

Artigo

Garantia da qualidade e controle na produção de medicamentos fitoterápicos no Brasil: legislação e práticas na produção

Quality assurance and control in the production of herbal medicines in Brazil: legislation and production practices

Hellen Rhianny Soares de Oliveira¹, Aline Carla de Medeiros² e Yaroslávia Ferreira Paiva³

¹Graduada em Farmácia pela Faculdade São Francisco da Paraíba (FASP) e Mestre em Gestão e Sistemas Agroindustriais, Pombal, Paraíba. E-mail: hellenrhianne@hotmail.com;

²Bióloga, Mestre e Doutora em Engenharia pela Universidade Federal de Campina Grande. E-mail: alinecarla.edu@gmail.com;

³Graduada em Engenharia de Alimentos, Mestre e Doutora em Engenharia de Processo pela Universidade Federal de Campina Grande. E-mail: yaroslaviapaiva@gmail.com.

Submetido em: 01/03/2024, revisado em: 07/03/2024 e aceito para publicação em: 14/03/2024.

Resumo: No Brasil, a Resolução nº 48 de 2004 da ANVISA foi crucial para garantir a segurança e qualidade desses produtos. A adulteração e a falta de profissionais qualificados são desafios importantes. A padronização é essencial para garantir a qualidade, pureza e autenticidade dos medicamentos fitoterápicos, o que contribui para sua eficácia e aceitação. Portanto, esta pesquisa tem como objetivo aprimorar a compreensão dos aspectos relacionados à qualidade e ao controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos. Destacam-se três pontos cruciais: a necessidade de assegurar a qualidade e eficácia desses medicamentos, a importância das regulamentações para garantir essa qualidade e a urgência de empregar técnicas avançadas de controle de qualidade e padronização para combater a adulteração e substituição dos produtos. Este estudo é uma pesquisa básica, focada em gerar novos conhecimentos para a ciência, com abordagem qualitativa e análise indutiva de dados. De natureza exploratória, visa familiarizar-se com o problema e construir hipóteses. Utiliza revisão bibliográfica e análise bibliométrica, com as seguintes palavras-chave: “Medicamentos Fitoterápicos”, “Controle de Qualidade”, “Brasil” e “Regulamentações”. O principal critério de exclusão de artigos está relacionado à data de publicação, priorizando obras mais recentes, conforme exigências do meio científico. Explorar o potencial das plantas medicinais para novos medicamentos revela uma subutilização da biodiversidade, embora a fitoterapia seja amplamente aceita, os desafios na garantia da qualidade são significativos, incluindo contaminação e adulteração.

Palavras-chave: Função Social da Escola; Cidadania Crítica; Políticas Educacionais Neoliberais; Educação Inclusiva; Paradigma Neoperspectivista.

Abstract: In Brazil, ANVISA Resolution No. 48 of 2004 was crucial in guaranteeing the safety and quality of these products. Adulteration and the lack of qualified professionals are major challenges. Standardization is essential to guarantee the quality, purity and authenticity of herbal medicines, which contributes to their efficacy and acceptance. Therefore, this research aims to improve understanding of aspects related to the quality and quality control of herbal medicines. Three crucial points stand out: the need to ensure the quality and efficacy of these medicines, the importance of regulations to guarantee this quality and the urgency of employing advanced quality control and standardization techniques to combat product adulteration and substitution. This study is basic research, focused on generating new knowledge for science, with a qualitative approach and inductive data analysis. Exploratory in nature, it aims to familiarize itself with the problem and build hypotheses. It uses a bibliographic review and bibliometric analysis, with the following keywords: “Herbal Medicines”, “Quality Control”, “Brazil” and “Regulations”. The main criterion for excluding articles was the date of publication, prioritizing more recent works, as required by the scientific community. Exploring the potential of medicinal plants for new medicines reveals an underutilization of biodiversity, although phytotherapy is widely accepted, the challenges in quality assurance are significant, including contamination and adulteration.

Keywords: Medicinal plants; Phytotherapy; Regulation; Quality.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos fitoterápicos têm uma longa história de uso na prática médica em várias partes do mundo e são valorizados como uma opção de cuidados de saúde acessível em muitas regiões. Nos últimos anos, houve um aumento significativo no uso e na produção de medicamentos fitoterápicos em escala global, embora muitos desses medicamentos ainda careçam de investigação científica adequada. Apesar disso, suas aplicações tradicionais continuam sendo uma fonte valiosa de conhecimento (Liu et al., 2011; Saggat et al., 2022).

A importância da qualidade é uma preocupação central para os seres humanos em todas as áreas da vida, especialmente no que diz respeito aos produtos farmacêuticos consumidos, uma vez que afeta diretamente o bem-estar da humanidade. Rigorosas diretrizes e regulamentações são estabelecidas para garantir o controle de qualidade dos produtos farmacêuticos sintetizados quimicamente. Esses produtos passam por uma série de testes e verificações antes de serem disponibilizados para os pacientes e consumidores, assegurando sua segurança e eficácia para os usuários (Gjini; Wertheimer; 2016; Eliassen et al., 2017; Merks et al., 2018).

Os fitoterápicos podem incluir uma combinação de uma ou várias plantas em uma única formulação medicinal, resultando em uma composição complexa com diversos compostos químicos (Yarnell, 2015; Byeon et al., 2019). De acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) medicamentos fitoterápicos “ervas, produtos fitoterápicos materiais, preparações fitoterápicas e produtos fitoterápicos acabados que contenham como ativo ingredientes, partes de plantas, outros materiais vegetais ou uma combinação destes”, os materiais à base de plantas incluem sucos frescos, gomas, óleos, óleos essenciais, resinas e pós secos de ervas (WHO, 2007).

Esses materiais podem ser processados por cozimento a vapor, torrefação, cobertura com mel ou bebidas alcoólicas. As preparações à base de plantas podem incluir triturados ou materiais herbais cortados, além de extratos, tinturas e óleos essenciais de ervas. Os produtos fitoterápicos acabados e as misturas de produtos fitoterápicos podem conter excipientes além dos ingredientes ativos. Ou seja, são preparações à base de plantas feitas de uma ou mais ervas ou seus extratos. Se mais de uma erva for usada, o termo 'mistura de produtos fitoterápicos' é empregado (WHO, 2007; Indrayanto, 2018).

No Brasil, a Resolução nº 48 de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) representou um avanço significativo no campo dos medicamentos fitoterápicos. Ao estabelecer normas para o registro e controle de qualidade desses produtos, a resolução desempenhou um papel crucial na garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos fitoterápicos disponíveis no mercado. Ao abordar desde a qualidade da matéria-prima vegetal até a importação de produtos acabados, a resolução proporcionou um arcabouço regulatório abrangente, promovendo a confiança tanto dos profissionais de saúde quanto dos consumidores. Além disso, ao criar diretrizes claras, facilitou o desenvolvimento e a comercialização desses medicamentos, contribuindo para ampliar o acesso da população a opções terapêuticas baseadas em plantas medicinais. Isso se alinha à crescente busca por abordagens de saúde mais naturais e integrativas.

A adulteração, substituição e profissionais qualificados são as principais causas da escassez de medicamentos fitoterápicos autênticos. Para assegurar a qualidade desses produtos medicinais, é crucial empregar técnicas avançadas de controle de qualidade e manter padrões adequados. A padronização é essencial para identificar, garantir a qualidade e a pureza das ervas, assim como para confirmar a autenticidade dos produtos fitoterápicos. Através da padronização, é possível realizar a identificação inicial, avaliar as propriedades físicas, químicas e biológicas, as quais colaboram para garantir a pureza das ervas. Esta pureza não só determina a frescura, mas também a qualidade dos produtos à base de plantas.

A pesquisa tem como objetivo aprimorar a compreensão dos aspectos relacionados à qualidade e ao controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos. Destacam-se três pontos cruciais: a necessidade de assegurar a qualidade e eficácia desses medicamentos, a importância das regulamentações para garantir essa qualidade e a urgência de empregar técnicas avançadas de

controle de qualidade e padronização para combater a adulteração e substituição dos produtos. A revisão destaca a importância da qualidade dos medicamentos fitoterápicos para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos, ressaltando também a influência das regulamentações no Brasil.

METODOLOGIA

Do ponto de vista da natureza, este trabalho se caracteriza como pesquisa básica. Entende-se que as pesquisas básicas abordam verdades e interesses universais, visando gerar novos conhecimentos para o avanço da ciência, embora sem uma aplicação prática imediata. Quanto à abordagem, trata-se de uma pesquisa qualitativa, na qual os dados são analisados indutivamente (Neto, 2017).

Com base em seu objetivo, esta pesquisa é exploratória, buscando proporcionar uma maior familiaridade com o problema em questão, tornando-o explícito ou construindo hipóteses a respeito, visando ao aprimoramento do tema. Quanto aos procedimentos técnicos, trata-se de uma Revisão Bibliográfica, utilizando o método de pesquisa da revisão da literatura.

A análise bibliométrica é o método que fornece um conjunto de dados científicos em larga escala em um domínio do conhecimento, permitindo que os pesquisadores estabeleçam conexões intelectuais no campo pesquisado, indicando as principais tendências. É um método prático de grande valia, otimizando o tempo do pesquisador, que muitas vezes não dispõe de tempo para realizar a leitura de todo o conhecimento científico disponível devido ao volume elevado, o que dificulta a análise crítica dos estudos (Marconi; Lakatos, 2015).

A pesquisa foi conduzida por meio de publicações em forma de artigos científicos, legislação, jurisprudência, redes de computação e outros tipos de documentos. Foram utilizados trabalhos científicos relacionados ao tema, com as seguintes palavras-chave: “Medicamentos Fitoterápicos”, “Controle de Qualidade”, “Brasil” e “Regulamentações”.

O principal critério de exclusão de artigos está relacionado à data de publicação, priorizando obras mais recentes, conforme exigências do meio científico. A ordem de prioridade para a escolha dos trabalhos foi: (i) artigos publicados em periódicos internacionais; (ii) artigos publicados em periódicos nacionais reconhecidos; (iii) livros publicados por editoras renomadas; (iv) teses e dissertações; (v) anais de conferências internacionais; (vi) anais de conferências nacionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Explorando o potencial das plantas medicinais para desenvolvimento de novos medicamentos

A utilização de plantas medicinais em pesquisas abrange a investigação da medicina tradicional e popular, seguida pelo isolamento, purificação e caracterização dos princípios ativos, culminando na descoberta potencial de novos fitofármacos e medicamentos fitoterápicos (Maciel

et al., 2002). Embora a América do Sul detenha um vasto potencial biológico para novos fármacos, apenas uma fração mínima dos medicamentos derivados de plantas nessa região é comercializada em países industrializados. No Brasil, estima-se que apenas 5-10% das plantas foram estudadas cientificamente para comprovar sua eficácia terapêutica (Cechinel-Filho, 2017).

A fitoterapia, uma das práticas mais antigas da medicina, é amplamente utilizada e aceita, tanto por profissionais de saúde quanto pelo público em geral. No entanto, a regulamentação dos fitoterápicos varia e pode incluir diferentes categorias, como medicamentos industrializados, manipulados, cosméticos ou alimentos. Embora mais de 200.000 metabólitos secundários de plantas tenham sido registrados, muitas espécies ainda não foram exploradas para descoberta de novos fármacos, destacando a necessidade de mais investigações (Zhao et al., 2013).

O conhecimento dos fatores que influenciam a composição química das plantas é crucial para otimizar a produtividade e a qualidade dos medicamentos fitoterápicos. Esses produtos naturais desempenham um papel significativo na indústria farmacêutica devido à sua diversidade de atividades biológicas e são usados não apenas como terapias, mas também em alimentos e aditivos alimentares (Ekor, 2014; Gyawali; Ibrahim, 2014).

O interesse renovado na compreensão dos medicamentos derivados de plantas, incluindo sua composição química e ação farmacológica, tem impulsionado investimentos significativos da indústria farmacêutica em pesquisa e desenvolvimento. No entanto, a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos é essencial para garantir sua eficácia e segurança, dada a falta de estudos pré-clínicos e clínicos adequados para muitos desses produtos, em parte devido à crença popular equivocada de que, por serem naturais, são inofensivos (Bigoniya, 2009; Barkat et al., 2021).

Desafios na garantia da qualidade dos medicamentos fitoterápicos

Os riscos associados aos medicamentos fitoterápicos permanecem significativos, sendo que uma parte considerável dos eventos adversos é causada por produtos acabados de baixa qualidade, incluindo aqueles feitos a partir de materiais vegetais contaminados (WHO, 2017; Ghosh; Mukherjee, 2019). A divisão dos desafios enfrentados na qualidade dos medicamentos fitoterápicos pode ser categorizada em desafios externos e internos, ambos contribuindo para a complexidade do processo de garantia de qualidade e segurança desses produtos (Zhang et al., 2012).

Os desafios externos referem-se a problemas provenientes de fontes fora do controle direto do processo de produção. Entre esses desafios, a contaminação ocupa um papel central, apresentando riscos significativos à saúde dos consumidores. A contaminação pode manifestar-se de várias formas, incluindo a presença de metais pesados, pesticidas, micróbios e micotoxinas. Os metais pesados, como mercúrio, arsênico e chumbo, são frequentemente detectados em medicamentos

fitoterápicos, especialmente aqueles de origem asiática, representando uma preocupação devido aos seus efeitos tóxicos. Da mesma forma, os pesticidas, incluindo os organoclorados, podem persistir no ambiente e se acumular nos produtos à base de plantas, apresentando riscos à saúde humana a longo prazo. Além disso, a contaminação por micróbios, como fungos e bactérias, e micotoxinas pode comprometer a qualidade e segurança dos medicamentos fitoterápicos, levando a riscos de intoxicação e infecções (Harris et al., 2011; Ałtyn; Twarużek, 2018; Musoke, 2019).

Outro desafio externo significativo é a adulteração, que envolve a adição fraudulenta de substâncias estranhas aos medicamentos fitoterápicos. Essas substâncias podem incluir medicamentos tradicionais não declarados, materiais vegetais de qualidade inferior ou até mesmo materiais estranhos, como partes de plantas não autorizadas, areia ou metais. A adulteração é uma prática preocupante que não apenas compromete a eficácia e segurança dos medicamentos, mas também mina a confiança dos consumidores no setor de medicamentos fitoterápicos (Ekar e Kreft, 2019; Al-Worafi, 2020).

Ademais, a identificação incorreta dos ingredientes é outro desafio externo enfrentado na produção de medicamentos fitoterápicos. Isso pode ocorrer devido à confusão na nomenclatura botânica, à semelhança entre diferentes plantas medicinais e à falta de padronização nos nomes comuns das ervas. A identificação incorreta pode levar a sérios problemas de segurança e eficácia, especialmente quando se considera a possibilidade de uso de plantas com propriedades tóxicas em vez das desejadas (Smillie e Khan, 2010; Upton et al., 2020).

Por outro lado, os desafios internos referem-se às complexidades inerentes aos fitoquímicos e à falta de uniformidade nos ingredientes dos medicamentos fitoterápicos. As plantas contêm uma vasta gama de fitoquímicos ativos, cuja composição e concentração podem variar amplamente, dependendo de vários fatores, como condições de crescimento, genética da planta e métodos de processamento, como ácidos graxos, esteróis, alcalóides, flavonóides, glicosídeos, saponinas, taninos, terpenos e fenólicos. Essa complexidade química pode dificultar a determinação dos efeitos terapêuticos dos medicamentos fitoterápicos e aumentar o risco de interações indesejadas com outros medicamentos. Além disso, a falta de uniformidade nos ingredientes dos medicamentos fitoterápicos, devido a variações nas condições de cultivo e processamento, pode resultar em inconsistências na qualidade e eficácia dos produtos acabados (Rotblatt; Ziment, 2002; Velavan, 2015; Sharma; Kaushik, 2021).

Regulamentações e sua influência na qualidade dos medicamentos fitoterápicos no Brasil

Desde 1967, a regulação dos fitoterápicos no Brasil tem sido um processo em constante evolução, com o objetivo de garantir a segurança, eficácia e qualidade desses produtos. Os guias estabelecidos nesse ano e

amplamente atualizados em 2004 foram os primeiros passos nesse caminho, estabelecendo regulamentações para produtos relacionados à medicina tradicional, incluindo critérios como identificação botânica correta, padrões básicos de qualidade e a necessidade de garantir segurança e eficácia. Desde então, diversas resoluções, todas regulamentadas pela ANVISA, têm desempenhado um papel crucial nesse processo.

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 26, de 13 de maio de 2014 da ANVISA, os fitoterápicos são medicamentos obtidos exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais. Esses medicamentos são caracterizados pelo conhecimento prévio de sua eficácia e dos riscos associados ao seu uso, bem como pela capacidade de produzir resultados consistentes e de qualidade uniforme. A validação da eficácia e segurança dos fitoterápicos é realizada por meio de estudos etnofarmacológicos, documentação técnico-científica em publicações ou ensaios clínicos de fase 3.

A RDC 26/2014 estabelece critérios rigorosos para o registro desses produtos, exigindo evidências de segurança, eficácia e qualidade para sua concessão. Essa regulamentação determina que medicamentos não serão considerados fitoterápicos se contiverem substâncias ativas isoladas, independentemente de sua origem, ou combinações destas com extratos vegetais. Ela visa garantir que apenas produtos seguros e eficazes sejam disponibilizados no mercado, estabelecendo padrões claros para a demonstração da eficácia terapêutica e para os procedimentos de solicitação e análise do registro.

Enquanto a RDC 14/2010, da ANVISA, publicada em 5 de abril de 2010, tem como objetivo promover a entrada de medicamentos fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade no mercado brasileiro. Esta norma atualiza os procedimentos de registro desses medicamentos no país. As principais mudanças introduzidas pela RDC 14/2010 estão relacionadas ao controle de qualidade desses medicamentos. Os testes solicitados foram ajustados de acordo com o avanço do conhecimento científico internacional. Com as novas exigências, as empresas devem apresentar, no momento do registro desses produtos, testes para avaliação de aflatoxinas (toxinas produzidas por algumas espécies de fungos presentes nas plantas) e testes físico-químicos dos extratos vegetais utilizados nos medicamentos fitoterápicos.

As drogas vegetais notificadas referem-se especificamente às plantas medicinais ou partes delas que passaram pelo processo de notificação à ANVISA, conforme estabelecido na RDC 10/2010. Através dessa resolução, a ANVISA passou a regular a produção, comércio e uso de drogas vegetais, permitindo sua utilização pela população na forma de produtos industrializados. Esses produtos devem atender requisitos de qualidade, segurança e tradicionalidade de uso, estabelecidos e controlados pela ANVISA, como também estabelece requisitos para rotulagem de fitoterápicos, garantindo que os consumidores tenham acesso a informações claras e precisas sobre os produtos, incluindo composição, concentração dos ingredientes ativos, instruções de uso, precauções e contraindicações.

Ademais, a Lei 6360/1976 estabelece a obrigatoriedade do registro na ANVISA para produtos industrializados, abrangendo inclusive medicamentos. A RDC 17/2010 define critérios para certificação de indústrias farmacêuticas pela ANVISA. Reconhecendo padrões, a RDC 37/2009 lista farmacopeias aceitáveis. Para garantir precisão, o RE 899/2003 estabelece critérios para validação de metodologias analíticas. Diretrizes éticas são estipuladas pelas Resoluções 196/1996 e 251/1997 do CNS para pesquisa envolvendo seres humanos, enquanto a RDC 39/2008 regula a realização de pesquisa clínica. A IN 5/2008 simplifica o registro de medicamentos fitoterápicos, e a RDC 47/2009 define regras para bulas de medicamentos.

No que diz respeito à embalagem e rotulagem, a RDC 71/2009 estabelece diretrizes. A Lei 5991/1973 define farmácias como estabelecimentos de manipulação e comércio de medicamentos, e a RDC 67/2007 regula práticas de manipulação em farmácias. Por fim, a Portaria MS 886/2010 identifica as farmácias vivas como estabelecimentos no SUS para atividades com plantas medicinais e fitoterápicos. Todas essas medidas visam garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos disponibilizados à população brasileira.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exploração do potencial das plantas medicinais para o desenvolvimento de novos medicamentos é uma área de pesquisa promissora que tem ganhado destaque nos últimos anos principalmente no setor agroindustrial. Apesar do vasto potencial biológico para novos fármacos, ainda há uma lacuna significativa entre o potencial dessas plantas e sua comercialização.

No Brasil, por exemplo, apenas uma pequena fração das plantas medicinais foi cientificamente estudada para comprovar sua eficácia terapêutica. Isso ressalta a necessidade contínua de investimento em pesquisa para explorar o potencial terapêutico dessas plantas.

A regulamentação dos medicamentos fitoterápicos desempenha um papel crucial na garantia da qualidade, eficácia e segurança desses produtos. No Brasil, as regulamentações estabelecidas pela ANVISA têm evoluído ao longo dos anos para abordar essas questões de forma abrangente, desde critérios para registro e controle de qualidade até o estímulo às farmácias vivas como estabelecimentos no SUS para atividades relacionadas a plantas medicinais e fitoterápicos.

No entanto, existem desafios significativos associados à garantia da qualidade dos medicamentos fitoterápicos, tanto externos quanto internos. Os desafios externos, como contaminação, adulteração e identificação incorreta de ingredientes, representam riscos à saúde pública e minam a confiança dos consumidores nos produtos fitoterápicos. Por outro lado, os desafios internos, como a complexidade química das plantas e a falta de uniformidade nos ingredientes, podem afetar a eficácia e a consistência dos produtos acabados.

Em síntese, o desenvolvimento e a regulamentação de medicamentos fitoterápicos são áreas promissoras. Ao aprimorar a pesquisa, regulamentação e práticas de fabricação, podemos maximizar o potencial das

plantas medicinais para oferecer medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade à população. Para melhorar globalmente a qualidade, é essencial investir em pesquisas metodológicas aprofundadas e aprimorar a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos. As organizações governamentais devem assumir a responsabilidade de fornecer orientação ativa e regulamentação eficaz.

REFERÊNCIAS

ALTYN, I.; TWARUŽEK, M. Heavy metal and mould contamination of herbal medicinal products—an overview. **Annales Universitatis Paedagogicae Cracoviensis Studia Naturae**, 2018.

AL-WORAFI, Y. M. Herbal medicines safety issues. In: **Drug safety in developing countries**. Academic Press, p. 163-178, 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014**. Brasília, 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 10, de 9 de março de 2010**. Brasília, 2010.

BALEKUNDRI, A.; MANNUR, V. Quality control of the traditional herbs and herbal products: A review. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 1-9, 2020.

BARKAT, M. A. et al. Herbal medicine: clinical perspective and regulatory status. **Combinatorial chemistry & high throughput screening**, v. 24, n. 10, p. 1573-1582, 2021.

BIGONIYA, P. Pharmacovigilance of herbal medicines: current status and future strategies. **The Pharma Review**, v. 5, p. 77-88, 2009.

BRASIL. **Lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências.

BRASIL. **RE no 899 de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”, de 02 de junho de 2003.

BRASIL. **Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos, de 10 de abril de 2010.

BRASIL. **Resolução nº 37 de 06 de julho de 2009**. Trata da admissibilidade de Farmacopeias internacionais, de 8 de julho de 2009.

BRASIL. **Resolução nº 39 de 05 de junho de 2008**. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências, de 01 de agosto de 2008.

BYEON, J. C. et al. Recent formulation approaches to oral delivery of herbal medicines. **Journal of pharmaceutical investigation**, v. 49, p. 17-26, 2019.

CECHINEL-FILHO, V. **Medicamentos de origem vegetal: atualidades, desafios, perspectivas**. UNIVALI Editora, 2017.
Diário Oficial União, 1976.

EKAR, T.; KREFT, S. Common risks of adulterated and mislabeled herbal preparations. **Food and chemical toxicology**, v. 123, p. 288-297, 2019.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers in pharmacology**, v. 4, p. 177, 2014.

ELIASSEN, L. J. The drug quality and security act: Providing Quality, but Not Security, for Patients. **Iowa L. Rev.**, v. 103, p. 1245, 2017.

GHOSH, D.; MUKHERJEE, P. K. (Ed.). **Natural Medicines: Clinical Efficacy, Safety and Quality**. CRC Press, 2019.

GJINI, E.; WERTHEIMER, A. I. Review of drug quality and security act of 2013: the drug supply chain security act (DSCSA). **INNOVATIONS in pharmacy**, v. 7, n. 3, 2016.

GYAWALI, R.; IBRAHIM, S. A. Natural products as antimicrobial agents. **Food control**, v. 46, p. 412-429, 2014.

HARRIS, E. S. J. et al. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines. **Science of the Total Environment**, v. 409, n. 20, p. 4297-4305, 2011.

INDRAYANTO, G. Recent development of quality control methods for herbal derived drug preparations. **Natural Product Communications**, v. 13, n. 12, p. 1934578X1801301208, 2018.

MARCONI, M. de A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia científica: ciência e conhecimento científico, métodos científicos, teoria, hipóteses e variáveis, metodologia jurídica**. In: Metodologia científica: ciência e conhecimento científico, métodos científicos, teoria, hipóteses e variáveis, metodologia jurídica. 2015.

LIU, W. J. H. (Ed.). **Traditional herbal medicine research methods: identification, analysis, bioassay, and pharmaceutical and clinical studies**. John Wiley & Sons, 2011.

MACIEL, M. A. M. et al. Plantas medicinais: a

necessidade de estudos multidisciplinares. **Química nova**, v. 32, n. 6, p. 369-382, 2013.
v. 25, p. 429-438, 2002.

MERKS, P. et al. The European Falsified Medicines Directive in Poland: background, implementation and potential recommendations for pharmacists. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 25, n. 1, p. 10-15, 2018.

MUSOKE, W. **Microbial and heavy metal contamination in herbal medicines in Uganda**. Tese de Doutorado. Kyambogo University. 2019.

NETO, Henrique Lanza; DE MORAIS, Walter Coelho. Contribuições epistemológicas da análise econômica em direito empresarial. **LIBERTAS: Revista de Ciências Sociais Aplicadas**, v. 6, n. 1, p. 75-86, 2016.

ROTLATT, M.; ZIMENT, I. **Evidence-based herbal medicine**. (No Title), 2002.

SAGGAR, S. et al. Traditional and herbal medicines: Opportunities and challenges. **Pharmacognosy Research**, v. 14, n. 2, 2022.

SHARMA, M.; KAUSHIK, P. Vegetable phytochemicals: An update on extraction and analysis techniques. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 36, p. 102149, 2021.

SMILLIE, T. J.; KHAN, I. A. A comprehensive approach to identifying and authenticating botanical products. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 87, n. 2, p. 175-186, 2010.

UPTON, R. et al. Botanical ingredient identification and quality assessment: strengths and limitations of analytical techniques. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, n. 5, p. 1157-1177, 2020.

VELAVAN, S. Phytochemical techniques-a review. **World Journal of Science and Research**, v. 1, n. 2, p. 80-91, 2015.

WHO. **World Health Organization. Guidelines on good manufacturing practice (GMP) for herbal medicine**. WHO Press, Geneva, p. 1-92, 2007.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products**. 2017.

YARNELL, E. Synergy in herbal medicines. **Journal of Restorative Medicine**, v. 4, n. 1, p. 60, 2015.

ZHANG, J. et al. **Quality of herbal medicines: challenges and solutions**. Complementary therapies in medicine, v. 20, n. 1-2, p. 100-106, 2012.

ZHAO, N. et al. Studying plant secondary metabolism in the age of genomics. **Critical Reviews in Plant Sciences**,