

CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ
CURSO DE FARMÁCIA

ISABELA FERNANDES DA COSTA
MAYARA CANTARELLI BORDONAL
RAFAEL SIMÕES DE SOUZA

A QUALIDADE DE INSUMOS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS NO BRASIL -
UMA AVALIAÇÃO EMBASADA NA LITERATURA CIENTÍFICA

Ribeirão Preto
2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ
CURSO DE FARMÁCIA

ISABELA FERNANDES DA COSTA
MAYARA CANTARELLI BORDONAL
RAFAEL SIMÕES DE SOUZA

A QUALIDADE DE INSUMOS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS NO BRASIL -
UMA AVALIAÇÃO EMBASADA NA LITERATURA CIENTÍFICA

Ribeirão Preto
2021

**ISABELA FERNANDES DA COSTA
MAYARA CANTARELLI BORDONAL
RAFAEL SIMÕES DE SOUZA**

**A QUALIDADE DE INSUMOS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS NO BRASIL -
UMA AVALIAÇÃO EMBASADA NA LITERATURA CIENTÍFICA**

Trabalho de conclusão de curso de
Farmácia do Centro Universitário Barão de
Mauá para obtenção do título de bacharel.

Orientador: Prof. Dr. Júlio César Borella

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Q23

A qualidade de insumos vegetais e fitoterápicos no Brasil: uma avaliação embasada na literatura científica/Isabela Fernandes da Costa; Mayara Cantarelli Bordonal; Rafael Simões de Souza - Ribeirão Preto, 2021.

42p.il

Trabalho de conclusão do curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Dr. Júlio César Borella

1. Insumo vegetal 2. Medicamentos fitoterápicos 3. Controle de qualidade I. Costa, Isabela Fernandes da II. Bordonal, Mayara Cantarelli III. Souza, Rafael Simões de IV. Borella, Júlio César V. Título

CDU 615.8

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB⁸ 9878

**ISABELA FERNANDES DA COSTA
MAYARA CANTARELLI BORDONAL
RAFAEL SIMÕES DE SOUZA**

**A QUALIDADE DE INSUMOS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS NO BRASIL -
UMA AVALIAÇÃO EMBASADA NA LITERATURA CIENTÍFICA**

Trabalho de conclusão de curso de
Farmácia do Centro Universitário Barão de
Mauá para obtenção do título de bacharel.

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Júlio César Borella
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Professora Dra. Andrea Queiroz Ungari
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Professor Dr. Carlos Eduardo Saraiva Miranda
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Ribeirão Preto

2021

Dedicamos a nós mesmos, pois sempre
acreditamos uns nos outros.

AGRADECIMENTO

Gostaríamos de agradecer ao nosso orientador Dr. Júlio César Borella, que foi essencial para construção e finalização desse trabalho. Sem ele, nada seria possível.

Agradecemos também a todos os professores do curso, que fizeram parte dessa jornada, sempre nos incentivando e extraíndo de todos nós o melhor. Levaremos cada um no coração.

Agradecemos aos nossos amigos, que sempre foram nossos pilares, para que não desanimássemos e a seguir em frente.

Agradecemos a Deus, por sempre iluminar nossos caminhos, e a todos os guias, que nos mantiveram de pé.

RESUMO

Os medicamentos derivados de plantas, chamados de fitoterápicos, devem passar por um rigoroso processo de produção e controle de qualidade em todo o processo de obtenção, começando pela matéria prima até o produto final, segundo legislação da ANVISA. O objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade dos insumos e produtos fitoterápicos presentes no mercado brasileiro, por meio de análise de artigos científicos pesquisados em banco de dados entre os anos de 2000 e 2021. Sendo assim, foi feita pesquisa de informações, a cunho de revisão de literatura, em bases de dados como PubMed, SciELO, ANVISA e Bireme. Foram avaliados seis artigos que retratam o controle de qualidade de insumos vegetais e fitoterápicos no Brasil, os quais mostraram alto índice de reprovação. Tendo como base as análises dos textos selecionados, foi observado que 50% dos artigos relataram reprovação total dos insumos, 50% relatam que os insumos foram parcialmente reprovados. Sendo assim, nenhum deles relata aprovação total das amostras avaliadas. Presume-se que estes resultados sejam consequência de um falho controle de qualidade associada à falta de fiscalização, envolvendo os órgãos regulatórios e também fornecedores, que ofertam insumos vegetais para produção de medicamentos, ou fitoterápicos, fora das especificações previstas na Farmacopeia Brasileira. Neste ciclo também entram os farmacêuticos, nas farmácias de manipulação, ou indústria, que não se prestam para realizar os procedimentos de análise destes insumos e detectar problemas na sua qualidade.

Palavras-chaves: Insumos vegetais. Medicamentos fitoterápicos. Controle de qualidade físico-químico. Controle de qualidade microbiológico.

ABSTRACT

The medicines derived from plants, called herbal, must pass for one obtains rigorous process, starting with feedstock until final product, as ANVISA legislation. The goal of this work was evaluated the quality of the inputs and herbal products present in the Brazilian market, through scientific articles analyses researched in database between the years 2000 and 2021. Therefore, was made information research in the form of a literature review in database as PubMed, SciELO, ANVISA and Bireme. Six articles were evaluated who portray the quality control of vegetable and herbal inputs in Brazil, who showed high disapproval index. Based on the selected texts analyses, was observed that 50% of the articles showed total disapproval of the inputs and 50% partial disapproval of the inputs. This means none of the articles report total approval of the evaluated samples. It is assumed that these results are a consequence of quality control associated with a lack of inspection, involving regulatory bodies and also suppliers, who offer plant inputs for the production of medicines or herbal, outside the specifications provided for in the Brazilian Pharmacopoeia. In this cycle also includes pharmacists, compounding pharmacies, or industry, which are not willing to carry out the procedures for analyzing these supplies and detecting problems in their quality.

Key words: Vegetable inputs. Herbal medicines. Physical-Chemical quality control. Microbiological quality control.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Materiais estranhos encontrados em *Maytenus ilicifolia* (ESPINHEIRA SANTA) 24**
- Figura 2 - Evolução da mistura através da migração diferencial sobre uma camada delgada de adsorvente 26**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Limites microbianos para produtos não estéreis (insumos farmacêuticos vegetais) 27

Tabela 2 – Avaliação dos artigos selecionados tendo como tema o controle de qualidade de insumos vegetais 37

SUMÁRIO

1	Introdução	11
2	Objetivos	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivos específicos	17
3	Metodologia.....	18
4	Principais análises utilizadas para Controle de Qualidade de insumos vegetais	19
4.1	Determinação do pH	20
4.2	Características organolépticas.....	20
4.3	Determinação de água.....	22
4.4	Determinação densidade relativa.....	23
4.5	Determinação de matéria estranha	23
4.6	Determinação de cinzas totais.....	24
4.7	Análise cromatográfica	25
4.8	Controle de qualidade microbiológico.....	26
5	AVALIAÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS NA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	28
5.1	Avaliação comparativa da qualidade de extratos de <i>Calendula officinalis</i> L. (Asteraceae) comercializados em farmácias de manipulação em Ribeirão Preto-SP.	28
5.2	Controle de qualidade das drogas vegetais <i>Matricaria recutita</i> L., <i>Peumus boldus</i> M. e <i>Pimpinella anisum</i> L., comercializadas nas farmácias de Maringá-PR	29
5.3	Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (<i>Matricaria recutita</i> L. – Asteraceae).....	30
5.4	Avaliação do perfil cromatográfico e do teor de flavonóides em amostras de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. Asteracea (carqueja) comercializadas em Ribeirão Preto, SP, Brasil	31
5.5	Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco.....	32
5.6	Qualidade e autenticidade de folhas de chapéu-de-couro (<i>Echinodorus grandiflorus</i>) oriundas de fornecedores de São Paulo	34

6 Conclusão	38
Referências	39

1 Introdução

No Brasil, as primeiras referências à farmácia datam do século XVI, com os boticários, que eram profissionais empíricos das farmácias, em estabelecimentos denominados boticas. Eles eram responsáveis pela manipulação e fornecimento de medicamentos em geral, até que a profissão farmacêutica fosse instituída e aceita por toda a sociedade (SILVA *et al.*, 2016).

A utilização de plantas medicinais no Brasil tem como origem as práticas indígenas, associadas com a cultura africana e portuguesa, com uma ampla experiência popular. É reconhecida e incentivada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e é chamada de Medicina Tradicional e Complementar (ESTEVES *et al.*, 2020).

A planta medicinal pode ser utilizada na sua forma fresca (*“in natura”*) ou na sua forma seca (droga vegetal) e em preparação de medicamentos fitoterápicos manipulados e industrializados. As plantas medicinais frescas, ou secas, mesmo sendo utilizadas como terapêuticas, não são classificadas como medicamentos como muitos pensam, pois para ser considerado um medicamento precisa ser tecnicamente elaborado, devendo estar disponíveis em formas farmacêuticas, como por exemplo, comprimidos, drágeas, cremes, suspensões etc (SANTOS; CARVALHO, 2018).

Os medicamentos derivados de plantas são chamados de fitoterápicos, devem passar por um rigoroso processo de produção e controle de qualidade em todo o processo de obtenção inclusive na matéria prima utilizada e no produto final, segundo legislação da ANVISA (SANTOS; CARVALHO, 2018).

O termo fitoterapia deriva do grego *phyton* que tem o significado de “vegetal” e de *therapeia*, “tratamento”, e consiste no uso interno ou até mesmo externo de vegetais para o tratamento de diversos quadros clínicos (SILVA *et al.*, 2016).

A fitoterapia vem se tornando cada vez mais popular no Brasil e no mundo. Existem diversos tipos e classes de medicamentos já no mercado que utilizam em seus rótulos o termo “produto fitoterápico”. Uma boa parte desses medicamentos são compostos por plantas da flora estrangeira ou até mesmo brasileira como matéria-prima principal e possuem diversas indicações terapêuticas (SILVA *et al.*, 2016).

A utilização de plantas medicinais e de fitoterápicos vem fazendo parte da prática da medicina popular, constituindo um conjunto de informações internalizado nos seus diversos usuários, principalmente na sua utilização oral. Esta prática

diminuiu com o surgimento da indústria farmacêutica, porém nos tempos atuais está em destaque novamente (BRUNING *et al.*, 2015).

O fitoterápico que se produz atualmente é bem mais moderno, em comparação aos dos tempos passados. Trata-se de uma forma eficaz de atendimento primário a saúde, podendo até mesmo complementar o tratamento usualmente empregado (BRUNING *et al.*, 2015).

Por um grande período na história, o uso de plantas com fins terapêuticos foi presente não só devido ao seu caráter alimentar, mas principalmente devido a suas propriedades eficácia de cura (MOREIRA *et al.*, 2008).

Até a metade do século XX, o uso de medicamentos de origem sintética se tornou mais amplo em comparação ao uso de plantas medicinais, isso principalmente na sociedade ocidental, com destaque para os países mais desenvolvidos, os países em desenvolvimento continuaram fazendo uso das propriedades terapêuticas das plantas, muito também devido às difíceis condições econômicas, tornando difícil a aquisição dos medicamentos sintéticos (MOREIRA *et al.*, 2008).

De forma global, a utilização de plantas medicinais como medida terapêutica é um dos métodos mais antigos de tratamento para doenças em geral. No Brasil sua utilização foi iniciada pelos povos indígenas, com a finalidade de curar suas enfermidades e em crenças religiosas pelos africanos. Desde então a sua utilização cresceu em todo o mundo e auxiliou na evolução da medicina e na criação de novos medicamentos (SANTOS; MARTINS, 2019).

Na RDC (Resolução de Diretoria Colegiada) nº 26, de 13 de maio de 2014, foi instituído a notificação de drogas vegetais no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foram definidas como drogas vegetais, as plantas medicinais ou até mesmo suas partes que contenham as substâncias em seu meio, ou classes de substâncias, que possam ser responsáveis pela ação terapêutica, após processos de colheita, estabilização e secagem, íntegras, trituradas ou pulverizadas (SANTOS; MARTINS, 2019).

Desta forma a droga vegetal vem ser a parte da planta que vai promover o produto fitoterápico. A sua identificação e pureza devem ser conhecidas para que assim possa se originar um medicamento fitoterápico de qualidade, eficácia e segurança comprovadas (SANTOS; MARTINS, 2019).

Diante do discutido anteriormente, é fato que estas drogas vegetais devam passar por um controle de qualidade, sendo importante analisar sua identificação, pureza, avaliação de seus princípios ativos, para se verificar possíveis adulterações ou falsificações (SANTOS; MARTINS, 2019).

O uso de fitoterápicos são promissores no mercado farmacêutico e ganham cada vez mais adeptos. Pesquisas estão em busca de plantas com ação terapêutica que possa trazer a melhora de sintomas e até mesmo uma possível cura de doenças ainda desconhecidas (SILVA *et al.*, 2016).

Em 1994, no Brasil, o mercado de fitoterápicos correspondia a um valor estimado em US\$ 355 milhões, o que representava 5,5% do valor total das vendas de medicamentos em geral, não se considerando a associação de princípios ativos de origem vegetal com aqueles de outra natureza (ALVARENGA *et al.*, 2009).

Em 1998, o mesmo mercado teve um valor estimado em US\$ 566 milhões. É importante ressaltar a dificuldade para se obter informações sobre o volume real de plantas medicinais e derivados movimentado no país, por conta do mercado interno informal forte. Ele não é contabilizado, nem controlado, pois plantas, sementes, raízes e folhas são vendidos nas ruas de muitas cidades, sem controle nenhum, impossibilitando assim o valor correto de utilização (ALVARENGA *et al.*, 2009).

No Brasil, existem inúmeras espécies nativas, as quais têm sido empregadas pela população com fins terapêuticos. Entre elas, podem ser citadas espécies dos gêneros *Bauhinia* (pata-de-vaca), *Cecropia* (embaúba) *Passiflora* (maracujazeiro) e *Mikania*(guaco), entre outras (ALVARENGA *et al.*, 2009).

No Brasil a utilização da fitoterapia é uma opção medicamentosa que se enquadra às necessidades de vários municípios no atendimento primário à saúde, e está cada vez mais sendo empregada em associação de outros tratamentos. De uma forma geral, os fatores da expansão da fitoterapia estão acontecendo devido aos efeitos adversos dos fármacos sintéticos. É importante citar que os fitoterápicos também apresentam possíveis eventos adversos, porém são menores em comparação aos fármacos sintéticos. Deste modo, a preferência dos consumidores por tratamentos considerados naturais vem crescendo com o passar dos anos (MOREIRA *et al.*, 2008).

O mercado de medicamentos fitoterápicos movimenta mais de 500 milhões de dólares por ano no Brasil. Em escala mundial, seria comercializada cerca de 27

bilhões de dólares (7% do mercado mundial de medicamentos) em plantas medicinais (SANTOS; MARTINS, 2019).

A matéria-prima com a qual é utilizada a produção dos fitoterápicos é a planta e seus derivados, onde os extratos são os mais comumente utilizados. A sua transformação até medicamentos deve ocorrer de forma a preservar sua integridade química e também a ação farmacológica dos princípios ativos envolvidos, garantindo assim a uma constância da sua ação biológica e preservando a sua segurança, quando utilizado, valorizando o seu potencial terapêutico, trazendo bons resultados para os pacientes (NEMITZ *et al.*, 2016).

Para uso correto das plantas como matéria-prima na produção de medicamentos, é importante que as indústrias e as farmácias de manipulação realizem a produção contemplando sempre a qualidade, segurança e eficácia do produto (NEMITZ *et al.*, 2016).

Desta forma, existem requisitos básicos que devem ser seguidos desde a aquisição da matéria-prima, o processo produtivo, controle e garantia das análises necessárias, armazenamento e distribuição até chegar ao seu destino final (NEMITZ *et al.*, 2016).

No Brasil, todas as etapas são fiscalizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (NEMITZ *et al.*, 2016).

Para cumprir os requisitos necessários para a obtenção da boa qualidade do produto, as empresas contam com o setor de controle de qualidade, que é fundamental para garantir que todas as análises realizadas na matéria-prima e no produto final estejam de acordo com o solicitado pelas legislações e(ou) de acordo com a Farmacopeia (NEMITZ *et al.*, 2016).

Existem desafios enfrentados pelo controle de qualidade na realização dos métodos analíticos a ser utilizados na avaliação do Mínimo Produto Viável (MPV), como a extração dos constituintes a partir de uma matriz complexa; seleção das técnicas quantitativas que serão utilizadas; falta de substâncias químicas de qualidade para uso como padrões e variação da composição química entre os lotes de plantas (NEMITZ *et al.*, 2016).

Portanto, torna-se relevante a padronização das etapas de aquisição e controle da MPV, como o aprimoramento contínuo de todos os métodos analíticos utilizados

pelos produtores de medicamentos e publicados ao longo das edições da Farmacopeia Brasileira (NEMITZ *et al.*, 2016).

O setor de controle de qualidade nas indústrias é o responsável pelas análises realizadas em todas as matérias-primas, durante a produção e nos produtos finais. Esse setor deve sempre realizar as amostragens e análises garantindo a autenticidade e principalmente, a confiança nos resultados, para então poder realizar a liberação dos insumos para a produção e de produtos acabados (NEMITZ *et al.*, 2016).

As análises físico-químicas, junto com as análises microbiológicas, são de importantes para confirmar a autenticidade e qualidade das matérias-primas e do produto final (NEMITZ *et al.*, 2016).

Entre as principais análises realizadas estão a determinação quantitativa dos compostos químicos presentes. Por esse tipo específico de análise podem-se quantificar os marcadores químicos das plantas, e, portanto, avaliar se os resultados apresentados se encontram dentro das especificações estabelecidas (NEMITZ *et al.*, 2016)

Segundo a legislação vigente para fabricação de medicamentos fitoterápicos, a especificação da planta deve possuir as seguintes informações: nomenclatura botânica oficial, parte da planta que foi utilizada na preparação do produto, testes de identificação para princípios ativos, descrição macroscópica e também microscópica, testes de pureza e integridade da matéria prima (cinzas totais, umidade, perda por secagem, cinzas insolúveis em ácido, material estranho e metais pesados, testes microbiológicos, para analisar possíveis contaminações e quando aplicável efetuar análise de resíduos de pesticidas, fumegantes, radioatividade, microtoxinas) e análises qualitativas e quantitativas sobre os princípios ativos são também necessárias (NEMITZ *et al.*, 2016).

Para garantir a qualidade dos fitoterápicos é necessário que a sua matéria prima (planta medicinal, droga vegetal, extratos) tenha composição estável e conhecida e que sejam realizados todos os processos de controle de qualidade estabelecidos pela ANVISA, em toda a sua cadeia produtiva, desde o seu plantio até a droga vegetal ou fitoterápico prontos para dispensação. A não realização destes testes pode acarretar um medicamento sem segurança e eficácia comprovada, sendo impossível sua comercialização no mercado farmacêutico (MOREIRA *et al.*, 2008).

Desde tempos remotos, o que era esperado da atuação do farmacêutico, seria garantir a eficácia e a segurança dos medicamentos, sem quaisquer alterações, sem desvios na sua qualidade. No entanto, temos a possibilidade de termos no mercado, possíveis matérias primas, principalmente de insumos vegetais, que possam comprometer a eficácia e segurança dos medicamentos, pela não conformidade exigida e descrita na Farmacopeia Brasileira.

Assim, esse trabalho tem o intuito de levantar informações sobre a atual situação, relativa à qualidade dos insumos vegetais e medicamentos fitoterápicos que estão disponíveis no mercado brasileiro, nestas primeiras décadas do século XXI.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade dos insumos e produtos fitoterápicos presentes no mercado brasileiro, por meio de análise de artigos científicos pesquisados em banco de dados entre os anos de 2000 e 2021.

2.2 Objetivos específicos

Apresentar os métodos de avaliação do controle de qualidade de insumos vegetais e medicamentos fitoterápicos.

Avaliar cada um dos artigos selecionados em relação aos resultados apresentados sobre a qualidade dos insumos vegetais e medicamentos fitoterápicos.

Realizar análise comparativa entre os resultados apresentados para análise do panorama geral sobre a qualidade dos insumos vegetais e medicamentos fitoterápicos disponíveis.

3 Metodologia

No presente trabalho, foi feita pesquisa de informações, a cunho de revisão de literatura, em bases de dados como PubMed, SciELO, ANVISA e Bireme.

Os artigos selecionados foram pesquisados no período de agosto de 2021 a novembro de 2021 e os seguintes termos foram utilizados como palavras-chaves: insumos vegetais, medicamentos fitoterápicos, controle de qualidade físico-químico, controle de qualidade microbiológico.

Os critérios para inclusão dos artigos foram:

- Artigos que retratem o controle de qualidade realizados em insumos vegetais e/ou medicamentos fitoterápicos produzidos e utilizados no Brasil;
- Artigos científicos na língua portuguesa;
- Artigos que incluem restritamente análises contempladas na Farmacopeia Brasileira
- Artigos com data de publicação entre 2000 a 2021.

Os critérios para exclusão dos artigos foram:

- Artigos científicos que não possuem o texto completo para leituras;
- Artigos com resultados inconclusivos sobre a qualidade dos produtos analisados;
- Artigos que englobam produção do insumo vegetal.

4 Principais análises utilizadas para Controle de Qualidade de insumos vegetais

Com relação à utilização de insumos vegetais para produção de medicamentos fitoterápicos a serem inclusos nas terapêuticas, existe uma preocupação com a qualidade das drogas vegetais e seus derivados.

Os processos de avaliações de um insumo se iniciam com a identificação correta da espécie, etapa não menos importante do que o seu plantio, colheita e beneficiamento. Isto se estende também no modo de preparo dos extratos vegetais e medicamentos (MICHELIN *et al.*, 2008).

Métodos para a realização do controle de qualidade de insumos vegetais validados estão presentes em monografias encontradas, por exemplo, na Farmacopeia dos Estados Unidos, Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Chinesa, monografias da OMS e Farmacopeia Brasileira, que por sua vez, contempla 44 monografias de plantas medicinais, porém, a maioria é de plantas não brasileiras (MOREIRA *et al.*, 2008).

O Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, sobre a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, entre outras diretrizes, contempla a garantia e promoção a segurança, eficácia e qualidade no acesso a plantas medicinais e fitoterápicos. Promove e reconhece as práticas populares de uso de plantas medicinais e remédios caseiros, além da adoção de boas práticas de cultivo e manipulação de plantas medicinais e de manipulação ou produção de fitoterápicos, tendo como base, uma legislação própria (MOREIRA *et al.*, 2008).

Segundo o Ministério da Saúde, a Farmacopeia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do País, onde se estabelecem, dentre outras coisas, os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde. Tem por finalidade promover a saúde da população, estabelecendo requisitos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e induzindo ao desenvolvimento científico e tecnológico nacional (ANVISA, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, a Farmacopeia Brasileira tem o intuito de promover a saúde da população, estabelecendo requisitos mínimos de qualidade e

segurança em insumos, drogas vegetais e medicamentos. Dessa forma, apoia ações de vigilância e incentiva o desenvolvimento tecnológico e científico (ANVISA, 2020).

Para que os processos de análise sejam eficazes e reprodutíveis, eles são divididos conforme as avaliações sejam a respeito das características físicas e químicas que garantam a qualidade, originalidade e procedência dos insumos vegetais. A seguir são apresentadas algumas técnicas de maior relevância, conforme especificações da Farmacopeia Brasileira.

4.1 Determinação do pH

O valor de pH é definido como a medida da atividade do íon hidrogênio de uma solução. Na forma convencional é usada a escala da concentração de íon hidrogênio da solução. A água é um eletrólito fraco, cuja sua autoionização produz íon hidrônio (hidrogênio hidratado) e íon hidróxido (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).



A determinação do pH é um dos fatores de maior importância na determinação da estabilidade de um produto farmacêutico. A degradação de várias drogas, principalmente por hidrólise, está relacionada diretamente às concentrações de íons hidroxila e íons hidrogênio (ISAAC *et al.*, 2008).

A determinação do pH deve ser realizada em uma dispersão aquosa a 10% (p/p) da amostra que está sendo analisada, usando peagâmetro digital, avaliando a diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra em estudo. O eletrodo deve ser inserido diretamente na dispersão aquosa e valores mantidos entre 5,5 e 6,5, compatíveis com o pH cutâneo, devem ser usados como critério de estabilidade. A análise das substâncias é sempre realizada em triplicata e as leituras assinaladas não variaram mais do que $\pm 0,05$ de unidade, conforme descrito na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (2019) (ISAAC *et al.*, 2008).

4.2 Características organolépticas

As amostras de drogas vegetais normalmente são analisadas quanto à cor, odor e aspecto a partir dos parâmetros descritos pela Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Para melhor visualização das características, é ideal transferir as drogas vegetais para folhas de papel branco, e observadas sob luz natural (DIAS *et al.*, 2013).

A identidade, pureza e qualidade de um material vegetal devem ser estabelecidas mediante a um detalhado exame visual, macroscópico e também microscópico. O material vegetal deve ser comparado com matéria-prima autêntica, oriunda de amostra perfeitamente informada na Farmacopeia. A amostra que não for semelhante em cor, consistência, odor e sabor deve ser descartada imediatamente por não apresentar os requisitos estabelecidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

A identificação realizada de maneira macroscópica das drogas, quando inteiras, é baseada na forma; tamanho; cor; superfície; textura e aparência da superfície de fratura. Em virtude dessas características de identificação serem subjetivas e existirem adulterantes parecidos, é necessário realizar análises microscópica e a análise físico-química da amostra. A inspeção microscópica é indispensável quando o material estiver rasurado ou em pó (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Alguns critérios macroscópicos a serem avaliados seriam:

Tamanho: medidas caracterizadas por comprimento, largura e espessura devem coincidir com aquelas citadas nas monografias. Frutos e sementes pequenos exigem uma amostra igual a dez unidades e posteriores cálculos da média e do desvio padrão (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Cor: é importante examinar a matéria-prima antes de qualquer tratamento, à luz do dia ou sob lâmpadas. A cor da amostra deve ser comparada com o material de referência (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Odor: antes de verificar o odor do material, é necessário certificar-se de que não existe risco de contaminação. Colocar uma pequena amostra na palma da mão ou em recipiente de vidro e inalar devagar algumas vezes. Quando a monografia indicar material tóxico, colocar um pouco de material esmagado em água quente. Após determinar a intensidade do odor: nenhum; fraco; distinto ou forte e, a seguir, a sensação causada pelo odor: aromático (frutoso, mofado ou rançoso) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Sabor: Testar o sabor apenas quando exigido na monografia, fora isso não é necessário a realização do teste (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

4.3 Determinação de água

Para a determinação do teor de água, na maioria das vezes, é utilizado o método gravimétrico descrito na Farmacopeia Brasileira (2019).

Método gravimétrico

O princípio da análise gravimétrica é a determinação da concentração de um ou mais analíticos, de composição química definida, em uma amostra, através da pesagem.

Antes de ser pesada, a substância a ser analisada deve ser separada da amostra e, para isso, podem ser aplicadas reações de precipitação ou combustão. É realizado transferindo cerca de 2 a 5 g, ou o especificado, na monografia, exatamente pesados, de amostra preparada para pesa-filtro tarado, previamente dessecado nas mesmas condições a serem adotadas para a amostra, durante 30 minutos. Dessecar a amostra a 100-105 °C, durante 5 horas, até peso constante. Calcular a porcentagem de água em relação à droga seca ao ar (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Determinação da perda por dessecação

É utilizado para realizar a determinação da perda de dessecação e determinação de água em drogas vegetais. Esse ensaio determina a quantidade de substância volátil de qualquer natureza que é eliminada nas condições especificadas na monografia.

Para substâncias que tem a água como única substância volátil, o procedimento é aquele descrito acima.

O resultado é obtido em porcentagem p/p, calculado através da fórmula abaixo:

$$\frac{P_u - P_s}{P_m} \times 100$$

Onde:

P_m = peso da amostra (g);

P_u = peso do pesa-filtro contendo a amostra antes da secagem (g);

P_s = peso do pesa-filtro contendo a amostra depois da secagem (g);

100 = fator de porcentagem.

A determinação da perda por dessecação pode ser realizada através dos procedimentos por Gravimetria (Procedimento descrito em método gravimétrico no tópico Determinação de água) e por Termogravimetria (Técnica de análise térmica, onde a variação de massa da amostra é determinada como uma função de

temperatura, ou tempo de aquecimento, empregando-se um programa de temperatura controlado) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

4.4 Determinação densidade relativa

Deve-se calcula-la quando os insumos vegetais forem constituídos por extratos vegetais ou assemelhados.

A densidade relativa de uma substância vem ser a razão de sua massa pela massa de igual volume de água, ambas a 20 °C ou por massa de igual volume de água a 4 °C (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

A densidade relativa é a relação que ocorre entre a densidade absoluta da amostra e a densidade absoluta de uma substância usada como padrão.

Quando a água é utilizada como substância padrão, a densidade determinada é a densidade específica (ISAAC *et al.*, 2008).

A determinação da densidade deve ser realizada em picnômetro, acoplado com termômetro, previamente pesado vazio, para determinação da massa do picnômetro vazio.

A amostra deve ser inserida no picnômetro e a temperatura deve ser ajustada para 20 °C, quando, então, o picnômetro deve ser pesado, para determinação da massa do picnômetro com água.

A diferença entre a massa do picnômetro com a amostra e do picnômetro vazio é a massa da amostra.

A relação entre a massa da amostra e a massa da água, ambas a 20 °C, representa a densidade específica da amostra (ISAAC *et al.*, 2008).

4.5 Determinação de matéria estranha

Segundo a Farmacopeia Brasileira, as drogas vegetais apresentam, com frequência, algumas impurezas que podem representar órgãos da própria planta diferente da parte usada; fragmentos de outras plantas; materiais de outra origem, como terra e/ou areia e desde que esses elementos não caracterizem falsificação ou adulteração do material, são considerados como material estranho (SILVA, 2010).

Os fármacos vegetais são isentos de fungos, de insetos e de outras contaminações de origem animal. Salvo indicação em contrário, a porcentagem de

elementos estranhos não deve ser superior a 2% m/m (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Assim, a análise de materiais estranhos é para separar, macroscopicamente, partes que não são de interesse farmacológico, como por exemplo, se determinada espécie utilizamos as flores para insumo, as raízes não são necessárias, e precisam ser descartadas para não ocorrer possíveis interferências (BAPTISTA; TAVEIRA, 2011).

Além de partes das plantas que não são necessárias, pode conter também elementos como pedras, terra e areia, que não são de interesse (figura 1). Essa quantidade de materiais estranhos tem uma porcentagem aceita, que pode ser retirada do insumo para que não se caracterize adulteração (BAPTISTA; TAVEIRA, 2011).

Figura 1 - Materiais estranhos encontrados em *Maytenus ilicifolia* (ESPINHEIRA SANTA)



Fonte: BAPTISTA; TAVEIRA, 2011.

Disponível em: http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium_04_18.pdf

4.6 Eterminação de cinzas totais

O processo de determinação de cinzas totais tem o intuito de verificar impurezas orgânicas não voláteis nos insumos vegetais, ou animais, que pode ser de origem fisiológica, como fosfatos, carbonatos, óxidos e cloretos, como também podem ser de origem não fisiológica, como areia, terra e pedras presentes. (SIMÕES *et al.*, 2017).

A amostra é submetida a uma elevada temperatura em mufla (uma espécie de estufa para altas temperaturas) até incinerar toda a matéria orgânica, ficando presente apenas os resíduos minerais na forma de cinza. Cálculo de % (m/m) de cinzas é realizado após incineração (SIMÕES *et al.*, 2017).

4.7 Análise cromatográfica

As técnicas cromatográficas se enquadram nos códigos oficiais, como um dos melhores procedimentos para escolha de análise de identificação de matrizes complexas como IFAN (insumo farmacêutico ativo de origem natural) em função da sua seletividade, especificidade que resultam na separação de constituintes presentes na amostra. Assim, partindo de análises cromatográficas, é possível se obter perfis químicos para os IFAN (SIMÕES *et al.*, 2017).

As técnicas mais utilizadas para a avaliação de dos perfis cromatográficos de IFAN é a cromatografia de gás (CG), a cromatografia a líquido de alta eficiência (CLAE) e a cromatografia de camada delgada (CCD), onde essa última é a mais utilizada nas avaliações (SIMÕES *et al.*, 2017).

A cromatografia a líquido de alta eficiência (CLAE) é a técnica de separação que se baseia na distribuição dos componentes de uma mistura entre duas fases imiscíveis, a fase móvel líquida e a fase estacionária sólida, contida em uma coluna cilíndrica. As separações são obtidas por troca iônica, adsorção, partição, exclusão por tamanho, ou interações estereoquímicas, o que depende do tipo e de qual fase estacionária é utilizada.

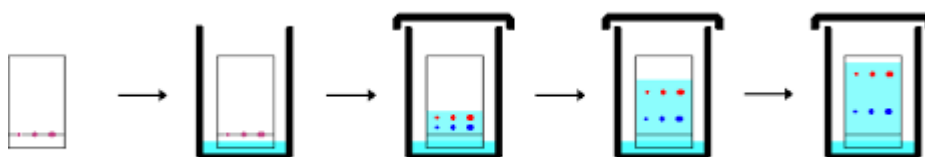
A CLAE apresenta maior vantagem do que a cromatografia a gás (CG) quando se trata de análises de combinações orgânicas. Preferencialmente a CLAE analisa amostras de substâncias não voláteis e termolábeis. A grande maioria das análises farmacêuticas se baseia no método de separação por partição, onde devem ocorrer em um tempo curto de análise. Diversos fatores químicos e físico-químicos afetam a separação cromatográfica, onde vai depender da natureza química das substâncias separadas, da composição e vazão da fase móvel e da composição e área superficial da fase estacionária (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Em virtude da particularidade da constituição química característica de cada insumo, é possível se comparar os perfis cromatográficos às impressões digitais do IFAN. Assim, essa técnica passa confiança dos dados obtidos, que são específicos para garantir a identidade, (como número, cor e intensidade das manchas, no caso da cromatografia em camada delgada) de cada insumo, que é único (SIMÕES *et al.*, 2017).

O processo cromatográfico por camada delgada é definido como, um procedimento físico-químico de separação de misturas, realizadas através da

distribuição dos componentes dessa mistura em duas fases, que estão em contato, a fase móvel e a fase estacionária. Durante a passagem da fase móvel pela fase estacionária, as substâncias se separam seletivamente entre essas fases, resultando em separações diferenciais, conforme apresentado na figura 2 (OLIVEIRA; SILVA, 2017).

Figura 2 - Evolução da mistura através da migração diferencial sobre uma camada delgada de adsorvente



Fonte: ZAVARIZI *et al.*, 2010.

Disponível em:

http://www.cempeqc.iq.unesp.br/Jose_Eduardo/Semin%C3%A1rios%202010/P12_GRUPO02_BAC_2010.pdf

O processo cromatográfico é uma técnica que pode ser utilizada na separação de substâncias, que pode ter fins qualitativos, para se descobrir a presença de substâncias características de insumos vegetais, com intuito de comparação, para avaliação da qualidade do insumo pesquisado.

4.8 Controle de qualidade microbiológico

As matérias primas de origem vegetal são mais vulneráveis pela contaminação microbiológica. Tal fato se deve à possível poluição da água, no momento da irrigação, solo, atmosfera, erros no procedimento de colheita, na manipulação desses insumos, no processo de secagem e na estocagem (BUGNO *et al.*, 2005).

O processo de preparação desses insumos vegetais, basicamente se concentra em plantio, colheita, secagem e estocagem, muitas vezes sem cuidados durante estas etapas (BUGNO *et al.*, 2005).

Para que haja o crescimento de microrganismos são necessárias condições que o favoreça, o que pode tornar-se, dependendo do insumo, mais ou menos susceptível a contaminação (PINTO *et al.*, 2003).

Entre os métodos de controle de qualidade microbiológicos, podemos citar a contagem do número total de microrganismos e pesquisa de microrganismos patogênicos, tendo, a depender do tipo de microrganismo, limites, conforme descrito

na Tabela 1 e os métodos e procedimentos para qualificar e quantificar esses patógenos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Tabela 1 - Limites microbianos para produtos não estéreis (insumos farmacêuticos vegetais)

Via de administração	Contagem total de bactérias aeróbias UFC/g ou ml	Contagem total de fungos UFC/g ou ml	Pesquisa de patógenos
Droga vegetal (rasurado ou triturado) que será submetida a pré-tratamento que reduz a carga microbiana	10^7	10^4	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g. Limite máximo de 10^3 bactéria gram negativa bile tolerante em 1g.
Droga vegetal (rasurado ou triturado) que não será submetida a pré-tratamento que reduz a carga microbiana	10^5	10^3	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g. Limite máximo de 10^3 bactéria gram negativa bile tolerante em 1g.
Extrato seco, extrato fluido e tintura	10^4	10^2	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g.

Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019

Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>

Uma metodologia que pode ser empregada com o intuito de identificar a presença de bolores e leveduras, microrganismos totais, *Salmonella* sp e *Shiguella* sp, é através da diluição de 1g de amostras em 9ml de solução salina e realizar diferentes diluições. Semear cada solução em duplicata em placas de Petri contendo Agar Batata Dextrose (BDA) para identificação de bolores e leveduras, Plate Count Agar (PCA) para contagem de microrganismos totais e Ágar *Salmonella Shiguella* (SS) para constatação da presença de *Salmonella* sp e *Shiguella* sp. As placas, antes da avaliação, precisam ser incubadas em estufa por 24/48 horas a 37°C (MEOTTI et al., 2021).

As avaliações descritas mostram a importância do controle de qualidade para que possa se oferecer à população insumos com finalidades terapêuticas de qualidade, visando a minimização de problemas que não são originais das plantas (contaminantes, adulterantes).

5 AVALIAÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS NA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Foram encontrados 16.900 artigos relacionados aos termos pesquisados (insumos vegetais, medicamentos fitoterápicos, controle de qualidade físico-químico, controle de qualidade microbiológico), sendo selecionados seis artigos que estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica.

Deste modo, após leitura aprofundada de cada um deles, foi realizado resumo dos objetivos, das análises realizadas e conclusões, conforme se descreve abaixo.

5.1 Avaliação comparativa da qualidade de extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) comercializados em farmácias de manipulação em Ribeirão Preto-SP.

No artigo Avaliação comparativa da qualidade de extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) comercializados em farmácias de manipulação em Ribeirão Preto – SP, os autores realizaram um trabalho no qual o objetivo foi comparar parâmetros de qualidade em extratos hidroalcoólicos (tinturas) e glicólicos de *Calendula officinalis*, adquiridos em farmácias de manipulação na cidade citada acima (BORELLA; CARVALHO, 2011).

Os extratos trabalhados foram adquiridos em farmácias de manipulação da cidade de Ribeirão Preto. Na aquisição, foi solicitado tintura de calêndula e extrato glicólico de calêndula. 10 amostras de cada tipo de extrato foram adquiridas. Os extratos utilizados como padrões foram preparados conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (BORELLA; CARVALHO, 2011).

Tanto as amostras, como os extratos padrão foram avaliados por testes de determinação da densidade relativa, determinação do pH, determinação do resíduo seco, determinação do teor de flavonoides e perfil cromatográfico, por cromatografia em camada delgada (BORELLA; CARVALHO, 2011).

Nos parâmetros testados foi observada inconstância dos resultados nos grupos de amostras (tinturas e extratos glicólicos). Foi observada maior variabilidade nos resultados dos testes no grupo dos extratos glicólicos em comparação ao grupo das tinturas.

Segundo Borella e Carvalho (2011) nenhum dos extratos testados possui o mínimo de flavonoides preconizado pela legislação vigente em uma preparação farmacêutica. Conforme as análises, somente 60,0% das tinturas e 90,0% dos extratos glicólicos apresentaram perfis cromatográficos coincidentes com os extratos padrões que foram utilizados no trabalho.

De acordo com os resultados apresentados, os autores ressaltam que esta realidade pode causar grandes problemas para medicamentos que utilizem em sua composição alguns desses extratos, alterando as ações terapêuticas esperadas. Desta forma, percebe-se a importância de se adequar todas as etapas envolvidas no ciclo de produção do medicamento fitoterápico, seguindo sempre as normas descritas na Farmacopeia Brasileira (BORELLA; CARVALHO, 2011).

5.2 Controle de qualidade das drogas vegetais *Matricaria recutita* L., *Peumus boldus* M. e *Pimpinella anisum* L., comercializadas nas farmácias de Maringá-PR

No artigo “Controle de qualidade das drogas vegetais *Matricaria recutita* L., *Peumus boldus* M. e *Pimpinella anisum* L., comercializadas nas farmácias de Maringá-PR”, os autores realizaram um trabalho no qual o objetivo era avaliar a qualidade do boldo, camomila e anis, comercializados como sachês, através da presença de possíveis alterações e/ou adulterações e composição dos óleos essenciais (SANTOS; MARTINS, 2019).

No trabalho foram analisadas nove amostras de drogas vegetais, onde três eram de *Matricaria recutita* L., três de *Peumus boldus* M. e três de *Pimpinella anisum* L.

Segundo Santos e Martins (2019), foram utilizadas três marcas diferentes, definidas como A, B e C, as quais foram adquiridas em farmácias de diferentes redes na cidade de Maringá-PR. As amostras apresentavam-se secas e embaladas em forma de sachês de primeiro uso. As embalagens continham identificação como data de fabricação, validade e lote. Após sua aquisição as amostras foram encaminhadas para laboratório de química e de farmacognosia. As análises foram realizadas conforme apresentadas na Farmacopeia Brasileira.

As amostras foram avaliadas por meio dos seguintes testes: análises de material estranho, umidade, cinzas totais, teor de óleo essencial e identificação por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) (SANTOS; MARTINS, 2019).

Diante os resultados obtidos pelos parâmetros testados, os autores enfatizam que foi possível observar que todas as amostras das drogas vegetais, sem exceção, obtiveram reprovação em pelo menos uma das análises realizadas. Desta forma foi demonstrando a falta de controle de qualidade e fiscalização mais rigoroso destes produtos vendidos livremente (SANTOS; MARTINS, 2019).

5.3 Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L. – Asteraceae)

No artigo “Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L. – Asteraceae)”, os autores realizaram um trabalho no qual o objetivo era avaliar a qualidade dos chás de camomila (*Matricaria recutita*), comercializadas na cidade de Umuarama-Paraná (FALKOWSKI *et al.*, 2009).

No trabalho foram realizadas análises de 19 diferentes amostras de camomila, obtidas em farmácias e supermercados na cidade de Umuarama - Pr.

Entre as 19 amostras trabalhadas, 12 estavam na forma pulverizada de sachês e as outras 7 na forma de capítulos florais íntegros.

Cada uma das amostras foram analisadas seguindo os padrões estabelecidos na Farmacopeia Brasileira, normas descritas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e também foi realizada comparação com amostra padrão que foi coletada no inverno de 2004, no Horto de Plantas Medicinais campus 2, da faculdade UNIPAR – Umuarama - PR e também comparada com exsicata de *Matricaria recutita* L. nº 2061, retiradas no Herbário Educacional da Universidade Paranaense (HEUP) (FALKOWSKI *et al.*, 2009).

As amostras foram submetidas aos seguintes testes: autenticidade do produto, características organolépticas, pureza, teor de umidade, cinzas totais, rotulagem e peso médio, em relação aos correspondentes dados indicados no rótulo da embalagem (FALKOWSKI *et al.*, 2009).

Os resultados apresentados mostraram que os produtos a base de camomila não se encontravam adequados para uso em todos os testes que foram realizados.

As amostras apresentaram elevados teores de material orgânico de origem estranha, a cor e odor não eram característicos.

Os parâmetros de avaliação dos rótulos apresentaram irregularidades para alguns itens que foram analisados.

Sendo assim, os autores sublinham que se torna necessária uma maior fiscalização da Vigilância Sanitária, em relação ao controle de qualidade e também da rotulagem, devido a irregularidade, a ausência da qualidade. É um fato extremamente preocupante, pois a camomila é utilizada para fins medicinais, pela população, e sua qualidade duvidosa pode trazer malefícios para quem faz seu uso (FALKOWSKI *et al.*, 2009).

5.4 Avaliação do perfil cromatográfico e do teor de flavonóides em amostras de *Baccharis trimera* (Less.) DC. Asteracea (carqueja) comercializadas em Ribeirão Preto, SP, Brasil

No artigo “Avaliação do perfil cromatográfico e do teor de flavonoides em amostras de *Baccharis trimera* (Less.) DC. Asteraceae (carqueja) comercializadas em Ribeirão Preto, SP, Brasil”, os autores realizaram um estudo com o objetivo de se estabelecer nas amostras de *B. trimera* obtidas no comércio de Ribeirão Preto o perfil cromatográfico e a quantificação de flavonoides das mesmas e também a sua composição flavonoídica (BORELLA; FONTOURA, 2002).

No total foram avaliadas oito amostras, adquiridas no comércio de Ribeirão Preto, em locais como, farmácias de manipulação, feiras e mercados. O material vegetal se apresentava em diversas formas, quatro constituídas pela parte aérea seca do vegetal, duas constituídas pela droga pulverizada, mantidas em sacos plásticos, uma constituída pela droga pulverizada, mas mantidas em sachês e por último uma constituída por droga pulverizadas acondicionada em cápsulas gelatinosas de 500mg. Todas as oito amostras obtidas citaram o nome oficial da espécie, Carqueja Amarga, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BORELLA; FONTOURA, 2002).

Foi utilizada na comparação do perfil cromatográfico e nas análises quantitativas uma droga vegetal padrão, obtida do cultivo de *B. trimera*.

Foi realizada a caracterização das amostras por cromatografia em camada delgada, usando para fins comparativos a droga vegetal padrão. Os extratos que foram analisados, foram obtidos de acordo com a técnica relatada pela World Health Organization (1992) (BORELLA; FONTOURA, 2002).

O doseamento de flavonoides das amostras avaliadas e da droga vegetal padrão foi estabelecido pelo método de espectrofotométrico, de acordo com a técnica relatada por Costa (1982) (BORELLA; FONTOURA, 2002).

Após todas as análises os resultados dos perfis cromatográficos foram bastante semelhantes entre todas as amostras e a droga vegetal padrão. O teor de flavonoides, levando em consideração as análises estatísticas, ficou explícito uma grande variabilidade dos teores dessa substância nas amostras avaliadas (BORELLA; FONTOURA, 2002).

Mesmo que não houvesse grandes diferenças qualitativas em relação à composição química das amostras analisadas, a grande maioria dessas amostras apresentaram diferenças no teor de flavonoides. Isso pode ter ocorrido por diversos fatores, em relação ao cultivo, fatores ambientais, local da coleta, idade da planta, preparo e manipulação da droga vegetal, ou seja, durante o processo pode ter ocorrido adulterações e falsificações (BORELLA; FONTOURA, 2002).

5.5 Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco

No artigo “Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco”, os autores realizaram um trabalho no qual o objetivo era avaliar a qualidade das folhas e tinturas de guaco (*Mikania glomerata* Spreng), comercializadas na cidade de Belo Horizonte, verificando se as amostras selecionadas se encontravam dentro do estabelecido, em relação às exigências da legislação específica (ALVARENGA *et al.*, 2009).

No trabalho foram avaliadas seis amostras de guaco, onde três amostras eram de folhas secas de guaco (amostras identificadas como A, B e C) e as outras três eram amostras de tinturas de guaco (amostras identificadas como D, E e F).

As amostras de folhas secas de guaco foram obtidas no Mercado Central e as amostras de tinturas de guaco em Farmácias de manipulação, ambas na cidade de Belo Horizonte.

Para avaliação e comparação das amostras empregou-se uma droga vegetal padrão e uma tintura padrão (ALVARENGA *et al.*, 2009).

As amostras foram avaliadas pelos seguintes testes: Caracterização organoléptica, determinação de material estranho, determinação de água, determinação de cinzas totais, determinação de pH, determinação de densidade, obtenção de perfis cromatográficos por CCD, quantificação da cumarina por CLAE-FR e obtenção de perfis cromatográficos por CLAE-FR (ALVARENGA *et al.*, 2009).

Diante das amostras analisadas foram obtidos um ou mais dos parâmetros avaliados fora dos valores recomendados pela Farmacopeia Brasileira.

Mesmo que a Farmacopeia Brasileira preconize a utilização de tintura de guaco a 20% p/v, observou-se concentrações diferentes para as tinturas de guaco comercializadas nas farmácias de manipulação de Belo Horizonte, o que pode levar a variações nos efeitos farmacológicos esperados.

As amostras de tinturas avaliadas mostraram uma incoerência entre a concentração da tintura e o teor de cumarina (ALVARENGA *et al.*, 2009).

Segundo Alvarenga *et al.* (2009), a falta de padronização observada no conteúdo dos laudos das tinturas pode ser reflexo da ausência de uma legislação clara e específica, que regule as informações contidas em um laudo.

Nos testes dos perfis cromatográficos por CCD e CLAE-FR e na análise quantitativa, a cumarina não foi detectada na amostra de droga vegetal C, podendo estar ausente ou em quantidade não detectável.

Considerando que a cumarina é o marcador químico do guaco, sua ausência pode dizer que a amostra C era constituída de matéria-prima de má qualidade ou até que não se referia ao guaco. A utilização da droga C não levaria ao efeito terapêutico desejado, onde a cumarina é a responsável, em partes, pela ação broncodilatadora (ALVARENGA *et al.*, 2009).

Os autores concluem que se comprovou a baixa qualidade das folhas e tinturas de guaco comercializadas. Torna-se necessária a realização do controle de qualidade das matérias-primas vegetais, com o objetivo da obtenção de medicamentos

fitoterápicos padronizados, eficientes e seguros, segundo todas as normas estabelecidas pela legislação brasileira (ALVARENGA *et al.*, 2009).

5.6 Qualidade e autenticidade de folhas de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus*) oriundas de fornecedores de São Paulo

No artigo “Qualidade e autenticidade de folhas de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus*) oriundas de fornecedores de São Paulo”, os autores realizaram um trabalho no qual o objetivo foi realizar análises físico-químicas de três amostras de folhas de chapéu-de-couro (*E. grandiflorus*) provenientes de fornecedores de São Paulo, buscando avaliar a qualidade e autenticidade destas amostras, considerando as normas, segundo a Farmacopeia Brasileira (DIAS *et al.*, 2013).

No trabalho foram selecionadas três amostras (A, B, C) de folhas submetidas à rasura de chapéu-de-couro. As amostras foram adquiridas de três fornecedores diferentes de matéria prima vegetal em São Paulo - SP, no período de tempo de março a abril no ano de 2011. A amostragem das drogas vegetais A, B e C foi efetuada por quarteamento como descrito na Farmacopeia Brasileira (DIAS *et al.*, 2013).

As amostras foram sujeitas aos seguintes testes: caracterização organoléptica, descrições macro e microscópica, determinação de material estranho, determinação de água, obtenção dos perfis cromatográficos por CCD (DIAS *et al.*, 2013).

Através da identificação, por análise microscópica, dos pontos translúcidos que correspondem aos ductos secretores, onde constituem a característica diagnóstica da espécie *E. grandiflorus*, se confirmou a autenticidade das três amostras avaliadas (DIAS *et al.*, 2013).

A única droga vegetal aprovada, de acordo com o que está estabelecido na Farmacopeia Brasileira foi amostra C, podendo ser empregada como matéria prima de produtos fitoterápicos.

As demais amostras apresentaram um ou mais parâmetros avaliados fora do estabelecido pela Farmacopeia, como por exemplo, cinzas totais sulfatadas (o que indica um elevado conteúdo de impurezas inorgânicas), teor de DAH.

Os autores ressaltam que os resultados mostraram a necessidade de se realizar o controle de qualidade das matérias primas vegetais, com o objetivo de obter

medicamentos fitoterápicos padronizados, eficientes e seguros, tendo como parâmetros as normas estabelecidas pela legislação brasileira (DIAS *et al.*, 2013).

Deste modo, conforme a Tabela 2, onde se sumariza as informações destacadas dos artigos selecionados, é nítida a percepção da baixa qualidade dos insumos vegetais disponíveis no mercado brasileiro.

Tabela 2 – Avaliação dos artigos selecionados tendo como tema o controle de qualidade de insumos vegetais e fitoterápicos

(Continua)

Nome do Artigo	Autores/Ano	Resultado	Status
Avaliação comparativa da qualidade de extratos de <i>Calendula officinalis</i> L. (Asteraceae) comercializados em farmácias de manipulação em Ribeirão Preto – SP	BORELLA, Júlio César; TEIXEIRA, Juliana Coelho Lopes (2011)	Nenhum dos extratos testados possui o mínimo de flavonoides preconizado pela legislação vigente em uma preparação farmacêutica. Conforme as análises somente 60,0% das tinturas e 90,0% dos extratos glicólicos apresentaram perfis cromatográficos coincidentes com os extratos padrões que foram utilizados no trabalho	PARCIALMENTE REPROVADO
Controle de qualidade das drogas vegetais <i>Matricaria recutita</i> L., <i>Peumus boldus</i> M. e <i>Pimpinella anisum</i> L., comercializadas nas farmácias de Maringá-PR	SANTOS, Rogério Aparecido dos; MARTINS, Karla Marega (2019)	Diante os resultados obtidos pelos parâmetros testados no trabalho é possível observar que todas as amostras das drogas vegetais sem exceção obtiveram reprovação em pelo menos uma das análises realizadas,	REPROVADO
Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (<i>Matricaria recutita</i> L. – Asteraceae)	BAPTISTA, Renata Fontenele Moraes; TAVEIRA, Clarice Cunha (2009)	Os resultados apresentados mostram que os chás de camomila não se encontravam adequados para uso em todos os testes que foram realizados, eles apresentaram elevados teores de matérias orgânicas de origem estranhas, o seu tornando a cor e odor não são característicos.	REPROVADO

Tabela 2 – Avaliação dos artigos selecionados tendo como tema o controle de qualidade de insumos vegetais e fitoterápicos

(Conclusão)			
Nome do Artigo	Autores/Ano	Resultado	Status
Avaliação do perfil cromatográfico e do teor de flavonóides em amostras de <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. Asteracea (carqueja) comercializadas em Ribeirão Preto, SP, Brasil	BORELLA, Júlio César; FONTOURA, Andrea (2002)	Mesmo que não houvesse grandes diferenças qualitativas em relação à composição química das amostras analisadas, a grande maioria dessas amostras apresentaram diferenças no teor de flavonoides. Isso pode ter ocorrido por diversos fatores, em relação ao cultivo, fatores ambientais, local da coleta, idade da planta, preparo e manipulação da droga vegetal, ou seja, durante o processo pode ter ocorrido adulterações e falsificações	PARCIALMENTE REPROVADO
Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco	ALVARENGA, Flavia C. R. et al. (2009)	Diante das amostras analisadas foram obtidos um ou mais dos parâmetros avaliados fora dos valores recomendados pela Farmacopeia Brasileira, comprovando -se a baixa qualidade das folhas e tinturas de guaco comercializadas	REPROVADO
Qualidade e autenticidade de folhas de chapéu-de-couro (<i>Echinodorus grandiflorus</i>) oriundas de fornecedores de São Paulo	DIAS, Ezequiel et al. (2013)	A única droga vegetal aprovada de acordo com o que é estabelecido na Farmacopeia Brasileira foi a amostra C, assim podendo ser empregada como matéria prima de produtos fitoterápicos. As demais amostras apresentaram um ou mais parâmetros avaliados fora do estabelecido pela Farmacopeia	PARCIALMENTE REPROVADO

Fonte: Autores

A baixa qualidade detectada pelos pesquisadores pode resultar em ações que vão desde a ineficácia do medicamento, até efeitos adversos mais severos, dependendo do medicamento em questão.

O alto índice de reprovação nos trabalhos também pode ser devido à diversos fatores, como por exemplo, produtores que não fornecem a seus compradores produtos que atendam as especificações exigidas pela Farmacopeia; a não fiscalização pelos órgãos competentes (VISAs estaduais e municipais e ANVISA); a falta da realização do controle de qualidade pelas farmácias de manipulação que são as responsáveis pela produção e comercialização desses medicamentos.

Desta forma, além dos prejuízos à saúde, esta situação também pode influenciar na má reputação dos medicamentos fitoterápicos entre a população.

Para se evitar uma taxa de reprovação elevada, quando se trata de insumo vegetal para produção de medicamentos, diversos fatores podem ser apontados na tentativa de solucionar, ou, ao menos, amenizar esta situação:

- A maior eficácia da fiscalização dos órgãos regulatórios e de vigilância sanitária. Se tais insumos estão disponíveis para compra e manipulação de medicamentos, mesmo não estando dentro das especificações mínimas exigidas para obtenção do efeito terapêutico do medicamento, é devido ao não acompanhamento de Vigilância Sanitária para garantir que estejam disponíveis apenas os insumos qualificados.

- Conscientização do fornecedor de insumos vegetais. Se o insumo não está dentro do especificado pela Farmacopeia, o fornecedor deveria ter a consciência de que tal insumo não está apto para ser utilizado para comercialização com os produtores de medicamentos.

- Maior controle de qualidade nas farmácias. Ao receber insumos que não estão aptos para utilização na produção de medicamentos, as farmácias deveriam se recusar a receber tais insumos, já que os mesmos não passam pelos testes exigidos pela Farmacopeia Brasileira, para assegurar o efeito terapêutico e visar menores efeitos adversos.

6 Conclusão

O presente trabalho apresentou as principais técnicas empregadas no controle de qualidade que podem ser realizados na bancada de farmácias de manipulação ou pela indústria farmacêutica, para assegurar a eficácia e segurança dos insumos vegetais,

Neste trabalho também foi apresentado artigos que retratam o controle de qualidade de insumos vegetais e fitoterápicos, que mostram alto índice de reprovação. Tendo como base as análises dos textos selecionados, observou-se a taxa de 50% de reprovação, 50% parcialmente reprovado e nenhum deles relata aprovação total das amostras avaliadas.

Isto é consequência de um falho controle fiscalizatório realizado por parte dos órgãos regulatórios e fornecedores, que ofertam insumos vegetais para produção de medicamentos, ou fitoterápicos, que não condizem com as especificações previstas na Farmacopeia Brasileira. Neste ciclo também entram os farmacêuticos, nas farmácias de manipulação, ou indústria, que não se prestam para realizar os procedimentos de análise destes insumos e detectar problemas na sua qualidade.

Referências

- ALVARENGA, Flavia *et al.* Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Belo Horizonte, v. 19, n.2, p. 442-448, 18 mar. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/3cSTT8fcPRhpwp4pY4ZTrnS/?format=pdf>. Acesso em: 15 nov. 2021.
- BAPTISTA, Renata Fontenele Moraes; TAVEIRA, Clarice Cunha. Avaliação da qualidade de amostras de *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa) comercializadas no Distrito Federal. **Cenarium Pharmacêutico**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 19-33, nov. 2011. Disponível em: http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium_04_18.pdf. Acesso em: 15 nov. 2021.
- BORELLA, Júlio César; CARVALHO, Daianne Maciely Arantes de. Avaliação comparativa da qualidade de extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) comercializados em farmácias de manipulação em Ribeirão Preto – SP. **Revista Brasileira de Farmácia**, [s.l.], v. 16, n. 11, p. 11-16, mar. 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/290168638_Avaliacao_comparativa_da_qualidade_de_extratos_de_Calendula_officinalis_L_Asteraceae_comercializados_em_farmacias_de_manipulacao_em_Ribeirao_Preto-SP. Acesso em: 15 nov. 2021.
- BORELLA, Júlio César; FONTOURA, Andrea. Avaliação do perfil cromatográfico e do teor de flavonóides em amostras de *Baccharis trimera* (Less.) DC. Asteraceae (carqueja) comercializadas em Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 2, p. 63-67, dez. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/pFfBtJwsFSDN9WQGsXhmGzB/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 02 nov. 2021.
- BORELLA, Júlio César; TEIXEIRA, Juliana Coelho Lopes. Avaliação comparativa de certificados de análises de empresas que comercializam tintura de *Calendula officinalis* L. (asteraceae). **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 14, n. 3, p. 26-35, set. 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/262803783_Avaliacao_comparativa_de_certificados_de_analises_de_empresas_que_comercializam_tintura_de_Calendula_officinalis_L_Asteraceae. Acesso em: 15 nov. 2021.
- BRASIL. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 5. Ed. Brasília: ANVISA, 2010b.
- BRASIL. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>. Acesso em: 08 nov. 2021.

BRASIL. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Conceitos e definições**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/farmacopeia/farmacopeia-1>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRUNING, Maria Cecília Ribeiro *et al.* A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Opinião: Ciência e saúde coletiva**, [s.l.], v. 10, n. 17, p. 26-85, out. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/z6RsN7j4bRKfM8Lq8tQNX4N/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 nov. 2021.

BUGNO, Adriana *et al.* Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 41, n. 4, p. 28-50, dez. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/Jq8bWsrZtrn6MCnVfnL3VNp/?format=pdf>. Acesso em: 27 out. 2021.

DIAS, Ezequiel *et al.* Qualidade e autenticidade de folhas de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus*) oriundas de fornecedores de São Paulo. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v. 15, n. 2, p. 250-256, nov. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/gbKG5ZpXbCcDP6V74FdkFQQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 27 out. 2021.

ESTEVES, Clara Oliveira *et al.* Medicamentos fitoterápicos: prevalência, vantagens e desvantagens de uso na prática clínica e perfil e avaliação dos usuários. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 99, n. 5, p. 463-472, out. 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/160705/166344>. Acesso em: 27 out. 2021.

FALKOWSKI, Janaína Sanchez *et al.* Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L. Asteraceae). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, [s.l.], v. 68, n. 1, p. 64-72, 2009. Disponível em: [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/revista-do-instituto-adolfo-lutz/68-\(2009\)-1/qualidade-e-autenticidade-de-amostras-de-cha-de-camomila-matricaria-re/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/revista-do-instituto-adolfo-lutz/68-(2009)-1/qualidade-e-autenticidade-de-amostras-de-cha-de-camomila-matricaria-re/). Acesso em: 27 out. 2021.

ISAAC, Vera Lucia Borges *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 29, n. 1, p. 81-96, jul. 2008. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/70617/2-s2.0-54349121836.pdf?sequence=1>. Acesso em: 02 nov. 2021.

MEOTTI, Fabiane Lucila *et al.* Avaliação físico-química e microbiológica de fitoterápicos utilizados em uma farmácia municipal de manipulação. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [s.l.], v. 10, n. 8, p. 2525-3409, jul. 2021. Disponível em: https://redib.org/Record/oai_articulo3334279-avalia%C3%A7%C3%A3o-f%C3%ADsico-qu%C3%ADmica-e-microbiol%C3%B3gica-de-fitoter%C3%A1picos-

utilizados-em-uma-farm%C3%A1cia-municipal-de-manipula%C3%A7%C3%A3o.
Acesso em: 02 nov. 2021.

MICHELIN, Daniele Carvalho *et al.* Controle de qualidade da raiz de *Operculina macrocarpa* (Linn) Urb., Convolvulaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 18-22, mar. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/LvnRJhfqM8xGF486ZZ3fntk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 30 out. 2021.

MOREIRA, Tatiana Souza *et al.* O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 435-440, nov. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/Jff79JxJ8RktS6ryT7WDXHj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 nov. 2021.

NEMITZ, Marina Cardoso *et al.* Evolução dos métodos quantitativos empregados para plantas medicinais ao longo das edições da farmacopeia brasileira. **Eletronic Journal Of Pharmacy**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 18-27, nov. 2016. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/31789/pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.

OLIVEIRA, Gisele *et al.* Cromatografia em papel: reflexão sobre uma atividade experimental para discussão do conceito de polaridade. **Química Nova na Escola**. São Paulo, v. 39, n. 2, p. 162-169, maio, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/317254165_Cromatografia_em_papel_reflexao_sobre_uma_atividade_experimental_para_discussao_do_conceito_de_polaridade. Acesso em: 30 out. 2021.

PINTO, Terezinha de Jesus Andreoli; KANEKO, Telma Mary; OHARA, Mitsuko. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

SANTOS, Marcelo Guerra; CARVALHO, Ana Cecília Bezerra. - **Plantas medicinais saberes tradicionais e o sistema de saúde**. Rio de Janeiro: EDUERJ, 2018. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/zfzg5/pdf/santos-9788575114858-06.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.

SANTOS, Rogério Aparecido Minini dos; MARTINS, Karla Marega. Controle de qualidade das drogas vegetais *Matricaria recutita* L., *Peumus boldus* M. e *Pimpinella anisum* L., comercializadas nas farmácias de Maringá-PR. **Journal Of Biology & Pharmacy And Agricultural Management**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 1983-4209, dez. 2019. Disponível em: <http://arquivo.revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/5132/3051>. Acesso em: 02 nov. 2021

SILVA, Lucca Pereira *et al.* Avaliação farmacognóstica e microbiológica da droga vegetal camomila (*Chamomilla recutita* L.) comercializada como alimento em Cascavel - Paraná. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 153-156, jun. 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbpm/a/Df58BJvLRCJJTch879MPj3n/?lang=pt>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SILVA, Thaysi da *et al.* **Análise do consumo de fitoterápicos no Brasil**, 2016. Disponível em: <https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/df0b5-thaysi-da-silva---analise-do-consumo-de-fitoterapicos-no-brasil.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira *et al.*. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.