

Análises de laudos de insumos vegetais comercializados para farmácias magistrais

Ravyni Stefani Gonçalves de Souza^a, Marcia Maria Barros dos Passos^a,
Danilo Ribeiro de Oliveira^a, Mariana Sato de S B Monteiro^{a*}

^aFaculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Histórico do Artigo:

Recebido em: 30/07/2023

Aceito em: 07/12/2023

Palavras-chave:

Controle de qualidade;
insumos vegetais;
farmácia de manipulação;
certificado de análise;
fitoterapia.

Keywords:

Quality control; natural
raw products;
compounding pharmacy;
certificates of analysis;
phytotherapy.

RESUMO

O uso de Insumos Farmacêuticos de Origem Vegetal (IFAV), no setor magistral, vem crescendo, pois os consumidores buscam maior variedade e qualidade nos medicamentos fitoterápicos. A fim de obter estas características nos medicamentos manipulados, é necessário avaliar as informações presentes nos certificados de análises dos fabricantes/fornecedores dos IFAVs, uma vez que, a falta de informação dificulta os ensaios de controle de qualidade realizado na farmácia magistral. Com o objetivo de propor melhorias nas informações fornecidas nos certificados de análises dos IFAVs, este trabalho realizou um estudo descritivo retrospectivo, com vinte certificados de análises dos IFAV mais adquiridas por uma farmácia de manipulação, localizada no município do Rio de Janeiro. Os certificados foram comparados com os requisitos de qualidade determinados pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 14/2013 e pela RDC n° 67/2007. Verificou-se uma grande variação das informações nos laudos, além da falta de padronização da nomenclatura botânica, ausência de uma descrição precisa das características organolépticas, líquidos extratores, métodos de identificação do ativo e solubilidade. Cerca de 70% dos certificados utilizaram como referência a metodologia do fabricante. Deste modo, é necessária uma padronização entre as normas requeridas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as utilizadas pelos fabricantes/fornecedores, pois, isso garante que a farmácia de manipulação realize, com reprodutibilidade, os testes de controle de qualidade dos IFAVs, contribuindo para a produção de um medicamento seguro.

Analysis of certificates of natural products materials used for compounding pharmacies

ABSTRACT

The use of natural products raw materials for compounding pharmacies has been growing as consumers are looking for a wide variety and quality of herbal products. To obtain these characteristics in the compounding medicines, it is necessary to evaluate the information present in the certificates of analysis of the manufacturers/suppliers of the natural products since the lack of information hinders the quality control tests conducted in the compounding pharmacy. To propose an improvement in the information provided in the certificates of analysis of natural products, this study conducted a retrospective descriptive study, using twenty certificates of analysis of natural products most acquired by a compounding pharmacy located in the city of Rio de Janeiro. The certificates compared with the quality requirements determined by the Resolution – RDC n° 14/2013 and RDC n° 67/2007. There was a great variation of the information in the reports, in addition to the lack of standardization of the botanical nomenclature, absence of a precise description of the organoleptic characteristics, extracting liquids, methods of identification of the active ingredient, and solubility. About 70% of the certificates used the manufacturer's methodology as a reference. Thus, it was evidenced that it is necessary a standardization between the standards required by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) and the manufacturers/suppliers, which are of great importance for the compounding pharmacy to perform, with reproducibility, quality control tests of the natural raw products, ensuring the quality and safety of the drug that will be produced.

1. Introdução

As Farmácias magistrais ou Farmácias de manipulação são estabelecimentos que desenvolvem formulações farmacêuticas, com base em uma prescrição de um profissional da saúde legalmente habilitado, onde é possível produzir medicamentos personalizados,

* Autor correspondente: marianasato@pharma.ufrj.br (Monteiro, M.S.S.B)

de forma individualizada, para atender as necessidades de cada paciente (1). Segundo dados da Associação Nacional de Farmácias Magistrais (ANFARMAG), houve um aumento de 11,8% no número de Farmácias Magistrais, no Brasil, nos últimos cinco anos, que representa uma valorização deste segmento (2). Isto deve-se a existência de equipamentos modernos, materiais mais adequados para acondicionamento dos medicamentos e maior disponibilidade de insumos ativos e excipientes (3).

Nos últimos anos, houve um crescimento considerável do uso de medicamentos fitoterápicos no Brasil. De acordo com o Ministério da Saúde (MS) cerca de 82% dos brasileiros utilizam a fitoterapia como alternativa de tratamento (4). Isso se deve a vários fatores, como: surgimento do conceito de “natural” das plantas medicinais, que para algumas pessoas significa produtos saudáveis, seguros e benéficos; o avanço ocorrido na área científica, que permitiu o desenvolvimento de fitoterápicos eficazes e seguros; pelo Brasil possuir a maior diversidade vegetal do mundo; pela maior valorização das tradições populares; e pela busca de terapias medicamentosas alternativas (5).

Os fitoterápicos são definidos como produtos oriundos de matéria-prima ativa vegetal, que não contenham substâncias isoladas, com finalidades profiláticas, curativas ou paliativas, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico. Podem ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal. Para o início da produção de um fitoterápico, deve haver a produção de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), que vem a ser a matéria-prima ativa vegetal, ou seja, droga ou derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico (6). Os IFAVs podem ser manipulados, nas farmácias magistrais, sob diferentes formas farmacêuticas. Além disso, uma mesma formulação pode conter mais de um tipo de IFAV, o que favorece a adesão do paciente no tratamento (7-8).

A garantia da qualidade dos medicamentos manipulados é importante para a saúde da população. Uma vez que, falhas na qualidade do medicamento geram insatisfação do paciente, ineficácia terapêutica e reações adversas, além de gerar grande impacto sanitário e econômico (9). Para garantir a qualidade do medicamento, a farmácia magistral precisa realizar testes de controle de qualidade, pois apenas desta forma é possível garantir a segurança do medicamento e evitar que algum desvio da qualidade venha a trazer malefícios aos pacientes (10).

Visando garantir o controle de qualidade de fabricação dos IFAV, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dispõe da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 14/2013, que estabelece as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos de Origem Vegetal, onde determina os requisitos mínimos de produção de IFAV, desde a sanitização, instalações, documentações necessárias, até embalagem e rotulagem (11). Além disso, existe a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 67/2007, que dispõem sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, que determina as diretrizes para o controle de qualidade das matérias-primas, o armazenamento, a manipulação, a conservação, o transporte, a rotulagem dos medicamentos, e a sua dispensação. Todas essas etapas devem possuir procedimentos registrados, utilizando processos eficientes e seguros, que garantam a qualidade e eficácia do medicamento manipulado, que é fundamental para a estabilidade e consolidação do setor (12-13).

Tais avaliações de controle de qualidade dos IFAVs devem ser realizadas pelos seus fabricantes, e essas avaliações devem ser subsidiadas por métodos descritos em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA (6). Os resultados das análises devem ser disponibilizados em forma de certificados de análises, que são expedidos para cada lote e enviados para os fornecedores, que podem ou não ser replicados pelos mesmos, e para que o fornecedor possa encaminhar tais certificados para a farmácia magistral junto com os produtos adquiridos.

Em seguida, a farmácia de manipulação pode atestar a veracidade das informações disponibilizadas pelo fabricante/fornecedor no certificado de análises (14). Os resultados das análises nos certificados são um indicativo da qualidade do insumo vegetal, e podem indicar se o IFAV está ou não apto a ser utilizado pela farmácia (15).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo avaliar as informações presentes nos laudos de análises de IFAV, por meio de uma análise documental comparativa, utilizando como base os critérios exigidos pelas resoluções Nº 14/2013 e Nº 67/2007, disponibilizados por uma Farmácia Magistral, localizada no município do Rio de Janeiro, e realizar uma avaliação crítica dos laudos, como proposta para aperfeiçoamento de laudos de IFAV no Brasil.

2. Metodologia

Este trabalho consiste em um estudo descritivo retrospectivo a partir do levantamento de laudos de análises dos fornecedores de IFAV sólidos, adquiridos por uma farmácia magistral, localizada no município do Rio de Janeiro. Para a coleta de dados utilizou-se uma listagem de todas as matérias-primas sólidas de origem vegetal adquiridas durante o período de janeiro de 2021 a fevereiro de 2022, pela respectiva farmácia magistral. Em seguida, foi realizado um levantamento do número de vezes que cada IFAV sólido foi adquirido nesse período, por meio de uma planilha no programa Microsoft Office Excel[®], e foi possível verificar as matérias-primas mais utilizadas no desenvolvimento das formulações. Foram incluídos na pesquisa os laudos de análise de IFAV que não continham nenhum aditivo que não fosse de origem vegetal, além dos excipientes usados para conferir estabilidade.

As variáveis de interesse contidas nos certificados de análises dos IFAVs foram analisadas de acordo com a RDC Nº 14/2013, que determina as informações mínimas quanto as especificações referentes a planta medicinal que os laudos devem conter: a nomenclatura botânica completa da planta utilizada; a descrição da parte da planta utilizada para fabricação do extrato; se as características organolépticas estavam descritas, sendo classificados em: Grupo 1 – Certificados “Incompletos”, onde apresentaram uma descrição simples da matéria-prima, como, aspecto e cor; Grupo 2 – Certificados “Razoáveis” que apresentaram duas descrições da matéria-prima, como aspecto, cor e odor; Grupo 3 – Os certificados classificados como “Completos” apresentaram descrições como aspecto, cor, odor e sabor; a informação do solvente utilizado para realização da extração dos metabólitos das plantas; as análises de identificação dos marcadores ativos e analíticos presentes nas plantas, e as técnicas utilizadas para identificação; a descrição ou proporção entre a quantidade de planta utilizada em relação a quantidade de extrato obtida após realização da extração dos compostos da planta nos laudos dos IFAVs; a frequência dos testes para a determinação dos microrganismos descritas nos laudos dos IFAVs, e comparada com a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed; os seguintes testes: teste de matéria estranha, teste de umidade e a técnica empregada nessa análise, teste de cinzas (totais, insolúveis em ácido e sulfatadas) e as técnicas utilizadas, teste de metais pesados, determinação de pesticidas e agrotóxicos, determinação de aflatoxinas e granulometria; referência farmacopeica: como eram citadas as referências para a realização destes ensaios, e foram classificados em três tipos de referências: “metodologia do fabricante”, “metodologia do fabricante, exceto nas análises microbiológicas, que segue a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed.”, e “metodologia do fabricante, exceto matéria estranha por microscopia, que segue a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed.”

Foram analisados também as variáveis de interesse relacionadas a descrição das características dos IFAVs que devem estar contidas nos certificados de análises, de acordo com a determinação da RDC Nº 67/2007: descrição dos aspectos, cor, odor e sabor,

bem como as características do aspecto dos pós, como: “pó”, “pó fino”, “grânulo”, “pó moído”, “pó micro granulado”, “pó seco”, “pó higroscópico e homogêneo”. Nas características de odor e sabor, foram observadas a frequência que essas descrições apareceram nos laudos dos IFAVs, e foram classificadas em “odor característico” e “sabor característico”, quando o laudo apresentava a descrição dessas propriedades como “característico”. Foram também classificadas em “odor específico” e “sabor específico” quando os certificados dos IFAVs apresentaram uma descrição mais detalhada, que possa a vir ter uma comparação com algum odor já conhecido, como por exemplo, “odor e/ou sabor típico de cereja”. Quando o laudo do IFAV não apresentava descrição sobre o odor e o sabor encontrados nos insumos vegetais, foi classificado como “não possui descrição do odor e/ou sabor”; Dados da realização dos ensaios de: solubilidade; pH; peso; teor alcoólico; ponto de fusão; e densidade, sendo classificados, como “densidade”, “densidade aparente”, “densidade aparente (sem compactação)”, densidade (com compactação)”, “densidade de bulk”.

Os resultados foram expressos em estatística descritiva (frequência), em porcentagem, no programa Microsoft Office Excel[®] e apresentados em gráficos e tabelas. O presente estudo não demandou aprovação em Conselho de Ética e Pesquisa, uma vez que, o nome da farmácia em questão está anônimo e resguardado.

3. Resultados e Discussão

O estudo incluiu 20 IFAVs mais utilizados por uma farmácia magistral, localizada no município do Rio de Janeiro. O Quadro 1 mostra as informações contidas nos laudos de análises dos IFAVs e os parâmetros de comparação entre os requisitos do controle de qualidade dos IFAVs, presentes na RDC N° 14/2013, com relação aos dados fornecidos nos laudos matérias-primas vegetais.

O Quadro 2 mostra as informações contidas nos laudos de análises dos IFAV e os parâmetros de comparação entre os requisitos do controle de qualidade dos IFAVs, presentes na RDC N° 67/2007, com relação aos dados fornecidos nos laudos matérias-primas vegetais.

Quadro 1 – Comparação dos certificados de análises dos Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAVs), levantadas em farmácia de manipulação em relação a RDC N° 14/2013

Nome e Nomenclatura Botânica	Parte da Planta	Caracterização	Líquidos, excipientes e veículos utilizados na extração	Análise dos ativos e/ou marcadores	Proporção planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato	Análise Microbiológica	Testes de Pureza e Integridade	Referência Farmacopeica
Vazguard™ <i>Citrus bergamia</i> Risso	Suco da fruta	Pó marrom-amarelado, odor característico	X	Teor de flavanonas totais	x	Microrganismos aeróbios; bolores e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; bactérias gram-negativas bile tolerantes; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Água; cinzas totais; arsênio; chumbo; cádmio; mercúrio; pesticidas; aflatoxinas;	Metodologia do fabricante e Farmacopeia Brasileira 6ª Ed.

Nome e Nomenclatura Botânica	Parte da Planta	Caracterização	Líquidos, excipientes e veículos utilizados na extração	Análise dos ativos e/ou marcadores	Proporção planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato	Análise Microbiológica	Testes de Pureza e Integridade	Referência Farmacopeica
Slendesta® Extrato de batata*	X	Pó <i>off-white</i> a marrom escuro	Celulose microcristalina	Teor – (CLAE): inibidor de proteinase II (PI2)	x	Bactérias aeróbias; fungos; bactérias gram-negativas bile tolerantes; <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Listeria monocytogene</i> ; coliformes fecais	Perda por dessecação; arsênio; chumbo; cádmio; mercúrio;	Metodologia do fabricante e Farmacopeia Brasileira 6ª Ed.
Assafre® <i>Crocus sativus</i> L.	Flor seca (100% natural)	Pó marrom; odor e sabor: característico	Água e álcool	Ensaio (CLAE): safranal	Proporção da extração: aproximadamente 10:1	Bactérias totais; <i>Salmonella</i> ; fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Análise granulométrica; perda por secagem; arsênio; cádmio; mercúrio; metais pesados	Metodologia do fabricante
Curiet™ <i>Curcuma longa</i> L.	Rizoma	Grânulos, amarelo a marrom	x	Teor (CLAE): curcuminoides	x	Bactérias totais; fungos e leveduras; coliformes; <i>Salmonella</i> ; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Bacillus cereus</i> ; <i>Enterobactérias</i>	Umidade; cinzas totais; chumbo; arsênio; cádmio; mercúrio.	Metodologia do fabricante
Zembrin® <i>Sceletium tortuosum</i> (L.) N.E.Br	Partes aéreas	Pó moído, marrom claro a marrom; aroma e sabor: característicos	Maltodextrina e dióxido de silício	Alcaloides: mesembrenon; mesembrenol; mesembrine; mesembranol	Razão planta: extrato= 1-3:1	Aeróbios mesófilos; bolores e leveduras; <i>Salmonella</i> ; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Tamanho da partícula; umidade; totais metais pesados; arsênio; chumbo; cádmio; mercúrio; pesticidas.	Metodologia do fabricante e Farmacopeia Brasileira 6ª Ed.
Serenzo® <i>Citrus sinensis</i> L. Osbeck	Fruto	Pó microgranulado, branco a amarelo; odor e sabor característicos	x	Limoneno	x	Bactérias; Bolores e Leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Salmonella</i>	Matéria seca; arsênio; cádmio; chumbo; mercúrio; resíduos de pesticidas.	Metodologia do fabricante
Ashwagandha <i>Withania somnifera</i> Dunal.	Raiz	Pó marrom com odor característico; sabor: amargo	x	Alcaloides; total de <i>withanolide</i>	x	Bactérias; fungos e leveduras; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Pseudomona aeruginosa</i> ; total de bactérias entéricas	Perda por dessecação; cinzas totais; arsênio; chumbo; cádmio; mercúrio;	Metodologia do fabricante e Farmacopeia Brasileira 6ª Ed.

Nome e Nomenclatura Botânica	Parte da Planta	Caracterização	Líquidos, excipientes e veículos utilizados na extração	Análise dos ativos e/ou marcadores	Proporção planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato	Análise Microbiológica	Testes de Pureza e Integridade	Referência Farmacopeica
Ansiless® <i>Scutellaria lateriflora</i> L.	Raiz	Pó fino, amarelo amarronzado, odor e sabor característico	Água / etanol	Teor (CLAE): escutelarina	x	Bactérias; fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Perda por dessecação; conteúdo de cinzas; metais pesados total; arsênio; chumbo; mercúrio; granulometria	Metodologia do fabricante
Magnólia <i>Magnolia officinalis</i> L.	Casca	Pó fino marrom amarelado com odor característico	x	Teor de honokinol	x	Bactérias totais; fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i>	Perda por secagem; cinzas totais; tamanho da partícula; cádmio; arsênio; chumbo; mercúrio; Pesticidas residuais	Metodologia do fabricante
GreenSelect™ <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze	Folha	Pó marrom	x	Teor (CLAE) catequinas (-) epigalocatequinas -3-O-galato)	x	Contagem de bactérias; fungos e leveduras; bactérias-gram-negativas bile-tolerantes; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Pseudomona aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Cinzas sulfatadas; umidade; arsênio; chumbo; cádmio; mercúrio; impurezas (CLAE); pesticidas; aflatoxinas; cinzas insolúveis em ácido; matéria estranha microscópica.	Metodologia do fabricante e Farmacopeia Brasileira 6° Ed.
BeanBlock® <i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Semente	Pó amarelado a rosado	x	Inibidor de alfa amilase; alfa amilase; atividade hemaglutinante	x	Contagem de bactérias; Fungos e leveduras; bactérias gram-negativas; coliformes fecais; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Pseudomona aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Umidade; cinzas totais; arsênio; chumbo; cádmio; mercúrio; aflatoxinas; cinzas insolúveis em ácido; matéria estranha microscópica	Metodologia do fabricante e Farmacopeia Brasileira 6° Ed.

Nome e Nomenclatura Botânica	Parte da Planta	Caracterização	Líquidos, excipientes e veículos utilizados na extração	Análise dos ativos e/ou marcadores	Proporção planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato	Análise Microbiológica	Testes de Pureza e Integridade	Referência Farmacopeica
Gymnema <i>Gymnema sylvestre</i> R. Br.	Folha	Pó esverdeado com odor característico	x	Teor (Contagem ácido gímmemico)	x	Contagem de placas; fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Pseudomona aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Enterobacteriaceae</i>	Umidade; granulometria; chumbo; cádmio; arsênio; mercúrio	Metodologia do fabricante
Maracujá <i>Passiflora incarnata</i> L.	Caule e folha	Pó fino marrom; odor e sabor característicos	Etanol / água	Teor (UV): flavonoides	x	Contagem de placas; total de fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus</i>	Granulometria; perda por dessecação; conteúdo de cinzas; total de metais pesados; arsênio; chumbo; cádmio; mercúrio	Metodologia do fabricante
Glisodin® Extrato de melão*	X	Pó seco, branco a bege; odor característico	x	Ensaio (atividade SOD)	x	Contagem de bactérias; Fungos e leveduras; <i>Enterobactérias</i> / outras bactérias gram negativas; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Tamanho da; arsênio; pesticidas partícula; perda por secagem; cinzas; metais pesados: chumbo; cádmio; mercúrio.	Metodologia do fabricante
Capsici <i>Capsicum annum</i> L.	Fruto	Pardo a pardo claro amarelado; odor e sabor característicos	Água	Capsinóides totais (capsiate)	Droga Vegetal: derivado vegetal 80-100:1	Bactérias aeróbios; fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Pseudomona aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ;	Cinzas totais; cinzas insolúveis em ácido; cinzas sulfatadas; umidade; granulometria; arsênio; cádmio; chumbo	Metodologia do fabricante
Morosil® <i>Citrus aurantium Dulcis</i>	Fruto variedade moro	Pó; vermelho púrpura; odor típico laranja; sabor ácido	x	Ácido ascórbico; ácidos hidroxicinâmicos; flavononas; antocianinas (como C3G)	x	Contagem bactérias; Bolores e Leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Pseudomona aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Enterobactérias</i>	Arsênio; cádmio; chumbo; resíduos de pesticidas; tamanho das partículas; água; cinzas;	Metodologia do fabricante
Pinus <i>Pinus pinaster</i> Ait.	Casca	Pó fino, marrom avermelhado, com odor característico	x	Teor (UV): proantocianidinas	x	Contagem de bactérias; total de Fungos e Leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Perda por dessecação; metais pesados; cinzas; arsênio; chumbo; granulometria	Metodologia do fabricante

Nome e Nomenclatura Botânica	Parte da Planta	Caracterização	Líquidos, excipientes e veículos utilizados na extração	Análise dos ativos e/ou marcadores	Proporção planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato	Análise Microbiológica	Testes de Pureza e Integridade	Referência Farmacopeica
<i>Tribulus terrestris</i> L.	Fruto	Pó fino; marrom; odor e sabor característicos	Etanol e água	Doseamento saponinas	x	Contagem de microrganismo; fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Chumbo; tamanho da partícula; metais pesados; resíduo de pesticida; perda por secagem	Metodologia do fabricante
<i>Rhodiola rosea</i> L.	Raiz	Pó marrom escuro, odor e sabor característico	Etanol	Teor (CLAE): salidroside	x	Contagem de bactérias; Fungos e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Perda por dessecação; cinzas totais; metais pesados;	Metodologia do fabricante
Red Clover™ <i>Trifolium pratense</i> L.	x	Pó fino; marrom; odor característico; sabor amargo	Etanol e água	Isoflavonas	x	Contagem total; bolores e leveduras; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	Tamanho da partícula; perda por secagem; metais pesados; arsênio; chumbo	Metodologia do fabricante

Legenda: CLAE: Cromatografia Líquida de alta eficiência; UV: ultravioleta; SOD: Superóxido Dismutase; ®: Marca registrada no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI); ™: Trade Mark (marca comercial), sendo mais utilizado para marcas registradas nos Estados Unidos; *: Matérias primas dos certificados de controle de qualidade emitido pelo fornecedor que não possuem o nome da espécie vegetal utilizada.

Fonte: Certificados de análises das matérias primas vegetais (2021).

Quadro 2 – Comparação dos certificados de análises dos IFAVs em relação a RDC Nº 67/2007

Nomes dos IFAVs	Características Organolépticas	Solubilidade	pH	Peso	Densidade
Vazguard™	Pó marrom-amarelado com odor característico	X	X	X	Densidade aparente: 0,67 g/ml
Slendesta®	Pó <i>off-white</i> a marrom escuro	Insolúvel em água; insolúvel em etanol	X	X	Densidade aparente (densímetro): 0,53 g/ml
Assafre®	Pó marrom; sabor e odor característicos	Solúvel em água e levemente solúvel em etanol	pH%: 4 - 7% - R: 5,0%	X	0,43 g/ml
Curiet™	Grânulos, amarelo e marrom	X	X	X	Com compactação: 0,71 g/ml; sem compactação: 0,66 g/ml
Zembrin®	Pó moído; marrom claro; aroma e sabor característicos	Facilmente solúvel a pouco solúvel em água	X	X	Densidade aparente: 0,50 g/ml

Nomes dos IFAVs	Características Organolépticas	Solubilidade	pH	Peso	Densidade
Serenzo®	Pó micro granulado; branco; odor e sabor característicos	X	X	X	Densidade aparente: 0,355 g/ml; Densidade compactada: 0,447 g/ml
Ashwagandha	Pó marrom, com odor característico; sabor amargo	Solubilidade em água: 84,6%; Solubilidade em álcool: 87,56%	4 – 7 (Solução 1%) - R: 4,80	X	Densidade aparente (sem compactação): 0,40 g/ml
Ansiless®	Pó fino, amarelo amarronzado, com odor característico	X	X	X	Densidade aparente (sem compactação): 0,57 g/ml
Magnólia	Pó fino marrom amarelado com odor característico	Solúvel em álcool e soluções aquosas alcalinas	X	X	0,53 mL
GreenSelect™	Pó marrom	X	X	X	Densidade aparente (sem compactação): 0,57 g/ml
BeanBlock®	Pó amarelado a rosado	X	X	X	Densidade aparente (sem compactação): 0,50 ml
Gymnema	Pó esverdeada com odor característico	(Em água): 82,55%	4,5 - 7,5 (Água): 5,07	X	Sem compactação: 0,30-0,4 g/ml; Com compactação: 0,4-0,6 g/ml
Maracujá	Pó fino marrom; odor e sabor: característicos	X	X	X	Sem compactação: 0,56 g/ml; Com compactação: 0,72 g/ml
Glisodin®	Pó seco, branco a bege; odor de melão	X	X	X	Densidade bulk: 0,38 g/l; Densidade aproveitada: 0,52 g/ml
Capsici	Pó higroscópico e homogêneo; pardo a pardo claro amarelado; sabor e odor característicos	Ligeiramente solúvel em água e etanol	3,50 - 5,50 - R: 5,10	X	Densidade aparente: 0,634 g/ml
Morosil®	Pó; vermelho púrpura; odor típico de laranja; sabor ácido	Solubilidade em água: moderadamente solúvel	2,10 a 3,20 - R: 2,82	X	Densidade aparente: 0,574 g/ml
Pinus	Pó fino, marrom avermelhado, com odor característico	X	3 – 6 (Solução 11%) - R: 4,61	X	Densidade aparente: 0,41 g/ml
Tribulus	Pó fino; marrom; odor e sabor característicos	Solúvel em água.	X	X	Densidade aparente: 0,50 g/ml
Rhodiola	Pó marrom escuro, com odor e sabor característicos	X	X	X	Densidade aparente (sem compactação): 0,59 g/ml
Red Clover™	Pó fino; marrom; odor característico; sabor amargo	X	X	0,250 kg	Densidade aparente: 0,562 g/ml

Fonte: Certificados de análises das matérias primas vegetais (2021).

3.1. Análises dos Laudos segundo RDC N° 14/2013

Um dos critérios preconizados pela RDC n° 14/2013 para a avaliação dos IFAVs é a descrição da nomenclatura Botânica completa da planta. A importância da presença da nomenclatura botânica nos laudos, deve-se ao fato que os IFAVs podem ser constituídos por um ou mais componentes com ação terapêutica (16). As matérias-primas oriundas de plantas devem ser identificadas por um taxonomista capaz de certificar a autenticidade botânica da espécie utilizada (17). O ideal é que a planta utilizada para a produção o IFAV passe por uma análise macroscópica e microscópica, e seja comparada com a planta autêntica ou descrições botânicas das plantas autênticas, referindo-se aos constituintes fitoterápicos pelos seus nomes latinos binomiais de gênero e espécie (18). A falta da nomenclatura completa da planta pode levar tanto ao fabricante e/ou fornecedor a realizar a identificação errônea, que pode trazer consequências para os consumidores, pois muitas plantas podem apresentar características morfológicas similares, muitas vezes sendo a sua identificação microscópica difícil (19-20).

Dessa forma, a omissão da nomenclatura botânica completa pode impactar na segurança dos produtos fitoterápicos. Pois, pode gerar questionamentos sobre a pureza das substâncias, e se há substituição e misturas não explicitadas de outras plantas morfológicamente semelhantes (16). Uma das razões da ocorrência destes erros é que uma mesma planta pode ser conhecida por vários nomes, como o nome em latim, nome popular, nome usado em uma determinada região, e nome comercial. Além disso, alguns medicamentos podem utilizar diferentes plantas, de diferentes espécies, com propriedades diferentes e possuir nome semelhante. Todas estas variações podem gerar uma confusão nas descrições botânicas, dificultando a identificação (20).

A RDC n° 14/2013 também preconiza a avaliação da parte da planta que está sendo extraída o composto ativo, de onde vão ser fabricados os medicamentos fitoterápicos. Sabe-se que os ativos e a quantidade desses ativos, podem variar dependendo da parte da planta utilizada, e influência na composição e qualidade desses constituintes (18). A indústria emprega muitos termos ao se referir as partes das plantas como: ervas, ramos, topo de floração da planta, partes aéreas, folhas, raízes, rizomas e tantos outros. Sendo indispensável a informação precisa sobre a parte da planta utilizada, com a definição botânica específica, para possibilitar a identificação dos perfis fitoquímicos, conforme as proporções das diferentes partes da planta utilizada para fabricação do IFAV (17).

A identificação dos compostos da parte da planta utilizada é importante, já que os insumos derivados de plantas podem ser adulterados, ou seja, podem ser utilizadas outras partes da planta, que não possuem a mesma composição fitoquímica. Além disso, quando a planta passa pelo processo de extração, provoca um “esgotamento” da planta, e os fabricantes podem utilizar a massa que resta do vegetal esgotado para aumentar o peso de um lote de matérias primas vegetais (18). Isso pode ser um problema, sendo necessário a confirmação da parte da planta que foi utilizada pelo fabricante.

A avaliação das características organolépticas é outra avaliação preconizada pela RDC n° 14/2013. É uma análise simples e importante, pois trata-se de uma avaliação inicial para determinar a identidade, a pureza e a qualidade do insumo de origem vegetal recebido. Esta análise dispensa equipamentos e podem ser identificados erros, como etiquetagem, aspecto do pó, higroscopicidade do insumo, cor e aroma que podem ser diferentes da descrita no laudo de análises (21). A obtenção das matérias-primas com características organolépticas aceitáveis inicia-se desde a colheita da planta, passando pelo seu processamento, até seu transporte em temperatura e condições adequadas. Para isto é necessário um conhecimento sobre a espécie vegetal utilizada (20).

A Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. recomenda que o material vegetal seja analisado com a matéria-prima de referência ou derivada da amostra de referência, e que esteja identificada.

A matéria-prima que não estiver de acordo for com os aspectos exigidos, deve ser informada ao fabricante, e o insumo vegetal devolvido por não apresentar os requisitos mínimos especificados nas monografias (22). Já o exame sensorial proposto pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. para drogas vegetais recomenda a utilização dos sentidos humanos como instrumento de análise. A importância da realização desta análise é fundamental, pois permite avaliar as características de qualidade mínimas de um insumo vegetal, e são análises simples, de baixo custo e rápidas (23).

As análises organolépticas realizadas em IFAVs sólidos são: Aspecto, onde observa-se as características macroscópicas da matéria-prima, como: presença de características amorfas, ou cristalinas, presença de instabilidade, separação de fases, se o material é homogêneo ou heterogêneo, e se é granulado ou pó (24); Cor, onde a cor da matéria-prima recebida deve ser comparada com o material de referência; Odor, onde determina-se a intensidade do odor é necessário classificar segundo as características: nenhum, fraco, forte ou característico da planta. Em seguida, medir o aroma em relação à sensação causada pelo odor: aromático, frutado, amadeirado, mofado ou rançoso. Se possível, é interessante realizar comparação do odor com alguma substância definida; Sabor, onde a análise deste quesito é realizada apenas quando é exigido na monografia, se necessário (22).

A RDC nº 14/2013 também recomenda a descrição dos líquidos extratores, excipientes e veículos utilizados na extração dos IFAVs nos seus laudos de análises. Já que para o preparo de extratos vegetais, a etapa de extração é a mais importante, pois a droga vegetal é dessecada, triturada e processada para formação de um extrato, que contenha uma substância, que possui efeito terapêutico conhecido, e descartado os componentes que não são de interesse (25). Na obtenção do extrato, deve-se pensar em características do solvente, pois ele deve ser capaz de solubilizar e carrear os principais metabólitos secundários de modo seletivo, possuir baixa toxicidade, não ser inflamável, auxiliar na absorção fisiológica rápida do extrato, ação conservante, já que os insumos vegetais possuem alta incidência de contaminação microbiológica, que seja capaz de extrair o composto de interesse presentes na droga vegetal, sem contaminação, além de ser economicamente viável (26).

A solução extrativa é obtida a partir da dissolução parcial da droga vegetal, planta fresca ou seca, por um solvente seletivo. Essa dissolução pode ser realizada por diversos solventes como, água, etanol ou uma mistura entre eles, ou por solventes orgânicos, como diclorometano, metanol, entre outros. Contudo, o solvente deverá ser informado no laudo de análises fornecido pelo fabricante, assim como o processo extrativo utilizado, pois tanto a escolha equivocada do solvente seletivo, para a extração dos componentes da droga vegetal, quanto a interferência no processo de extração, pode resultar na alteração dos produtos esperados da extração e influenciar na sua ação terapêutica (25-27).

Outra análise preconizada pela resolução é a avaliação qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores. A confirmação da presença dos principais compostos dos extratos vegetais é a parte essencial do controle de qualidade, pois somente com esta análise pode-se confirmar a presença do composto com atividade farmacológica presente no IFAV. Os extratos vegetais apresentam uma complexidade química de metabólitos, e essas análises são baseadas em marcadores químicos característicos de cada espécie, sendo possível realizar a detecção dos seus ativos e/ ou seus componentes. Para a análise destes metabólitos são usadas análises qualitativas, como testes químicos e fitoquímicos, que tem como propósito indicar os principais grupos de metabólitos secundários. Também são realizadas técnicas para a triagem fitoquímica que abrange desde a identificação botânica, a extração e a purificação, possibilitando assim determinar os constituintes ativos (28). Já as avaliações quantitativas utilizam técnicas cromatográficas, que visam o isolamento e doseamento do princípio ativo e seus metabólitos (29).

Durante a análise dos laudos verificou-se que não há muitas informações de órgãos oficiais sobre matérias-primas vegetais importadas, portanto, os fabricantes/fornecedores podem adotar seus próprios critérios de qualidade e métodos para confirmar sua atividade farmacêutica. Contudo, muitos fornecedores não esclareceram como são realizados os ensaios. Diante disso, a padronização da matéria-prima vegetal é uma forma de assegurar as características dos derivados vegetais, garantindo que estes são provenientes de um processo seguro e eficiente (29).

A avaliação da proporção quantitativa entre a planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato é fundamental para conhecer a relação entre a droga vegetal utilizada e o extrato obtido durante o processo de extração. Geralmente, a planta utilizada passa pelo processo de extração e de filtração, o que resulta em um extrato líquido. Para este extrato líquido se transformar em extrato seco é necessário a realização de processo de evaporação do solvente. Logo, é obtida uma quantidade de pó, que deve ter proporções, de acordo, com o que foi extraído, por exemplo, utilizam-se dois quilos de droga vegetal para fornecer um quilo de extrato seco, portanto a relação droga extrato é de 2:1, e este extrato possui a concentração em 50 % do princípio ativo (30).

Os extratos secos para serem utilizados na produção de medicamentos, na farmácia magistral, devem ser padronizados. A padronização dos extratos visa garantir que seus princípios ativos ou compostos majoritários obtidos da extração tenham uniformidade em relação ao seu conteúdo. Ao utilizar um derivado vegetal pode haver variações da concentração destes componentes importantes, o que pode tornar a concentração do marcador com atividade farmacológica variável, e assim causar alterações na eficácia (17). Para saber se a concentração de ativos no insumo vegetal está de acordo com a monografia de referência é necessário a realização de ensaios, para comprovar a identificação e quantificação destes ativos, assim como apresentar o teor desses marcadores no laudo (25). Nos laudos avaliados, a maior parcela destes não relatou a proporção quantitativa de planta medicinal fresca ou de droga vegetal, assim como o extrato utilizado. Isso indica que não houve preocupação por parte dos fabricantes/fornecedores em confirmar a concentração dos insumos vegetais, para certificação da qualidade. Também não foi descrito qual técnica de extração utilizada, dificultando a reprodutibilidade da análise.

A análise microbiológica também deve ser avaliada, de acordo com a RDC nº 14/2013, pois os insumos de origem vegetal normalmente apresentam maiores quantidades de microrganismos, tanto saprófitos e patógenos, quanto fungos e bactérias. Estes podem vir a ser provenientes do ar, do solo, da água, da microflora natural de cada espécie, da não sanitização eficiente, das condições de manejo e de processamento das drogas vegetais, assim como da manipulação inadequada desses (31). As contaminações ambientais podem ser prevenidas através da utilização de cultivo com sistema controlado por parte dos produtores, como por exemplo com controle de temperatura, pressão e luminosidade, ajuste do pH do solo e água e controle de pragas e manuseio das plantas com o uso de equipamentos de proteção individuais (EPIs) pelos funcionários e armazenadas em lugares livre de contaminação (32-33). Caso não sejam tomadas medidas de controle microbiológico desde o cultivo até o produto, esta contaminação não identificada pode encontrar condições favoráveis para seu crescimento, formar toxinas, e com isto causar a perda de grandes quantidades de matéria-prima de origem vegetal, assim como comprometer o efeito terapêutico e expor o paciente a doenças (32).

Os testes de contagem total de microrganismo aeróbios e de bolores e leveduras são importantes para fornecer informações sobre as condições de preparo da matéria-prima, manuseio e armazenamento, pois qualquer aumento abrupto da quantidade de microrganismos aeróbios e fungos indica uma diminuição de sua qualidade (33). Dessa forma, 100% dos fornecedores realizaram essa análise. As bactérias gram-negativas bile tolerantes

são microrganismos que são achados em solo, água e materiais orgânicos. São produtores de CO₂ e lactato, e quando incubados em temperatura próxima ao do organismo humano, cerca de 36 °C, são responsáveis por infecções do trato urinário, infecções em ferimentos, pneumonia e septicemia (34). Alguns fornecedores avaliaram a contaminação por bactérias gram-negativas nos IFAVs.

Alguns fornecedores avaliaram a contaminação pela bactéria *Escherichia coli*, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. e determinaram a ausência desta bactéria. A *Escherichia coli* é encontrada no intestino de seres humanos e pode causar infecções graves, como meningite e gastroenterite (35). A avaliação da bactéria *Salmonella* é uma análise recomendada pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., e determina que não pode haver presença de *Salmonella* em extratos secos. Essa análise foi realizada em todos os IFAVs, justamente por se tratar de uma doença endêmica em países em desenvolvimento, sendo os principais causadores de gastroenterites graves e infecções sistêmicas (36).

A análise do *Staphylococcus aureus* foi citada na maioria dos laudos dos IFAVs, mesmo ele não sendo preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., apesar de essas bactérias produzirem enterotoxinas, elas foram consideradas sem risco para a saúde do homem, desde que se encontre em baixa quantidade na matéria prima (37). A *Pseudomonas aeruginosa* pode ser facilmente encontrada em ambientes diversos, como no solo, a água, nas plantas e em animais, assim como na microbiota nasal do encarregado do plantio, sendo este microrganismo ainda, um formador de biofilmes em acessos venosos em hospitais. São bactérias oportunistas e já possuem resistência a antimicrobianos. Mesmo sendo uma bactéria preocupante, essa avaliação foi realizada em apenas alguns IFAVs, portanto, indicando a não prioridade dos fornecedores em avaliar essa bactéria em matérias primas (38).

Outros microrganismos patogênicos avaliados pelos fabricantes/fornecedores foram: *Listeria monocytogenes*; coliformes fecais; *Bacillus cereus*; *Enterobactérias*; avaliação total de bactérias entéricas. Essas análises foram apresentadas em alguns IFAVs, e isso mostrou que estes fabricantes/fornecedores possuíam uma preocupação nas análises em relação a presença de outros microrganismos, contribuindo para a garantia da segurança e qualidade dos IFAVs.

A RDC nº 14/2013 recomenda a realização de testes de pureza e integridade nos IFAV, como: a determinação de matérias estranhas, determinação de umidade, determinação de cinzas (totais, sulfatadas e insolúveis em ácidos), determinação de metais pesados, determinação de agrotóxicos, pesticidas e determinação de aflatoxinas.

Os agrotóxicos que devem ser pesquisados em cada fitoterápico são definidos pela RDC nº 105/2016, a qual apresenta uma lista de resíduos (39). Tais análises devem ser apresentadas à ANVISA, por meio de relatórios. São permitidos o uso de agrotóxicos em plantas medicinais somente aqueles que tenham sido registrados para a cultura específica, onde os Limites Máximos do Resíduo (LMR) são estabelecidos no momento do registro. Neste contexto, a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. descreve os limites estabelecidos nas monografias dos agrotóxicos aprovados (22).

Matérias estranhas são materiais que não estejam dentro da descrição da monografia da droga vegetal analisada, ou seja, insetos, fungos, fragmentos visíveis, como pedras e areia e de outras partes da planta da mesma espécie ou de outras espécies (28). A realização dessa análise deve ser feita a olho nu ou com auxílio de uma lupa para identificar e determinar o percentual de matérias estranhas. Em insumos vegetais em pó, este ensaio deve ser auxiliado pela análise microscópica. A matéria estranha encontrada pode ser classificada como: parte do organismo ou organismos dos quais a droga deriva, que estão incluídos na definição e na descrição da matéria prima, porém acima do limite de tolerância especificado na monografia; quaisquer organismos, porções ou produtos de organismos não descritos

em monografia e descrição da droga; e impurezas de natureza mineral ou outras sujidades não inerentes à droga. Os limites aceitos pela Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. são de que a porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2% (p/p) (22).

A determinação da umidade em matérias primas vegetais é um procedimento fundamental para a verificação da qualidade dos IFAVs, dado que é um indicativo do estado de conservação e da pureza da matéria-prima vegetal. Ao se obter a planta fresca durante a coleta do material, ela pode possuir altos teor de água em sua composição, favorecendo o crescimento de microrganismos, sendo assim a etapa de secagem é tão importante, visto que determina estabilização das propriedades químicas apropriadas do derivado vegetal. Para a quantificação da água nos IFAVs, a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. preconiza três métodos: o Método Gravimétrico, que utiliza a técnica de dessecação, capaz de estabelecer tanto o teor de água presente na amostra quanto as substâncias voláteis de qualquer natureza; Método Azeotrópico, onde ocorre a destilação do derivado vegetal com um solvente imiscível, capaz de estabelecer os compostos voláteis, como óleos voláteis, sendo essa análise a mais recomendável (22-28). Método de Karl Fischer ou Volumétrico é o mais indicado para avaliar amostras com baixo teor de umidade. É realizada uma titulação visual ou eletrométrica baseada na estequiometria da água livre do extrato vegetal, que reage com o iodeto sendo reduzido a iodo, e o volume do reagente de Karl Fischer consumido é utilizado para calcular o teor de umidade da amostra (28).

Observou-se que a maior parte dos fabricantes/fornecedores realizaram as análises do teor de umidade dos IFAVs. Em alguns laudos foi mencionado o método de quantificação utilizado, e isso mostra que houve uma precaução com o tipo de secagem utilizada na planta fresca, para não que houvesse a degradação dos princípios ativos e ainda auxiliasse na inibição da proliferação de microrganismos como fungos e bactérias durante o seu manuseio, transporte e armazenamento. Dois métodos foram os mais utilizados: o método volumétrico (Karl Fischer) e o método gravimétrico (Dessecação/Perda por Secagem).

A análise de cinzas (totais, sulfatadas e insolúveis em ácidos) é preconizada em todas as Farmacopeias, e tem como objetivo avaliar a pureza das matérias primas vegetais, para identificar se há compostos inorgânicos, que podem ser originários de impurezas externas (pedras, areia e terra e outros), ou internas (óxidos, cloretos, carbonatos e outros) (28). A Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. descreve que a quantificação de cinzas em uma amostra vegetal pode ser realizada por três métodos, os quais buscam encontrar tipos de impurezas de origem diferentes, como cinzas totais; cinzas sulfatadas e cinzas insolúveis em ácido (22).

O método de cinzas totais tem como objetivo adquirir a matéria fisiológica do próprio material vegetal, como por exemplo, os carbonatos e fosfatos, assim como a matéria não fisiológica, as pedras e areias (40). No entanto, algumas vezes pode não ser capaz de mostrar os compostos inorgânicos totais, isso pode ocorrer porque alguns sais sofrem redução e podem volatilizar durante o processo (28). O objetivo da determinação das cinzas sulfatadas é quantificar as impurezas inorgânicas não voláteis de uma matéria orgânica. Além disso, é possível determinar a quantidade de componentes inorgânicos em amostras que são misturas, e impurezas existentes em compostos inorgânicos termolábeis (41). A determinação de cinzas insolúveis é utilizada para avaliar a quantidade de sílica presente matéria-prima vegetal (22).

Nos certificados de análises dos IFAVs avaliados, 65% continham dados sobre as análises de cinzas, cerca de doze (60%) laudos apresentaram dados sobre as cinzas totais, 10% apresentaram informações sobre o método de cinzas sulfatadas e 20% mostraram dados sobre a análise de cinzas insolúveis em ácido. A informação nos certificados de análises sobre o método utilizada para avaliar as cinzas nos derivados vegetais é de extrema importância, pois assim é possível supor os contaminantes inorgânicos mais encontrados

nas análises realizadas. Essa análise é necessária para determinar o grau de pureza do derivado vegetal, e garantir o uso seguro dos mesmos em formulações farmacêuticas (29).

A avaliação de metais pesados nos IFAVs é necessária, uma vez que, pode haver a contaminação da planta em várias etapas da sua produção (31). Os metais pesados quando ingeridos em quantidades excessivas podem ocasionar consequências para a saúde humana, pois esses materiais podem se acumular nos tecidos, atingir níveis tóxicos, e causar diarreias e vômitos, estimular a formação de tumores e afetar o sistema neuropsicomotor (41). De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., a determinação de metais pesados não é específica para o controle de qualidade de drogas e derivados vegetais, mas deve ser avaliado em todos os insumos farmacêuticos. No entanto, preconiza a avaliação dos elementos que apresentam maior toxicidade, que são: arsênio, chumbo, cádmio e mercúrio. Os ensaios podem ser realizados por dois métodos: ensaio limite por formação de partículas sólidas de sulfetos ou por espectrometria atômica (22).

Todos os fabricantes/fornecedores realizaram a análise de metais pesados nas matérias-primas vegetais, mostrando o compromisso dos fornecedores em avaliar a segurança dos IFAV, por meio da identificação de metais pesados, os quais podem causar contaminação e danos à saúde do paciente. No entanto, não citam que tipo de método foi utilizado para determinar os valores, já que o método indicado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. possui várias formas de ser realizado, o que pode influenciar nos valores obtidos (22).

Outra avaliação que deve ser realizada nos IFAVs é a determinação de agrotóxicos e pesticidas. A utilização de agrotóxicos no cultivo de plantas medicinais ainda é utilizada para evitar a proliferação de microrganismos e pragas que possam prejudicar a produção. Porém, os seus resíduos ainda poderão permanecer na planta. Com isto os pesticidas tornaram-se uma fonte de contaminação para os produtos vegetais (19). Ao aplicar os agrotóxicos nas plantas, eles são capazes de gerar alterações nos principais constituintes das plantas, gerando resíduos tóxicos. Estes resíduos podem estar presentes tanto na planta fresca, como nos medicamentos fitoterápicos, e caso não seja identificado durante o seu processo de produção e manejo, podem gerar consequências à saúde humana. Logo, é importante que os fabricantes/fornecedores utilizem os métodos de identificação e quantificação de resíduos agrotóxicos estabelecidos pelo órgão regulamentador, a ANVISA, e garantir que a comercialização destes produtos ocorra de forma segura (43). Diante deste fato, os métodos de detecção dos agrotóxicos sugeridos pelas Farmacopeias de cada país podem variar (17). A Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. não cita um método específico, o que abre uma brecha para a não realização desta análise tanto pelo fabricante quanto pelo fornecedor (22).

Entretanto, a RDC N° 15/2016 que altera a RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, e dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, determina que o fabricante/fornecedor para fazer uso destas matérias-primas vegetais na produção de um produto fitoterápico precisa realizar o ensaio de determinação de agrotóxicos, comprovar por laudos que estas análises foram realizadas, e enviar para ANVISA. Só após estas etapas, o fabricante obtém o registro do medicamento (44).

Durante a análise dos laudos dos IFAVs foi possível observar que há uma proporção um pouco maior de fabricantes/fornecedores que não disponibilizaram a análise de agrotóxicos nos certificados de suas matérias primas vegetais. Esses IFAVs que não possuem dados sobre a determinação de agrotóxicos põem em questionamento a segurança destas matérias primas, afinal desde a produção seria interessante se o produtor das plantas medicinais registrar os pesticidas utilizados, o tempo de aplicação, visando informações sobre o tempo de exposição da planta ao agrotóxico e a quantidade aplicada (17).

A determinação de aflatoxinas também deve ser realizada nos IFAVs. As aflatoxinas são metabólitos secundários produzidos por algumas linhagens de fungos, pertencentes ao gênero *Aspergillus*, particularmente pelas espécies *Aspergillus flavus* e a *Aspergillus parasiticus*. Dezesete tipos de aflatoxinas são conhecidos por possuírem concentrações tóxicas em produtos de origem vegetal, e a sua contaminação pode ocorrer em uma fase inicial do crescimento do fungo, no entanto, quatro tipos possuem maior interesse médico-sanitário, que são as aflatoxinas B₁, B₂, G₁ e G₂, por conta de sua alta toxicidade, e por possuírem efeitos tóxicos agudos em doses muito baixas, além de ser cancerígeno em humanos e animais (31-45).

Para a detecção de aflatoxinas a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. recomenda-se que seja realizado o ensaio por métodos de cromatografia em camada delgada (CCD) para drogas e derivados vegetais, e cromatografia a líquido de alta eficiência (CLAE) com detecção por fluorescência para algumas drogas e derivados vegetais especificados na Farmacopeia. Os limites aceitos devem ser menores que 5 µg/Kg para a aflatoxina B₁ enquanto para as aflatoxinas B₂, G₁, G₂ são aceitas quantidades menores que 20 µg/Kg (22).

Uma alta porcentagem dos laudos dos fabricantes/fornecedores não realizaram a análise de aflatoxinas. O baixo percentual de realização desse ensaio mostra que ainda é necessário aprimorar a avaliação da segurança desses materiais. A realização desta análise para uma farmácia de manipulação é muito custosa para ser realizada, logo a terceirização é uma alternativa a ser feita antes da comercialização (46).

Um dos fatores importantes para o controle de qualidade dos IFAVs no estado sólido é a avaliação da granulometria. O tamanho da partícula do extrato seco pode influenciar na sua manipulação, realização de processos extrativos (31); solubilidade, estabilidade, superfície de contato, e assim interferir no processo de produção do medicamento e na sua resposta biológica (25). Os pós dos derivados vegetais passam por técnicas, como a pulverização e a separação de partículas, para obter a redução e uniformização do tamanho da partícula, proporcionando um aumento da superfície de contato (47). A Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. propõe que o tamanho de partícula deve ser expresso pelo número da abertura nominal da malha do tamis. Ou seja, são utilizados tamises para a pulverização do pó e da verificação da classificação em que pode ser enquadrada. Onde podem ser classificados como: pó grosso, pó moderadamente grosso, pó semifino, pó fino e pó finíssimo (22). Cerca de 50% dos laudos dos IFAVs apresentaram a análise de granulometria.

A maioria dos insumos vegetais utilizados são importados, representando cerca de 80% das matérias-primas empregadas pela indústria brasileira (48). Cada país que exporta seus IFAVs já possui sua farmacopeia para referência, com métodos e monografias de plantas que não são nativas no Brasil, e que poderia ser compartilhada para haver uma harmonização nas análises das matérias primas (48). Verificou-se que a maioria dos certificados descreveram que todas as análises realizadas possuíam referência, segundo a metodologia do fabricante. No entanto, em nenhum dos laudos foi apresentado as condições da análise realizada pelo fabricante. Essa falta de informação dificulta a reprodução da análise pelo setor de controle de qualidade da farmácia de manipulação ou por empresas terceirizadas, pois é necessário o desenvolvimento de métodos analíticos para aplicação nas matérias primas, o que é uma tarefa difícil (49).

3.2. Análises dos Laudos segundo RDC N° 67/2007

Assim como na RDC N° 14/2013, a avaliação das propriedades organolépticas é preconizada pela RDC N° 67/2007, a qual também estabelece critérios na obtenção de informações como: identidade, integridade e qualidade dos IFAVs, antes de realizar qualquer outro ensaio. São análises rápidas e simples, pois não requerem equipamentos sofisticados, apenas deve ser necessário os sentidos humanos do analista. Também é observado o aspecto, ou seja,

como o pó sólido se apresenta, seja em pó fino, grosso ou grânulos e se possui coloração, assim como se o aroma da matéria-prima está de acordo com o de referência e se o sabor possui alguma alteração (50).

O aspecto do pó dos IFAVs utilizados para a fabricação de medicamentos fitoterápicos, como tamanho, polimorfismo e forma devem ser avaliados, pois, estes fatores podem influenciar na uniformidade das formulações farmacêuticas durante o preparo assim como na biodisponibilidade. O tamanho da partícula e a forma são fatores importantes a serem avaliados para possibilitar o uso destes insumos vegetais durante a produção da formulação, pois a variação da granulometria dos pós pode causar problemas no fluxo do pó, gerando aglomeração desse pó ou a segregação, dificultando a produção da forma farmacêutica (51). Logo, uma identificação precisa dos pós auxilia o controle de qualidade da farmácia, possibilitando prever como o IFAV se comportará durante a manipulação e o armazenamento. (25)

A análise do odor dos IFAVs é realizada de forma sensorial, simples, rápida e de baixo custo, pois não requer aparelhos específicos. Somente é utilizado o olfato humano para caracterizar o odor, o qual é uma medição subjetiva. Uma vez que, dependendo do treinamento do analista e controle de qualidade pode relacionar os odores conforme sua experiência humana e assim tornar os resultados imprecisos (52). Há também a técnica analítica, o qual é um nariz mecânico que determina a composição química e quantifica os odores presentes na amostra. Contudo, nenhum dos métodos apresenta 100% de precisão dos odores, mas sua utilização é necessária para identificação de adulterações e da conservação do insumo vegetal (53).

A avaliação do sabor dos IFAVs é um parâmetro complexo para ser realizado, uma vez que, não é recomendado que o analista experimente as matérias primas vegetais, pois pode colocar em risco a sua segurança. Afinal os componentes químicos presentes nos extratos podem causar alterações metabólicas a curto ou longo prazo. Assim como no odor, o sabor está muito relacionado ao julgamento conforme a natureza e experiências do analista, que pode variar de pessoa para pessoa e mudar conforme o tempo (51).

A avaliação da core do IFAV deve ser realizada, de acordo com a RDC nº 67/2007, e apresentada no seu certificado de análise. As cores presentes na matéria-prima resultam de pigmentos oriundos da composição química da parte da planta utilizada, onde cada extrato vai ter sua peculiaridade, sua coloração (54).

Outro parâmetro avaliado é a solubilidade dos IFAVs, e esse ensaio é utilizado para complementar a identidade, além de avaliar o grau de pureza dos insumos vegetais (28). A solubilidade dos IFAVs possui uma influência no comportamento farmacocinético dos ativos (55). Para a realização do ensaio a farmácia de manipulação deve seguir a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., onde este ensaio é indicado para quaisquer substâncias, inclusive como análise do controle de qualidade de derivados vegetais (22).

O teste de pH também deve ser realizado nos IFAVs. É uma medida potenciométrica, com o objetivo de medir a concentração de íons de hidrogênio em uma solução, para indicar, de acordo com uma faixa numérica, se a substância possui características de acidez, neutralidade ou alcalinidade (56). Este ensaio é necessário para mostrar problemas de estabilidade por instabilidade química da amostra, pois reações de degradação do derivado vegetal podem ser notadas quando há variação do pH fora da faixa esperada. As alterações do pH também podem ser indicativas de crescimento de fungos e bactérias, que apresentam maior capacidade de replicação em pH na faixa neutra, entre 5,0 e 9,0 (57-58)

Segundo a RDC nº 67/2007, o ensaio de pH deve ser realizado quando aplicável, ou seja, não é um critério obrigatório para avaliar um IFAV sólido. No entanto, observou-se que a maioria dos certificados de análises, que informam o dado referente a análise de pH, apresentam resultado na faixa de pH entre 2,0 e 7,0 e um caráter fracamente ácido. Cerca de 30% dos laudos

apresentaram os resultados de pH, e 70% não apresentaram nenhum dado de pH. A falta do resultado de pH pode comprometer a avaliação IFAV, pois o analista não tem referência da faixa de pH esperada, principalmente se matéria-prima vegetal não possuir monografia própria. Assim, não é possível saber se houve alterações no pH durante o processamento, transporte ou armazenamento.

A determinação do peso das matérias-primas de origem vegetal deve ser realizada pelas farmácias de manipulação, segundo a RDC N° 67/2007. O peso precisa ser verificado no recebimento do IFAV, para averiguar se a quantidade recebida corresponde com o descrito no certificado de análises e na nota fiscal (16). Esta análise deve ser realizada sempre que possível em equipamentos de pesagem (balanças analíticas de precisão) por conta de sua capacidade e sensibilidade (12).

A maior parte dos fabricantes/fornecedores não divulgou em seus certificados de análises o peso da matéria-prima. Contudo, essa descrição é importante, pois ocasionalmente o analista pode não ter acesso à nota fiscal, uma vez que a nota fiscal pode ir direto para o setor financeiro, sendo mais prático já ter esta informação no laudo de análises.

A avaliação do teor alcoólico é realizada em matérias-primas líquidas que apresentam a utilização de álcool, como em tinturas, elixires e soluções hidroalcoólicas, sendo preconizada pela RDC N° 14/2013, e não são aplicáveis em IFAVs sólidos (6).

A determinação do volume nas matérias-primas em farmácias de manipulação é realizada somente em produtos líquidos em recipientes de doses múltiplas, como tinturas, extratos (22). No entanto, como esta pesquisa baseia-se somente em IFAVs na forma sólida, logo, este teste não possui aplicabilidade.

O ponto de fusão de uma substância é encontrado quando esta substância é posta em um tubo capilar, e em um aparelho, onde há o aumento gradativo da temperatura em até que a substância mude de estado físico, e fique totalmente fundida (28). É uma análise de suma importância para a farmácia de manipulação, pois indica o grau de pureza e identificação dos compostos, uma vez que cada substância apresenta um ponto ou faixa de fusão diferente por conta de sua estrutura química (28-42). No entanto, em derivados vegetais sólidos por estes apresentarem em sua composição diversos compostos, não é possível verificar um ponto de fusão ou faixa de fusão. O que ocorre nestes casos é que, estas matérias-primas vegetais sólidas por serem compostos orgânicos possuem ponto de fusão mais baixos que os compostos inorgânicos. Os extratos vegetais ao serem expostos a altas temperaturas têm as suas interações intermoleculares rompidas com mais facilidade, causando a sua decomposição antes de atingir o ponto de fusão, tornando difícil a visualização e definição do ponto ou faixa de fusão. O que não torna a análise útil para a finalidade de estabelecer a pureza da matéria prima, consequentemente não é aplicável a realização deste ensaio em derivados vegetais (59).

O parâmetro da densidade é indispensável no controle de qualidade em uma farmácia magistral, pois pode ser utilizada para diferenciar se uma matéria-prima vegetal é pura ou impura, visto que um insumo vegetal misturado, onde foi adicionado outra substância causa a alteração da densidade esperada do material puro (60). A densidade aparente é a razão entre a massa das partículas sólidas e o volume total ocupado pela partículas sólidas em um instrumento volumétrico graduado, como uma proveta (61). A densidade aparente pode se apresentar de duas formas, tanto a densidade aparente sem compactação, onde o resultado encontrado entre a massa e o volume inclui os espaços vazios entre as partículas que ocupam, resultando em um valor de densidade mais elevado, quanto a densidade aparente com compactação, a razão entre a massa e o volume encontrados são resultado da compactação do pó, onde os espaços vazios estão em menor quantidade (28).

Alguns fatores podem contribuir para alterações no valor da densidade, como por exemplo o aumento da umidade dos sólidos, que pode ocasionar no aumento da densidade dos pós. Logo, se um IFAV for higroscópico, essa densidade tende a aumentar conforme a exposição ao ar. Além disso, a granulometria das partículas influencia diretamente na densidade, pois quanto maior for o seu diâmetro, menor será a sua área, e menor será a sua densidade compactada (62).

Além disso, indicar como foi encontrado o valor da densidade é primordial para a replicação da técnica, pelo controle de qualidade da farmácia de manipulação, e para a utilização da matéria-prima vegetal para formulações sólidas, como cápsulas (28). Todos os fabricantes/fornecedores mostraram que realizaram esta análise, mas a descrição do tipo de densidade foi apresentada de forma variada.

A avaliação dos dados fornecidos nos certificados de análises dos IFAVs é feita pela farmácia de manipulação, onde são observados se atende as especificações estabelecidas pela RDC N° 67/2007, já mencionadas acima. A realização destes testes é necessária para atender os requisitos previstos nas monografias farmacopeicas, quando possível, como também para verificação da identidade e possíveis degradações dos IFAVs. Por isso, torna-se tão importante a descrição minuciosa da matéria-prima vegetal (63).

4. Conclusão

Foi possível avaliar as informações presentes nos laudos de análises de IFAVs, recebidos por uma farmácia magistral, localizada no município do Rio de Janeiro, realizar uma avaliação crítica deles, e propor melhorias das análises realizadas pelo controle de qualidade das farmácias magistrais, e observar que tanto os fabricantes quanto os fornecedores não possuem uma padronização e clareza do método utilizado na análise.

Constatou-se que essa falta de padronização nas informações dos certificados de análises dos IFAVs, com informações limitadas, além de conter dados superficiais, sem aprofundamento técnico, também apresenta um referencial insuficiente para ser utilizado como padrão de comparação no setor de controle de qualidade da farmácia de manipulação.

Observou-se que algumas informações foram descritas de forma incompleta em comparação ao que é requerido tanto pela RDC N° 14/2013 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos de Origem Vegetal) quanto pela RDC N° 67/2007 (Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias). A falta de padronização das análises fornecidas nos certificados e a omissão do método utilizado dificultaram a reprodução delas.

As informações contidas nos certificados de análises são essenciais para a realização do controle de qualidade da farmácia de manipulação. Principalmente, com o difícil acesso a farmacopeias de outros países, o certificado de análises torna-se a única referência da farmácia. Deste modo, é imprescindível que a ANVISA estabeleça um modelo de certificado de análises padrão para insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal, contendo informações que atenda tanto a RDC N° 14/2013, como a RDC N° 67/2007.

Dessa forma, tanto os fornecedores quanto as farmácias de manipulação poderão reproduzir as análises necessárias para o controle de qualidade das matérias-primas vegetais. A obrigatoriedade da descrição dos métodos utilizados para as análises realizadas pelos fabricantes/fornecedores, para as farmácias de manipulação, permitirá a replicação das análises e a verificação da veracidade das informações contidas, promovendo uma maior padronização dos ensaios e confiabilidade dos dados.

6. Referências

1. Corrêa LH, Costa ED. Estudo de Caso: Análise do controle de qualidade de matérias primas em uma farmácia magistral [monografia]. Sete Lagoas – MG: Faculdade Ciências da Vida. 2020.
2. Panorama Setorial Anfarmag [internet]; 2021. [Acesso em 2022 nov. 28] Disponível em: <https://conteudo.anfarmag.org.br/panorama-setorial-2021-atualizada>.
3. Nunes GC, Nascimento MCD, Alencar MAC. Pesquisa científica: conceitos básicos. Rev. de Psicologia. 2016; 10(29): 144.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília – DF; 2012.
5. Fregnani J, Salvi Júnior A. Perfil dos fitoterápicos dispensados em uma farmácia magistral do município de Jacutinga – MG. Rev. Fitos; 2020; 14(3): 322-332.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília – DF; 2014.
7. Cardoso AJ, Barboza BOM, Silva PR, Guirni VF, Figueiredo MC, Naime ACA *et al.* Desenvolvimento de forma farmacêutica em goma com princípio ativo ibuprofeno para o público infantil. Rev. Multidisciplinar da Saúde. 2022; 4(3): 74-99.
8. Lima TCS. Desenvolvimento magistral de chocolate medicamentoso isento de sacarose e lactose [monografia]. Ciências Farmacêuticas: Universidade Federal da Paraíba – PB; 2021.
9. Fantim LLM, Rodrigues R L. Avaliação das boas práticas de manipulação em farmácias de Mogi Guaçu e Mogi Mirim – SP. Rev. Foco: Caderno de Estudos e Pesquisas. 2021; 0(16): 30-48.
10. Nóbrega AB. Obtenção de um insumo farmacêutico ativo vegetal a partir de folhas de *Eugenia florida* DC para o desenvolvimento de um antitumoral [tese]. Universidade Federal Fluminense. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde, Niterói – RJ; 2017.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº. 14 de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos de Origem Vegetal. D.O.U. – Diário Oficial da União. Brasília – DF; 2013.
12. Almeida MLC, Nascimento Filho AP. Análise e discussão de aspectos críticos da resolução 67/2007 da ANVISA para as farmácias com manipulação. Infarma – Ciências Farmacêuticas. 2021; 22(11/12): 13-24.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Regulamenta sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília – DF; 2007.
14. De Sá LLF, Silva HVA, Nogueira NC, Oliveira KBV, Brito MRM. Regulamentação de fitoterápicos no Brasil e perfil daqueles vendidos em uma farmácia de manipulação de Teresina – PI. Rev. Boletim Informativo Geum. 2018; 9(3): 1-9.
15. Borella JC, Teixeira JCL. Comparative evaluation of certificates of analysis from suppliers of Tincture of *Calendula officinalis* L. (ASTERACEAE). Visão Acadêmica. 2013; 14(3).
16. Rerold Henrique J, Vendramani EA, Dragani RR, Marques LC, Marcucci MC. Controle de qualidade de fitoterápicos no Brasil: avaliação diagnóstica e propostas de intervenção. Rev. de Fitoterapia. 2014; 14(2): 129-236.
17. Govindaraghavan S, Sucher NJ. Quality assessment of medicinal herbs and their extracts: Criteria and prerequisites for consistent safety and efficacy of herbal medicines. *Epilepsy & Behavior: E&B*. 2015; 52(Pt B): 363-371.
18. Kunle OF, Egharevba HO, Ahmadu PO. Standardization of herbal medicines – A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*. 2012; 4(3): 101-112.
19. Zhang J, Winder B, Shang H, Li X, Ernest E. Quality of herbal medicines: challenges and solutions. *Complementary therapies in medicine*. 2012; 20(1-2): 100-106.
20. Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. Herbal drugs: standards and regulation. *Fitoterapia*. 2010; 81(6): 462-471.
21. Cardoso CMZ. Manual de Controle de Qualidade de Matérias-Primas Vegetais para Farmácia Magistral. 1ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2009.
22. Brasil. Farmacopeia Brasileira 6ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasília – DF; 2019.

23. Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral. 3º ed. Minas Gerais: Pharmabooks. 2000; 2.
24. Souza GHB, Mello JCP, Lopes NP. Farmacognosia: Coletânea Científica. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto. 2011; 372.
25. Said GCF. Farmacotécnica de Fitoterápicos. Departamento de Farmácia/ Universidade Federal do Ceará; 2005.
26. Pandey A, Tripathi S. Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug. Jour. of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2014; 2(5): 115-119.
27. Isaac VLB, Cefali LC, Chiari BG, Oliveira CCLG, Salgado HRN, Corrêa MA. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. Rev. Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 2008; 29(1): 81-96.
28. Gil ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. 3º ed. São Paulo: Pharmabooks; 2010.
29. Nyeem MAB. Quality control and evaluation of herbal drugs in modern era. Interna. Jour. of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; 2021; 6(1): 09-13.
30. Marques LC. Preparação de extratos vegetais. Jorn. Brasileiro de Fitomedicina. 2005; 3(2): 74-76.
31. Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed; 2017.
32. Gindri AL, Laporta LV, Santos MR. Controle microbiológico de drogas vegetais comercializadas na região central do Rio Grande do Sul. Universidade Federal de Santa Maria – UFSM Rev. Bras. Plantas Mediciniais. 2012; 14 (3).
33. Mendonça A, Thomas-Popo E, Gordon A. Microbiological considerations in food safety and quality systems implementation. Food Safety and Quality Systems in Developing Countries. San Diego, CA: Elsevier. 2020: 185-260.
34. Mota VAM, Junio JAO, Chiari-Andréo BGO. Controle da contaminação microbiológica de produtos magistrais. Rev. Brasileira Multidisciplinar. 2017; 20(1): 33.
35. Faria SM. Avaliação microbiológica de fitoterápicos [dissertação]. Fundação Oswaldo Cruz: Programa de pós-graduação em vigilância Sanitária Instituto Nacional de Controle de Qualidade em saúde; 2011.
36. Shinohara NKS, Barros VB, Jimenez SMC, Machado ECL, Dutra RAF, Filho JLL. Salmonella spp., importante agente patogênico veiculado em alimentos. Ciência & Saúde Coletiva. 2008; 13(5): 1675-1683.
37. Zaroni M, Pontarolo R, Abrahão WSM, Fávero MLD, Correa Júnior C, Stremel DP. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. Rev. Brasileira de Farmacognosia: Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Farmacognosia. 2004; 14(1): 29-39.
38. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. Jorn. Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2011; 47(4): 409-420.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada que altera a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. D.O.U. – Diário Oficial da União. Brasília – DF; 2017.
40. Leite, Neto JS. Métodos caracterização de drogas vegetais [monografia]. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba; 2015.
41. Azwanida NN. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. Medicinal & Aromatic Plants. 2015; 4(3).
42. Kamran S, Shafaqat A, Samra H, Sana A, Samar F, Muhammad BS. *et al.* Heavy Metals Contamination and what are the Impacts on Living Organisms. Greener Jour. of Environment Management and Public Safety. 2013; 2(4): 172-179.
43. Silva AA, Silva CL, Rosseto LP. Agrotóxicos em plantas medicinais empregadas na produção de fitoterápicos: uma revisão de literatura. Tópicos Especiais em Ciências da Saúde: Teoria, métodos e práticas 6. AYA Editora. 2022; 35-51.
44. Lima ML. Registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil [monografia]. Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos. Pós-graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos; 2012.
45. Oliveira CA, Germano PM. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. Rev. de Saúde Pública. 1997; 31(4): 417-424.

46. Santos EHA. A regulação, o controle de qualidade e o setor primário da cadeia produtiva de fitoterápicos [monografia]. Instituto de Tecnologia em Fármacos /Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz – RJ. 2018; 37 f.
47. Bovens M, Csesztregi T, Franco A, Nagy J, Dujourdy L. Sampling of illicit drugs for quantitative analysis-part II. Study of particle size and its influence on mass reduction. *Forensic Science International*. 2014; 234: 174-180.
48. Castro RA, Albiero ALM. O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos. *Rev. Fitos*. 2016; 10(1): 59-72.
49. Gonçalves RM. Situação dos fitoterápicos na farmacopeia brasileira : uma avaliação sistematizada [dissertação]. Biblioteca Central da UNB; 2017.
50. Alamgir ANM. Herbal drugs: Their collection, preservation, and preparation; Evaluation, quality control, and standardization of herbal drugs. In: *Progress in Drug Research*. Cham: Springer International Publishing. 2017; 453-495.
51. Vernables HJ, Wells JI. Powder mixing. *Drug development and industrial pharmacy*. 2001; 27(7): 599-612.
52. Gostelow P, Parsons SA, Stuetz RM. Odour measurements for sewage treatment works. *Water research*. 2001; 35(3): 579-597.
53. Lisboa HM, Page T, Guy C. Gestão de odores: fundamentos do Nariz Eletrônico. *Engenharia Sanitária e Ambiental*. 2009;14(1): 9-18.
54. Branco PF. Boas práticas de fabricação de insumos de origem vegetal: evolução das normas que norteiam a produção e o panorama do parque fabril brasileiro [dissertação]. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina; 2015.
55. Martins CR, Lopes WA, Andrade JB. Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química Nova*. 2013; 36(8): 1248-1255.
56. Marques LCMM. Controle de qualidade na produção de insumos de origem vegetal para indústria cosmética, farmacêutica e de alimentos [monografia]. Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2021.
57. Machado BI, Lima CB, Guidi AC, Teston APM, Romanichen FMDF, Mello JCP, *et al.* Estudo de estabilidade acelerada de solução contendo extrato de plantas da Medicina Tradicional Chinesa. *Research, Society and Development*. 2021; 10(14): e31101421624.
58. Meotti FL, Silva ACP, Gumy MP, Duarte AF, Carneiro VPP, Velasquez LG, *et al.* Avaliação físico-química e microbiológica de fitoterápicos utilizados em uma farmácia municipal de manipulação. *Research, Society and Development*. 2021; 10(8): e45710817557.
59. Andrade JM. Desenvolvimento de pigmento não-convencional à base de extratos vegetais para aplicação em tintas antifouling [dissertação]. Escola de Engenharia: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.
60. César J, Paoli MAD; Andrade JC. A determinação da densidade de sólidos e líquidos. *Rev. Chemkeys*. 2018; 7: 1-8.
61. Oliveira BM, Melo Filho JM, Afonso JC. A densidade e a evolução do densímetro. *Rev. Brasileira de Ensino de Física*. 2013; 35(1): 1-10.
62. Daiuto ER, Cereda MP. Influência da granulometria de grânulos de amido sobre a densidade aparente de extratos atomizados. *Rev. de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2006; 27(1): 51-56.
63. Rodrigues RHRM. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de vigilância sanitária no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul [dissertação]. Escola nacional de Saúde Pública Sergio Arouca Fundação Oswaldo Cruz-RJ; 2010.