito se materializava de três formas: a) espécies constantes de uma lista positiva de 13 itens; b) por meio de um sistema de pontuação sobre a literatura científica fitoterápica considerada pela Agência em três níveis de aceitação (pontuações 3, 2 e 1); c) e, por fim, aplicando-se ao produto os requisitos de tradicionalidade indicados pelo documento da OMS de 1991 (tempo de uso documentado, toxicidade aceitável, ausência de classes fitoquímicas de risco, indicações profiláticas ou para patologias leves). Contudo, as formas de registro disponibilizadas pouco favoreceram as indústrias nacionais que tinham produtos com espécies nativas, enquanto que a comprovação de eficácia e segurança por meio da literatura científica ou de uma lista positiva favorecia o registro de espécies exóticas, que possuíam mais estudos realizados e melhor documentados. O requisito da OMS, por ser extremamente flexível, poderia ter sido utilizado, mas as empresas não o aproveitaram, talvez por seu formato inédito nas normas brasileiras.

Com todas as dificuldades para atender a legislação e obter a renovação de registro, é importante destacar que na RDC nº 17/2000, os produtos fitoterápicos registrados antes de 31/01/1995, por questões de direito adquirido, ganharam uma nova sobrevida de cinco anos, mantendo-se ainda a exigência da realização dos estudos de segurança e eficácia, bem como a inclusão da frase “Medicamento em estudo para avaliação científica da toxicidade e das indicações terapêuticas” nas bulas e rótulos dos produtos. Dentro desse contexto, muitos laboratórios chegaram a incluir no rótulo e na bula de seus produtos a frase que mencionava que o medicamento estaria em estudo para avaliação científica da toxicidade e das indicações terapêuticas, conforme previsto na Portaria nº 06/1995 e na RDC nº 17/2000, sem que de fato estivessem¹⁶.

A Anvisa iniciou a aplicação das regras aos produtos irregulares, cassando a “isenção de registro” de diversos produtos fitoterápicos, a exemplo da Resolução nº 1.949, de 10 de dezembro de 2001¹⁷ que indeferiu os cadastros da Jurubeba Ferruginosa e Água Inglesa, por estarem em desacordo com a legislação vigente¹⁷. O tema da isenção de registro, por estar previsto em lei, tinha que merecer revogação legal, o que só foi realizado com a inclusão do art. 13 na Lei nº 10.742 de 6 de outubro de 2003¹⁸ que criou a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

A publicação da RDC nº 210, em 4 de agosto de 2003¹⁹, que estabelecia as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, foi mais uma notícia impactante para as indústrias produtoras de fitoterápicos, pois a maioria delas possuía uma infraestrutura inadequada ou, até mesmo, precária, o que agravou ainda mais a sua situação. Na avaliação do perfil de 48 indústrias farmacêuticas dedicadas à fabricação e ao fracionamento de medicamentos fitoterápicos e oficinais no estado do Rio de Janeiro, feita por Alves et al.²⁰, foi possível verificar bem esse impacto, já que cerca de 40% dessas indústrias já se encontravam interditas e 15% já



havia solicitado processo de cancelamento da autorização de funcionamento, por não terem condições para o cumprimento da legislação. Estes resultados demonstravam um prognóstico bem desfavorável para o setor, sendo este quadro, segundo os autores, consequência da “negligência do setor regulador sanitário no passado que possibilitou a subsistência de diversas empresas sem condições técnico-financeiras para funcionar como indústria farmacêutica dentro dos padrões sanitários mínimos”. Boa parte da responsabilidade coube, também, aos empresários das indústrias de fitoterápicos, que não buscaram formas de atender ao requisito de Boas Práticas de Fabricação (BPF), fundamental para qualquer segmento industrial, particularmente o de produtos ligados à saúde.

Em continuidade a essa evolução na legislação sanitária, a RDC n° 17/2000 foi substituída pela RDC n° 48, de 16 de março de 2004²¹ que ampliou ainda mais os requisitos legais para o registro de fitoterápicos e disciplinou melhor os procedimentos para solicitação de registro de um novo produto, podendo-se evidenciar quatro maneiras distintas para registro de fitoterápicos, sendo elas: 1- realizar os estudos para comprovação da eficácia e segurança; 2- demonstrar a tradicionalidade de uso; 3- selecionar espécie que integre a Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos; 4- demonstrar a segurança e a eficácia baseado na literatura científica¹⁰.

A primeira delas poderia ser considerada a melhor opção, especialmente no caso de associações e de espécies nativas que possuem poucos estudos científicos. Contudo, o custo elevado para a realização de estudos pré-clínicos e clínicos fez com que essa fosse a opção menos explorada, principalmente pela ausência de interação universidades-empresas bem como pela falta de concentração de esforços de parte dos pesquisadores, o que poderia melhorar o perfil de segurança e eficácia de muitas espécies vegetais.

Desta maneira, poucos foram os exemplos de sucesso no desenvolvimento de fitoterápicos por meio dos estudos de eficácia e segurança, podendo-se destacar alguns como: hortelã-pimenta (*Mentha crispa* L.) - antiparasitário intestinal; cascas de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) - para vaginose bacterianas; unha de gato [*Uncaria tomentosa* (Willd. Ex Schult.) DC.] - anti-herpético; ginseng brasileiro [*Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen] - para problemas de memória; erva-baleeira (*Cordia verbenacea* A.DC.) - anti-inflamatório; e barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] - cicatrizante²².

Esses poucos casos têm evidenciado que o aspecto custo, no caso dos fitoterápicos, é bem mais baixo do que em relação aos sintéticos, estimado atualmente em mais de 2 bilhões de dólares por incorporar os custos também das centenas ou milhares de processos com resultados negativos²³. Esse menor custo decorre da seleção baseada na tradicionalidade, o que minimiza erros e favorece o sucesso do projeto. No caso do anti-inflamatório de *C. verbenacea*, estima-se terem sido desembolsados cerca de 15 milhões de reais em sete anos de pesquisa²⁴. Apesar disso, ainda hoje poucos são os projetos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) nacionais, provavelmente em função da complexidade de

desenvolvimento dos vários elos da cadeia (matéria-prima vegetal, extratos, padrões etc.) e não apenas do aspecto custo de pesquisas, já que é mais prático às empresas nacionais licenciarem projetos já plenamente desenvolvidos, geralmente no exterior²², e sendo a busca por fitoterápicos de plantas exóticas também estimulada pelas dificuldades impostas pela burocratização e penalização no acesso à biodiversidade nacional.

Mas a maioria das empresas terminou optando por espécies vegetais presentes na Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos²⁵, a forma mais fácil e prática de obter um registro. Contudo, passou a existir um número excessivo de produtos similares, fazendo concorrência entre si, a exemplo de ginkgo (*Ginkgo biloba*), valeriana (*Valeriana officinalis*), hipérico (*Hypericum perforatum*), dentre outros. Merecia destaque ainda guaraná (*Paullinia cupana*), espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) e guaco (*Mikania glomerata*) como as espécies nativas do Brasil com o maior número de produtos registrados, já que estas três eram as únicas espécies nativas que constavam da Lista de Registro Simplificado²⁶.

Uma importante estratégia da indústria produtora de fitoterápicos, para manter alguns produtos no mercado era obter a renovação dos registros alterando as fórmulas dos fitoterápicos comercializados na forma de associação (fitoterápicos compostos), para fitoterápicos monodroga (fitoterápicos simples), pois as associações, em sua maioria, não possuíam comprovação de eficácia e segurança. Por exemplo, hepatoprotetores denominados de “Alcachofra Composta”, constituída geralmente de alcachofra (*Cynara scolymus*) e boldo (*Peumus boldus*), passaram a conter apenas uma das duas espécies, já que ambas estavam presentes na Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos²⁵, sendo o nome comercial geralmente alterado para o novo produto, que deixou de ser um fitoterápico composto. Também merece destaque, como exemplo, os “xaropes fitoterápicos anti-tussígenos e expectorantes compostos”, que chegavam a conter, em alguns casos, até mais de 15 espécies vegetais em sua formulação e tiveram a fórmula reduzida apenas a uma única droga, geralmente o guaco (*Mikania glomerata*), para obtenção de um novo registro. Em alguns casos de xaropes mistos, a Anvisa chegou a aceitar a escolha de um dos ingredientes como principal (por exemplo, eucalipto), deslocando-se os outros ingredientes para a categoria de ‘excipientes’ e, assim, mantendo o registro (por exemplo, Xarope Bronquitiva® - “Cada mL do xarope contém: Tintura de *Eucalyptus globulus* Labill..... 0,043 mL; Excipientes* q.s.p.....1 mL [*Tintura de Agrião, Tintura de Mastruço, Tintura de Assa Peixe, Essência de Eucalipto, Mel de Abelhas, Sacarose e Água]”)²⁷. Certamente, essas ações mostram certa flexibilidade do órgão regulador visando permitir a regulamentação de muitos produtos fitoterápicos nacionais.

É interessante mencionar que a Lista de Registro Simplificado²⁵ trouxe outras opções de plantas medicinais para diversos fins terapêuticos que praticamente não despertaram o interesse da indústria farmacêutica, tais como erva-doce (*Pimpinella anisum*), polígala (*Polygala senega*), tanaceto (*Tanacetum parthenium*), gengibre (*Zingiber officinale*), Salgueiro (*Salix alba*), uva-ursi (*Arctostaphylos uva-ursi*)



e *Centella asiatica*. No caso do alho (*Allium sativum*), esta espécie também foi incluída nas normas de alimentos e as empresas optaram por utilizar essa via, mais fácil e rápida do que a classificação como medicamento.

Posteriormente, muitas empresas escolheram comprovar a eficácia e a segurança através da literatura técnico-científica, por meio da Resolução Específica RE nº 88, de 16 de março de 2004²⁸, pela possibilidade de registrar um fitoterápico que não tivesse tanta concorrência, como aqueles presentes da Lista de Registro Simplificado. Na maioria das vezes, os fitoterápicos dessa categoria de registro eram elaborados com plantas medicinais exóticas, muitas desconhecidas no Brasil, tais como *Hedera helix*, *Pelargonium sidoides*, *Rhodiola rosea* e outros, tornando-se fundamental o *marketing* farmacêutico para que os prescritores tivessem conhecimento técnico-científico sobre esses medicamentos e interesse na prescrição dos mesmos.

Desta maneira, era esperada uma grande mudança no perfil do mercado farmacêutico de fitoterápicos a partir de 2004, conforme demonstrado no Quadro.

As quatro maneiras apresentadas anteriormente para Registro de Fitoterápicos não foram alteradas pela publicação de um novo marco regulatório, a RDC nº 14, de 31 de março de 2010²⁹, que revogou a RDC nº 48/2004, ficando como principais mudanças: 1- possibilidade de registro de algas e fungos multicelulares; 2- possibilidade de substituir controle químico do marcador pelo controle biológico para testes validados *in vivo*, *ex vivo*, ou *in vitro*, para controlar a atividade; 3- necessidade de avaliar ausência de aflatoxinas quando citado em monografia específica; 4- demonstração de sistema de farmacovigilância pós-registro; e 5- possibilidade da droga vegetal ser constituinte ativo no fitoterápico, se a eficácia clínica for provada.

Ainda em 2010, a grande novidade regulatória ficou por conta da publicação da RDC nº 10, de 9 de março de 2010³⁰, para a Notificação de Drogas Vegetais, que trazia uma lista com 66 plantas medicinais que poderiam ser prescritas e dispensadas como um recurso terapêutico prático e barato, já que essas drogas vegetais não necessitavam de registro, embora tivessem que atender certos requisitos mínimos de qualidade. Infelizmente, esta norma não foi aproveitada pelo segmento, principalmente pelas

exigências de que a empresa interessada apresentasse plena condição de BPF, o que dificultou a consolidação e efetivação da norma.

Nesse mesmo ano, ainda foi publicada a quinta e última edição da Farmacopeia Brasileira³¹, enquanto que, em 2011, foi publicado o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB), composto por 47 monografias de drogas vegetais para infusos e decoctos, 17 de tinturas, uma de xarope, cinco de géis, cinco de pomadas, uma de sabonete, duas de cremes, quatro de bases farmacêuticas e uma de solução conservante³².

LEGISLAÇÃO ATUAL

O quadro regulatório para registro de fitoterápicos continuou sua evolução com a revogação da RDC nº 10/2010 e da RDC nº 14/2010, substituídas pela RDC nº 26, de 13 de maio de 2014³³, que definiu Fitoterápico em duas categorias: Medicamentos Fitoterápicos (MF) - obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade; e Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF) - obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. Esse formato duplo demonstra a concretização do alinhamento da Anvisa ao formato regulatório adotado pelas monografias da *European Medicines Agency* (EMA), referidas na norma atual como base para registro de MF e registro e notificação de PTF³⁴.

A RDC nº 26/2014³³ estabeleceu os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de MF e para o registro, renovação de registro e notificação de PTF. É importante destacar que tanto MF como PTF são considerados medicamentos, possuindo os requisitos similares de fabricação e de qualidade, mais flexíveis para PTF.

Para suprir a revogação da RDC nº 10/2010, referente à notificação de drogas vegetais, a RDC nº 26/2014 considerou o Art. 22 do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013³⁵, para que as plantas

Quadro. Perfil do mercado de fitoterápicos antes e depois da publicação dos marcos regulatórios (SVS nº 06/1995, RDC nº 17/2000 e RDC nº 48/2004).

Antes de 1995-2004	Após 1995-2004
Baixo rigor sanitário	Elevado rigor sanitário
Indústrias nacionais de pequeno e médio porte	Indústrias nacionais e multinacionais de grande porte
Fitoterápicos à base de espécies nativas	Fitoterápicos à base de espécies exóticas
Fitoterápicos compostos (associações)	Fitoterápicos simples (monodrogas)
Possibilidade de incorporação de substâncias (princípios ativos de origem natural ou não) aos fitoterápicos	Não é mais permitida a incorporação de substâncias (princípios ativos de origem natural ou não) aos fitoterápicos
Muitos produtos com composições distintas	Muitos produtos com composição similar (repetidas)
Indeterminação quanto à necessidade de comprovação de eficácia e segurança, embora existisse uma orientação	Necessária comprovação de eficácia e segurança, com exceção das espécies presentes nas listas positivas para registro de fitoterápicos
Baixo rigor para controle de qualidade	Elevado rigor para controle de qualidade



medicinais sob a forma de droga vegetal, doravante denominadas “Chás Medicinais”, fossem dispensadas de registro, devendo ser notificadas, de acordo com esta Resolução, na categoria de Produto Tradicional Fitoterápico. Contudo, a regra aplica-se apenas para produtos com monografia em farmacopeia reconhecida pela Anvisa e que estejam presentes no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, sendo as demais drogas vegetais ou chás medicinais sujeitos ao registro.

Outro ponto a ser destacado é que o “registro de fitoterápicos” é obrigatório para a categoria dos MFs, enquanto os PTFs são passíveis de registro ou notificação. Nesse contexto, é importante destacar que todos os PTFs podem ser comercializados sem prescrição médica, enquanto apenas parte dos MFs disponíveis no mercado é isenta de prescrição.

É importante frisar que não existe um limite para a quantidade de espécies vegetais que possam constar num MF ou PTF. Essa quantidade é uma escolha do solicitante do registro, que terá que comprovar a qualidade, a segurança, a eficácia/efetividade e a racionalidade das espécies em associação³³. Caso os dados completos de segurança e eficácia da associação, não clínicos e clínicos, já existam publicados em documentação técnico-científica, podem ser apresentados à Anvisa para avaliação. Caso não existam, a empresa deve realizar estudos com a associação seguindo a legislação sanitária detalhada do “Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico”³⁶.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A EVOLUÇÃO DO QUADRO REGULATÓRIO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

A evolução das normas sanitárias de Fitoterápicos no Brasil é apresentada esquematicamente na Figura. Nota-se um processo dinâmico, evidenciando o esforço para ajustes e correções de detalhes técnicos que tem buscado aperfeiçoar o conjunto normativo brasileiro.

Do ponto de vista da segurança e eficácia, nota-se uma ampliação expressiva no número de espécies, baseada no uso tradicional, para registro simplificado ou para notificação como PTF. Assim, partindo de 13 espécies da RDC n° 17/2000¹⁴, chega-se atualmente a mais de 100 espécies com possibilidades de registro facilitado, certamente uma boa expansão para as indústrias farmacêuticas. Em termos de espécies nativas foram incluídas na IN n° 02/2014³⁷ para registro como MF apenas o guaraná (*Paullinia cupana*) e outras três espécies para registro como PTF, no caso, o guaco, a espinheira-santa e o maracujá (*Passiflora edulis*). Esse pequeno número de espécies nativas é reflexo da baixa interação de pesquisadores brasileiros com o setor produtivo e da dificuldade em se articular e concentrar pesquisas sobre espécies de interesse nacional, que possibilitem aumentar o conjunto de evidências sobre ela, principalmente na área clínica, bem como da falta de investimentos em P&D por parte dos empresários da área farmacêutica e de fomento específico para desenvolvimento do setor.

A RDC n° 26/2014 também possibilitou a notificação como PTF dos Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) que constassem na última edição do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB)³². É interessante notar que a última edição do FFFB contém 101 espécies vegetais, dentre as quais muitas são nativas e de interesse da indústria farmacêutica, como a erva-cidreira brasileira (*Lippia alba*), copaiba (*Copaifera* spp.), alecrim-pimenta (*Lippia sidoides*), chambá (*Justicia pectoralis*), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), jucá (*Caesalpinia ferrea*), dentre tantas outras. Essa inclusão deve auxiliar a ampliação de produtos com tais espécies no futuro.

Por fim, ainda merece destaque a ampliação do número de espécies para registro de MF e registro e notificação de PTF através do emprego de monografias da EMA. Contudo, essa grande diversidade de monografias terminou contemplando apenas espécies exóticas³⁴.

A QUESTÃO DA QUALIDADE: UM GARGALO NO REGISTRO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

Outro aspecto a ser considerado é referente às exigências de controle de qualidade. No momento anterior à edição da Portaria SVS n° 06/1995, a situação era muito grave, com inúmeros problemas de boas práticas de fabricação e casos de adulterações, problemas de pureza e de qualidade química e microbiológica^{38,39}. Assim, a norma editada nessa época exigiu que tanto as matérias-primas quanto os produtos acabados atendessem aos requisitos usuais de qualidade e estabilidade, o que deveria ser a regra para produtos farmacêuticos; mesmo assim, estabeleceu prazo de 180 dias para que esses dados fossem apresentados ao órgão regulador em complemento aos dados de registro existentes.

As normas seguintes (RDC n° 17/2000¹⁴, n° 48/2004²¹, n° 14/2010²⁹ e n° 26/2014³³) mantiveram a mesma linha técnica usual aos demais medicamentos. A nacionalização dos conceitos de validação analítica, consolidados inicialmente na norma RE n° 475, de 19 de março de 2002⁴⁰, posteriormente substituída pela RE n° 899, de 29 de maio de 2003⁴¹, ampliou os requisitos de qualidade.

Quando se avaliam os aspectos de qualidade para associações de drogas vegetais, a complexidade é maior, havendo a exigência de avaliação quali e quantitativa de um marcador, no mínimo, para cada um dos ingredientes vegetais presentes no produto fitoterápico misto, os quais devem manter-se dentro dos limites estabelecidos durante os testes de estabilidade. Caso isso não seja possível, seja por inexistência de marcador conhecido à espécie, ausência de disponibilidade comercial da substância a ser usada como padrão primário, baixos teores de marcadores ou outros motivos, as normas apresentam a possibilidade de apresentação de justificativas técnicas para o não atendimento a estes aspectos. Contudo, os argumentos podem ou não serem aceitos pelo analista regulatório. Tal rigidez tem afastado do Brasil produtos mistos, clássicos na Europa principalmente, como Iberogast® ou Sinupret® (respectivamente com nove e cinco espécies vegetais), e iniciativas de formulações mistas locais, pelas inúmeras dificuldades para atender às exigências técnicas locais em termos de qualidade e estabilidade^{42,43}.

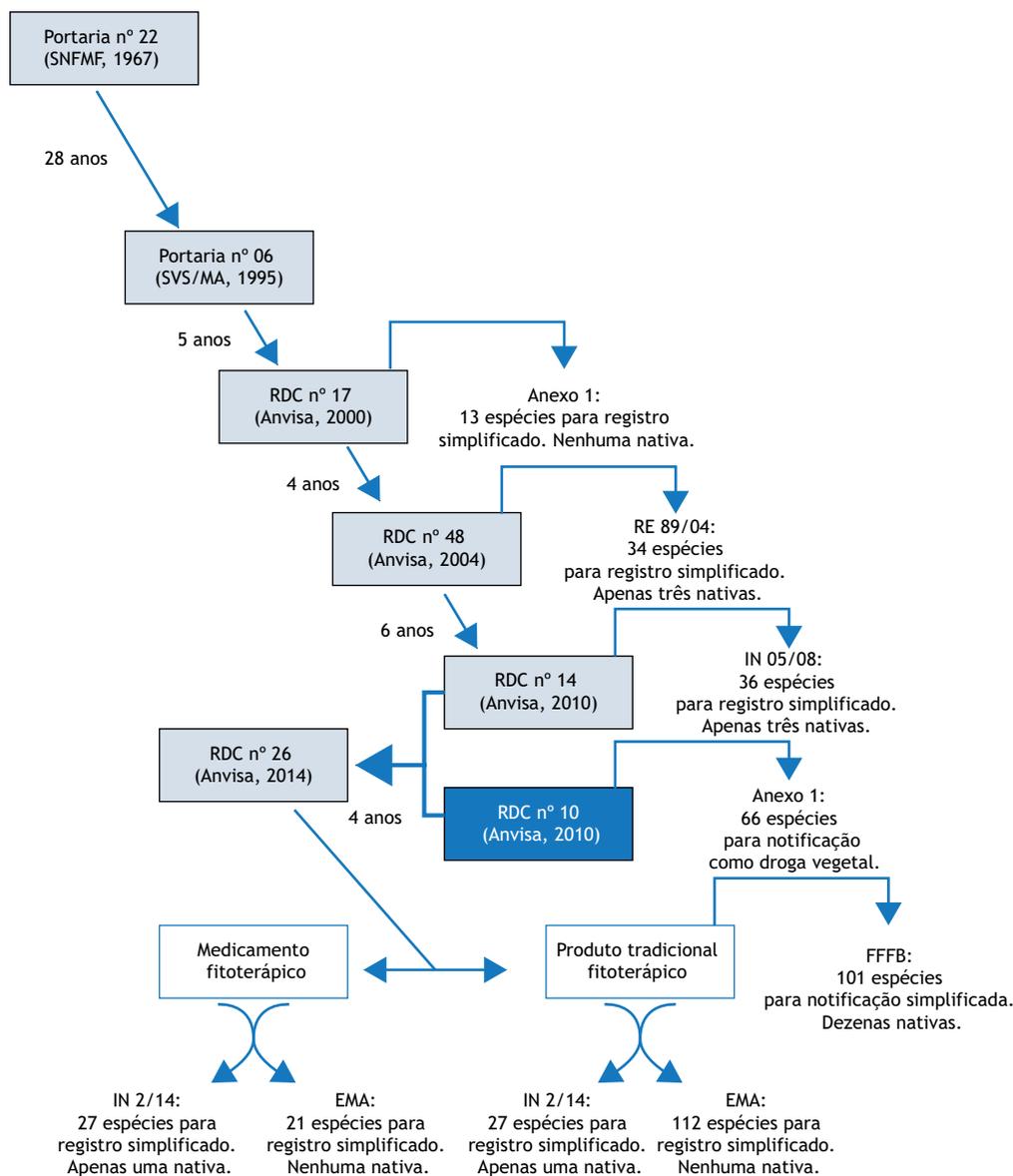


Figura. Marcos Regulatórios para Registro de Fitoterápicos no Brasil (1968-2014).

Desse modo, enquanto os requisitos de segurança e eficácia foram sendo alterados para formatos que considerem a tradicionalidade de uso na forma de registro simplificado ou como PTF, representando esforços de estímulo ao mercado, na parte de controle de qualidade a rigidez se manteve e, em alguns aspectos, tem mesmo aumentado (por exemplo, exigência de análise de aflatoxinas e mais recentemente de pesticidas) representando na prática a grande dificuldade a ser vencida atualmente em termos de registro fitoterápico. Assim, este aspecto (qualidade) tem se caracterizado, nos últimos anos, como o principal aspecto de indeferimento de processos, sejam de novos pedidos ou de renovações de registro⁴⁴.

Como resultado negativo disso tudo, muitas empresas nacionais, geralmente pequenas e com pouca infraestrutura técnica, não conseguiram acompanhar a evolução das exigências técnicas ocorridas nas últimas décadas, tendo perdido seus registros de fitoterápicos ou, em casos extremos, encerrado suas atividades.

Muitas das pequenas e médias indústrias de fitoterápicos que saíram do mercado farmacêutico nacional abriram espaço para a inserção de indústrias nacionais e multinacionais de grande porte. Assim, o mercado nacional de fitoterápicos vem se aquecendo nos últimos anos com base, principalmente, na utilização das dezenas de possibilidades de novos registros, requisito utilizado por grandes empresas nacionais como Aché ou Marjan, ou por multinacionais como Sanofi e Merck.

DESAFIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

Tendo em vista todo o histórico apresentado, é possível concluir que o marco regulatório fitoterápico brasileiro evoluiu muito, saindo de um contexto precário para um *status* bem organizado e regulado, o que tem permitido melhorias sensíveis no perfil de segurança, eficácia e qualidade dos fitoterápicos ofertados a consumo no país.



Em paralelo a essas melhorias, alguns problemas se evidenciaram, particularmente os referentes a dificuldades de implantação de BPF para empresas menores e pouco estruturadas, bem como a rigidez e ampliação dos requisitos de controle de qualidade. Assim, um caminho possível seria a revisão dos detalhes técnicos tanto do quadro de BPF quanto das exigências de controle de qualidade, que buscassem alternativas que, mantendo o perfil técnico necessário, fossem mais bem incorporados às empresas que apresentam dificuldades nessa área.

Outro aspecto de interesse óbvio ao país se refere à necessidade de ampliação dos dados de segurança e eficácia das espécies nativas brasileiras, para que sejam melhor utilizadas pelo segmento industrial. Após o PPPM/CEME que alavancou pesquisas com espécies da biodiversidade brasileira, estruturou laboratórios e formou pesquisadores^{45,46}, não foi possível identificar, nas últimas décadas, outras ações governamentais concretas para o desenvolvimento da indústria nacional de fitoterápicos e para a validação da eficácia e segurança para espécies vegetais de interesse, especialmente para as espécies nativas. A publicação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) indicava ações nessa área, mas pouco foi feito no aspecto de estímulo ao segmento industrial após 10 anos de edição⁴⁷.

Assim, o desenvolvimento de novos fitoterápicos no Brasil tem sido muito lento, com poucos exemplos de sucesso, e embora exista um grande número de pesquisadores e instituições públicas realizando pesquisas com espécies nativas, muitas vezes faltam estruturas da cadeia de desenvolvimento (cultivos de espécies, isolamento e identificação de padrões, produção e padronização de extratos etc.) que praticamente inviabilizam o sequenciamento e aproveitamento industrial das pesquisas farmacológicas. Nesse sentido, as políticas pouco contribuíram de fato, já que não houve um direcionamento governamental e editais específicos de fomento, buscando suprir essas carências e lacunas para desenvolvimento de novos fitoterápicos à base de espécies da biodiversidade brasileira^{46,47}.

Em relação à biodiversidade brasileira, o país teve um papel protagonista ao ter sediado em 1992, no Rio de Janeiro, a ECO-92, quando foi publicada a Convenção sobre a Diversidade Biológica (CDB), além de ter sido um dos primeiros a trazer regulamentação para o acesso ao patrimônio genético e ao conhecimento tradicional brasileiro, por meio da Medida Provisória n° 2.186-16, de 23 de agosto de 2001⁴⁸. Contudo, esta legislação acarretou em um impacto muito negativo na P&D de fitoterápicos no Brasil⁴⁹. De acordo com Oliveira e Silva⁵⁰, esse marco regulatório ficou conhecido por trazer uma série de entraves burocráticos, de difícil cumprimento para a academia e setor empresarial, bem como por criminalizar e desestimular a pesquisa, a inovação e o desenvolvimento tecnológico envolvendo a biodiversidade brasileira, dentre outros problemas.

Foi regulamentada recentemente a nova Lei da Biodiversidade, Lei n° 13.123, de 20 de maio de 2015⁵¹, pelo Decreto n° 8.772, de 11 de maio de 2016⁵². O novo marco legal promete desburocratizar o sistema, inserindo o cadastro *online* no lugar da maioria das autorizações antes exigidas, dando isenção de multa para a regularização das atividades de pesquisa, flexibilizando a burocracia para estimular uma repartição de benefícios justa e equitativa, tanto monetária como não monetária. A nova legislação ainda poderá mapear todos os atores envolvidos na cadeia produtiva de fitoterápicos, gerando mais pesquisas e, conseqüentemente, mais inovações para o mercado. Desta maneira, espera-se que a nova Lei favoreça avanços para P&D no Brasil, estimulando o aproveitamento da biodiversidade nacional.

Além disso, a nova Lei da Biodiversidade promete fortalecer as pesquisas com espécies nativas e o desenvolvimento de novos fitoterápicos, estimulando investimentos do setor privado, fundamentais para o desenvolvimento de novos medicamentos com eficácia e segurança comprovadas, em um panorama histórico de baixo investimento do Setor Público para suprir essa demanda.

REFERÊNCIAS

1. Veiga Jr. VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Quim Nova*. 2005;28(3):519-28. doi:10.1590/S0100-40422005000300026
2. Silva RAD. *Pharmacopeia dos Estados Unidos do Brasil: Código Farmacêutico Brasileiro: regulamentada pelo Decreto n° 17.509, de 4 de novembro de 1926*. São Paulo: Companhia Ed. Nacional; 1926.
3. Marques LC, Petrovick PR. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, organizadores. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Florianópolis/Porto Alegre: Editoras das UFSC/UFRGS; 2003. p. 261-300.
4. Tappin MRR, Lucchetti L. Sobre a legislação de registro de fitoterápicos. *Rev Fitos*. 2007;3(1):17-30.
5. Projan SJ. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 4:18-22. doi:10.1111/j.1465-0691.2004.1006.x
6. Ministério da Saúde (BR). Portaria n° 22, de 30 de outubro de 1967. Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas, Brasil, 1967. *Diário Oficial União*. 16 nov 1967.
7. Ministério da Saúde (BR). *A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006.
8. Ministério da Saúde (BR), Serviço de Vigilância Sanitária. Portaria n° 6, de 31 de janeiro de 1995. Regulamenta o registro de fitoterápicos. *Diário Oficial União*. 31 jan 1995.
9. Organización Mundial de la Salud. *Pautas para la evaluación de medicamentos herbáricos*. Ginebra: Organización Mundial de La Salud; 1991 [acesso 12 abr 2016]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/61330/1/WHO_TRM_91.4_spa.pdf
10. Brandão M, Cosenza G, Moreira R, Monte-Mor R. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopeia. *Rev Bras Farmacogn*. 2006;16(3):408-20. doi:10.1590/S0102-695X2006000300020



11. Brandão MGL, Cosenza GP, Stanislaw AM, Fernandes GW. Influence of Brazilian herbal regulations on the use and conservation of native medicinal plants. *Environ Monit Assess.* 2010;164(1-4):369-77. doi:10.1007/s10661-009-0899-4
12. Carvalho ACB, Nunes DSG, Baratelli TG, Shuqair NSMSA, Netto, EM. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. *T&C Amazônia.* 2007[acesso 12 abr 2016];5(11):26-32. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/aspectos_legislacao.pdf
13. Brasil. Lei nº 6360, de 23 de setembro 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. *Diário Oficial União.* 24 set 1976.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial União.* 25 fev 2000.
15. Netto EM, Shuqair NSMSA, Balbino E, Carvalho A. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. *Rev Fitos.* 2006;1(3):9-17.
16. Virgilio LJ, Marques LC. Avaliação dos efeitos da Resolução RDC 17 sobre fitoterápicos de registros antigos. *Rev Bras Farmacogn.* 2004;14(supl):3-6. doi:10.1590/S0102-695X2004000300002
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução nº 1.949, de 4 de dezembro de 2001. Divulga a relação dos produtos isentos de registro, indeferidos de acordo com a Resolução ROC nº 23, de 06.12.1999. *Diário Oficial União.* 10 dez 2001.
18. Brasil. Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos e altera a Lei nº 6.360, de 23.09.1976 e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 7 out 2003.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RDC Nº 210, de 4 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. *Diário Oficial União.* 14 ago 2003.
20. Alves NDC, Santos TC, Rodrigues CR, Castro HC, Lira LM, Dornelas CB, et al. Avaliação da adequação técnica de indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficiais do Estado do Rio de Janeiro. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2008;13(supl):745-53. doi:10.1590/S1413-81232008000700025
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial União.* 18 mar 2004.
22. Marques LC, Souza CM. Pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos: relatos de experiência em indústria farmacêutica nacional. *Rev Fitos.* 2012;7(1):50-66.
23. PhRMA. Biopharmaceutical research & development: the process behind new medicines. 2015[acesso 2 maio 2016]. Disponível em: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf
24. Turolla FA, Lima MFF. ACHÉ: deveria um laboratório nacional fazer diferente? *Belo Horizonte: Efev,* 2016[acesso 22 abr 2016]. Disponível em: <http://www.evef.com.br/artigos-e-noticias/administracao-de-marketing/326-ache-deveria-um-laboratorio-nacional-fazer-diferente>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RE nº 89, de 16 de março de 2004. Determinar a publicação da "LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS", anexo. *Diário Oficial União.* 18 mar 2004.
26. Carvalho A, Balbino E, Maciel A, Perfeito J. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn.* 2008;18(2):314-9. doi:10.1590/S0102-695X2008000200028
27. Busca Bula, Consulte a Bula. *Bronquivita.* 2016[acesso 21 maio 2016]. Disponível em: <http://www.buscabulas.com.br/bula/778/Bula-Bronquivita-Laborat%C3%B3rio-Vitalab-Ltda-eucalyptus-globulus-labil>
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RE Nº 88, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. *Diário Oficial União.* 18 mar 2004.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RDC Nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial União.* 5 abr 2010.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RDC Nº 10, de 9 de março de 2010. Resolução para notificação de drogas vegetais. *Diário Oficial União.* 9 mar 2010.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RDC Nº 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 24 nov 2010.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RDC Nº 60, de novembro de 2011. Aprova o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, primeira edição e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 11 nov 2011.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - 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. *Diário Oficial União* 14 maio 2014.
34. Knöss W. Harmonization of regulatory requirements in Europe to ensure quality, safety and efficacy of herbal medicinal products. In: Mukherjee, PK. In: Evidence-based validation of herbal medicine. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 201-16.
35. Brasil. Decreto nº 8.077, 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. *Diário Oficial União.* 15 ago 2013.



36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução Normativa nº 4, de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Diário Oficial União. 20 jun 2014;Seção 1:86.
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução Normativa nº 2, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Diário Oficial União. 14 maio 2014;Seção 1:58.
38. Marques LC, Bório EBL. Levantamento das condições de produção fitoterápica em Curitiba. Trib Farm. 1991;57/59:87-94.
39. Marques LC, Meyer AL, Mello JCP, Cardoso MLC. Avaliação da qualidade de drogas vegetais no Paraná - I. Trib Farm. 1991;57/59:72-8.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RE nº 475, de 19 de março de 2002. Determinar a publicação do “Guia para Validação de Métodos Analíticos”. Diário Oficial União. 20 mar 2002.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Diário Oficial União. 2 jun 2003.
42. Oliff HS, Blumenthal M. Sinupret®. Austin: American Botanical Council; 2016[acesso 27 jun 2016]. Disponível em: http://abc.herbalgram.org/site/DocServer/Sinupret_fullmono.pdf?docID=881
43. Saller R, Pfister-Hotz G, Iten F, Melzer J, Reichling J. [Iberogast: a modern phytotherapeutic combined herbal drug for the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract (dyspepsia, irritable bowel syndrome)--from phytomedicine to “evidence based phytotherapy”: a systematic review]. Forsch Komp Klass Nat. 2002;9(Suppl 1):1-20. German. doi:10.1159/000068645
44. Perfeito JPS. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento [tese]. Brasília, DF: Universidade de Brasília; 2012.
45. Sant’ana PJP, Assad ALD. Programa de pesquisa em produtos naturais: a experiência da CEME. Quim Nova. 2004;27(3):508-12. doi:10.1590/S0100-40422004000300025
46. Brahim ADN, Behrens MD, Monteiro MCN. Cenários das políticas públicas de fitoterápicos no Brasil. Rev Fitos. 2010;5(2):5-17.
47. Marques LC, Souza CM, Madureira MT, Tada HU, Siani AC. Política Nacional de Fitoterápicos e Plantas Medicinais: concepções do setor produtivo. Rev Fitos. 2007;3(3):7-13.
48. BRASIL. Medida Provisória nº 2186-16, de 23 de agosto de 2001. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição, os arts. 1º, 8º, alínea “j”, 10, alínea “c”, 15 e 16, alíneas 3 e 4 da Convenção sobre Diversidade Biológica, dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado, a repartição de benefícios e o acesso à tecnologia e transferência de tecnologia para sua conservação e utilização, e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 ago 2001;Seção 1:11.
49. Oliveira AC. Os dez anos da Medida Provisória N. 2.186-16, de 2001 e as consequências para as indústrias nacionais de Fitoterápicos. In: Ferreira SN, Sampaio MJAM, organizadores. Biodiversidade e conhecimentos tradicionais: implementação da legislação de acesso e repartição de benefícios no Brasil. São Paulo: SBPC; 2013[acesso 12 jun 2016]. Disponível em: http://www.sbpnet.org.br/site/publicacoes/outras-publicacoes/sbpc_biodiversidade_acesso.pdf
50. Oliveira DR, Silva M. Regulamentada a Nova Lei da Biodiversidade: desafios e perspectivas para P&D no Brasil. J Ciência. 2016;5437, de 15 de junho de 2016 [acesso 1 jul 2016]. Disponível em: <http://www.jornaldaciencia.org.br/edicoes/?url=http://jcnnoticias.jornaldaciencia.org.br/25-regulamentada-a-nova-lei-da-biodiversidade-desafios-e-perspectivas-para-pd-no-brasil/>
51. BRASIL. Lei nº 13123 de 20 de maio de 2015. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 1, a alínea j do Artigo 8, a alínea c do Artigo 10, o Artigo 15 e os §§ 3º e 4º do Artigo 16 da Convenção sobre Diversidade Biológica, promulgada pelo Decreto nº 2.519, de 16 de março de 1998; dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade; revoga a Medida Provisória nº 2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências. Diário Oficial União. 14 maio 2015.
52. BRASIL. Decreto nº 8.772, de 11 de maio de 2016. Regulamenta a Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015, que dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. Diário Oficial União. 2 maio 2016.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.