

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**FARMACOVIGILÂNCIA DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL:**  
**Panorama dos últimos 20 anos e perspectivas**

**Bruna Virgínia Cantóia Campos**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Edna Tomiko Myiake Kato

São Paulo

2019

## SUMÁRIO

	Página
Lista de abreviaturas.....	i
Lista de figuras.....	iii
Lista de tabelas.....	iii
RESUMO.....	iv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
3.1 Estratégias de pesquisa, critérios de inclusão e exclusão.....	3
3.2. Coleta e análise dos dados.....	4
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	4
4.1. O uso de fitoterápicos e seus marcos regulatórios.....	4
4.1.1. Breve histórico sobre o uso de fitoterápicos e aumento em seu uso e aceitação pela população.....	4
4.1.2. A Organização Mundial da Saúde e sua contribuição.....	9
4.1.3. O Brasil e a promoção do uso de fitoterápicos.....	12
4.2. Farmacovigilância e os desafios relacionados a monitorização da segurança de fitoterápicos.....	14
4.2.1. Breve histórico sobre a farmacovigilância.....	14
4.2.2. Evolução da farmacovigilância no Brasil.....	16
4.2.3. Importância da farmacovigilância de fitoterápicos.....	21
4.2.4. Desafios encontrados na farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil.....	22
4.3. Medidas e estratégias no âmbito da farmacovigilância de fitoterápicos....	29

5. CONCLUSÕES.....	35
6. BIBLIOGRAFIA.....	37
7. ANEXOS.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
ATC	Classificação Anatômica Terapêutica Química
CIM	Centro de Informação sobre Medicamento
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CVS-SP	Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo
DRM	Detentor de Registro de Medicamento
EAM	Evento Adverso ao Medicamento
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
MCA	Medicina Complementar e Alternativa
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	Medicina Integrativa
MS	Ministério da Saúde
MSH	<i>Management Science for Health</i>
MT	Medicina Tradicional
MT/MCA	Medicina Tradicional e Medicina Complementar e Alternativa
NOTIVISA	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
NSP	Núcleo de Segurança do Paciente

OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PIC	Prática Integrativa e Complementar
PIMM	Programa de Monitorização Internacional de Medicamentos
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SINAF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SINEPS	Sistema de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas Relacionados a Produtos de Saúde
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
UF	Unidade da Federação
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
VISA	Vigilância Sanitária
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Distribuição do mercado mundial de fitoterápicos (Mercado total de US\$ 27,5 bilhões).....	6
Figura 2. Cenário das plantas medicinais no Brasil.....	8
Figura 3. Leis e regulamentações relacionadas a fitoterápicos dentre os Estados Membros da OMS.....	11
Figura 4. Quantidade de saída de fitoterápicos no país (considerando dispensação e perdas) de 2012 a 2018.....	14
Figura 5. Número de notificações de eventos adversos a medicamentos recebidos pelo NOTIVISA de 2008 a 2011.....	19
Figura 6. Linha do tempo com a trajetória da farmacovigilância no Brasil..	21
Figura 7. Notificações de eventos adversos relacionados a fitoterápicos comparadas às demais notificações de 1999 a 2009.....	25
Figura 8. Notificações relacionadas a produtos à base de espécies vegetais recebidas pelo NOTIVISA de 2008 a 2012.....	27

## LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Tipos de notificações relacionadas a produtos à base de espécies vegetais em relação aos demais medicamentos no NOTIVISA de 2008 a 2012.....	28

## RESUMO

CAMPOS, B.V.C. **Farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil: panorama dos últimos 20 anos e perspectivas.** 2019. 41. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: Fitoterápicos; Segurança; Eventos adversos; Farmacovigilância.

**INTRODUÇÃO:** Apesar do crescimento na utilização de fitoterápicos no Brasil e no mundo, os riscos associados à sua utilização continuam sendo avaliados de forma inadequada. Um dos maiores reflexos da baixa atenção fornecida às práticas que envolvem a segurança da utilização dos fitoterápicos é a subnotificação dos eventos adversos relacionados ao seu uso, fazendo com que a monitorização de seu risco/benefício e, conseqüentemente, a segurança dos usuários durante sua utilização esteja comprometida. **OBJETIVOS:** Neste contexto, o presente trabalho de conclusão de curso avaliou as razões para a aceitação do uso de fitoterápicos e a evolução da fitoterapia no sistema público de saúde do Brasil, de modo a entender o papel da farmacovigilância a nível nacional e identificar causas para a subnotificação de eventos adversos relacionados a fitoterápicos. O presente trabalho também tinha por objetivo a proposição de medidas e estratégias que aumentassem a adesão à farmacovigilância de fitoterápicos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para isso, foram consultadas legislações pertinentes, textos de órgãos governamentais e regulatórios disponíveis na internet, teses e artigos técnicos-científicos em sua versão completa, em português, inglês e italiano, obtidos em bases de dados referentes a um período de 20 anos. **RESULTADOS:** A partir da consulta, análise e seleção dos artigos técnico-científicos, pôde-se encontrar que diferentes razões motivam a utilização e aceitação dos fitoterápicos, tendo sido as iniciativas da Organização Mundial da Saúde e as políticas públicas promovidas no Brasil extremamente importantes para o desenvolvimento e emprego dos fitoterápicos como prática terapêutica. Também pôde-se detectar alguns dos desafios que contribuem para que a farmacovigilância de fitoterápicos ainda esteja em sua infância no país, merecendo destaque os quadros de subnotificação e notificação incompleta de eventos adversos relacionados a fitoterápicos. **CONCLUSÃO:** Finalmente, pôde-se entender que a fitofarmacovigilância somente será efetiva em seu propósito, de promoção do uso racional, seguro e efetivo de fitoterápicos, por meio do engajamento coletivo e através da implementação de medidas e estratégias que favoreçam o seu fortalecimento. Além de auxiliar no entendimento do cenário atual e propor medidas para revertê-lo, a consulta e análise a artigos técnico-científicos também pôde reunir e atualizar informações relacionadas à vigilância de fitoterápicos. Desta forma, o presente trabalho de conclusão de curso poderá contribuir com a disponibilização de dados atualizados sobre o tema, principalmente a profissionais de saúde.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso de fitoterápicos tem se expandido pelo mundo (WHO, 2004; DUTRA et al., 2016). Para bilhões de pessoas, práticas da Medicina Tradicional/Medicina Complementar e Alternativa (MT/MCA), como plantas medicinais e fitoterápicos, constituem-se como fonte principal e, muitas vezes, única forma de tratamento, seja por questões culturais, econômicas ou sociais (EKOR, 2014).

No Brasil, embora o número de fitoterápicos registrados junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tenha diminuído no período de 2008 a 2016, suas vendas e valor comercial aumentaram, reforçando a boa aceitabilidade dos fitoterápicos (CARVALHO et al., 2018). Segundo diagnóstico do Ministério da Saúde (MS), as plantas medicinais e os fitoterápicos estão dentre os principais recursos terapêuticos da MT/MCA no Brasil, sendo utilizados há muitos anos pela população (BRASIL, 2012). Diversos fatores, como a ampla biodiversidade, diversidade cultural e a publicação, em 2006, da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), permitem vislumbrar o desenvolvimento dos fitoterápicos no Brasil. Dentre outros objetivos, tais políticas constituem uma tentativa de ampliar o acesso seguro às plantas medicinais e fitoterápicos no país, em conformidade com diretrizes traçadas pela OMS (LEAL; TELLIS, 2015).

A escolha pela utilização de fitoterápicos pela população brasileira também ocorre devido à crise econômica que afeta o país, dificuldade de acesso à assistência em saúde, elevado custo de outras classes de medicamentos e, principalmente, baseada no mito de que “se é natural, não faz mal”. Porém, apesar da toxicidade dos medicamentos preparados à base de plantas parecer ausente quando comparada a tratamentos convencionais, estes podem provocar reações adversas como qualquer outra classe de medicamentos (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; ANVISA, [2019a?]). Soma-se a este fato, que a maioria dos fitoterápicos não possui o seu perfil toxicológico completamente conhecido quando utilizado com medicamentos convencionais e homeopáticos e, mesmo em casos

em que a baixa toxicidade tenha sido elucidada, existem outros fatores de risco que podem afetar o tratamento e saúde do usuário. Assim, torna-se importante considerar tais riscos, visto que o número de reações adversas relacionadas a plantas medicinais e fitoterápicos tem aumentado proporcionalmente à sua utilização (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; BALBINO; DIAS, 2010; LEAL; TELLIS, 2015).

Para diminuir o risco associado ao uso de fitoterápicos e monitorar o seu perfil de segurança, as atividades em farmacovigilância desempenham papel essencial, pois permitem detectar, avaliar, compreender e prevenir efeitos adversos ou outros problemas relacionados ao uso de medicamentos (WHO, 2002a). No Brasil, a farmacovigilância teve início apenas em 1999, por meio da criação da ANVISA e do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) (MENDES et al., 2008), sendo o período de 20 anos atrás visto como aquele em que mudanças passaram a ocorrer efetiva e concretamente no sistema de farmacovigilância em âmbito nacional (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

Porém, apesar dos sistemas atuantes no país e dos métodos empregados em farmacovigilância de fitoterápicos serem semelhantes aos que se utilizam para medicamentos convencionais, existe uma evidente e incontestável subnotificação de eventos adversos ligados ao uso de fitoterápicos que pode ser comprovada por meio dos dados disponíveis nos bancos de farmacovigilância utilizados em âmbito nacional (LIMA, 2013; SILVEIRA; OLIVEIRA, 2014). Além disso, a existência de diferentes desafios faz com que a farmacovigilância de fitoterápicos ainda esteja em sua infância no Brasil (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; LEAL; TELLIS, 2015).

Assim, torna-se imprescindível a proposição, implementação e utilização de medidas e estratégias que contribuam para a adesão à “fitofarmacovigilância” – nome pelo qual pode-se denominar um sistema voltado para a farmacovigilância de fitoterápicos (LANINI et al., 2009). A prática da fitofarmacovigilância deve ser fortalecida, visando promover o uso racional, seguro e com qualidade desta classe, de modo a minimizar os riscos aos quais os usuários estão expostos (BALBINO; DIAS, 2010).

## **2. OBJETIVOS**

O presente trabalho de conclusão de curso tem como objetivo geral a análise da literatura, no período de 20 anos (1999 a 2019), de modo a avaliar o papel e as atividades relacionadas à farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil. Assim, nesta revisão, pretende-se: 1) apontar razões para a aceitação do uso de fitoterápicos; 2) avaliar a evolução do uso de fitoterápicos no sistema público de saúde do país; 3) analisar o papel da farmacovigilância e o funcionamento geral do sistema de notificação de eventos adversos a nível nacional, a fim de verificar os meios pelos quais a segurança de fitoterápicos é monitorada; 4) identificar causas e tratar a problemática da subnotificação de eventos adversos relacionados ao uso de fitoterápicos no Brasil e 5) analisar a situação atual e dos últimos anos, propondo medidas e estratégias para aumentar a adesão à farmacovigilância de fitoterápicos.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1. Estratégias de pesquisa, critérios de inclusão e exclusão**

Ao longo do desenvolvimento do trabalho de conclusão de curso foram consultadas legislações pertinentes, textos de órgãos governamentais e regulatórios disponíveis na internet, teses e artigos técnicos-científicos em sua versão completa, em português, inglês e italiano, obtidos em bases de dados (SciELO, PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane e Google Acadêmico), referentes a um período de 20 anos (1999 a 2019).

Durante as pesquisas realizadas, foram utilizados os descritores: “phytotherapy”; “herbal medicines”; “adverse events”; “safety”; “notification”; “vigilance” e “pharmacovigilance” em português, inglês e italiano, tendo sido acrescentados a esses descritores, quando aplicável, outros termos que direcionaram a pesquisa ao objetivo proposto.

### **3.2. Coleta e análise dos dados**

A sequência para a seleção dos artigos técnico-científicos utilizados neste trabalho de conclusão de curso foi constituída pela consulta nas bases de dados propostas, seguida pela seleção dos filtros pertinentes (descritores, período e idiomas), leitura inicial do resumo do artigo e, finalmente, seleção do artigo.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A revisão de literatura, no período de 20 anos, é abordada e discutida na seguinte sequência: 1) panorama do uso de fitoterápicos a nível mundial, com enfoque no Brasil, suas legislações e sistema público de saúde; 2) farmacovigilância a nível mundial, com enfoque nos problemas relacionados à monitorização da segurança de fitoterápicos no Brasil; 3) perspectivas do uso racional de fitoterápicos no Brasil; 4) proposição de medidas e estratégias para reverter o cenário brasileiro observado no período proposto, a fim de promover maior adesão à farmacovigilância de fitoterápicos.

### **4.1. O uso de fitoterápicos e seus marcos regulatórios**

#### **4.1.1. Breve histórico sobre o uso de fitoterápicos e aumento em seu uso e aceitação pela população**

O uso de plantas na terapia, a chamada fitoterapia (do grego *phyton* que significa “vegetal” e de *therapeia* que se refere a "tratamento"), é uma das mais antigas práticas terapêuticas da humanidade com os primeiros registros datando de 3000 a.C. na China. Essa prática que se iniciou há milênios engloba não só o conhecimento e o uso popular das plantas medicinais *in natura*, mas há décadas inclui as formulações manipuladas, officinais ou magistrais, além das industrializadas (TEIXEIRA et al., [2012?]).

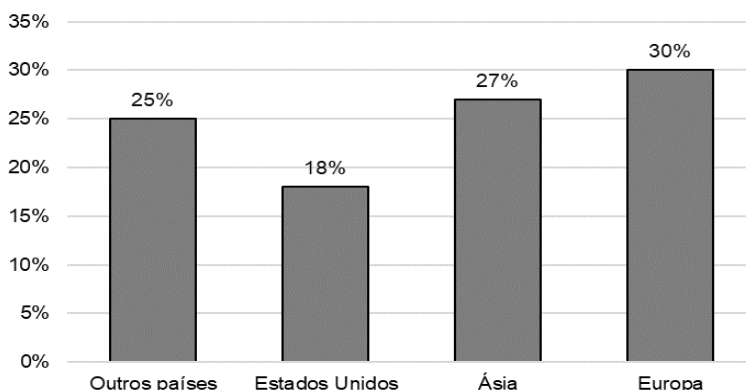
Desde os primórdios e durante todo o seu processo evolutivo, o ser humano aprendeu a selecionar plantas para a prevenção, alívio, tratamento e cura de enfermidades que o acometiam (TEIXEIRA *et al.*, [2012?]). Estima-se que 35.000 a 70.000 espécies vegetais foram, ao longo da história, utilizadas com fins medicinais por diferentes populações (WHO, 1998).

No Brasil Colônia, registros comprovam que diante da escassez dos medicamentos comuns na Europa e frente à magnitude da biodiversidade local, médicos portugueses foram levados a utilizar espécies vegetais até então empregadas apenas pelos povos indígenas, fazendo com que sua importância no manejo de enfermidades fosse percebida e valorizada (BRASIL, 2012).

No decorrer dos séculos seguintes, o desenvolvimento da ciência e de processos tecnológicos, tal como a síntese orgânica de moléculas, passaram a ser práticas predominantes, apesar de serem consideradas relativamente recentes se comparadas à utilização da fitoterapia. Tais práticas tiveram ampla contribuição para a implementação da medicina convencional e para o aumento da produção de moléculas sintéticas pelas indústrias farmacêuticas, fazendo com que, em muitos tratamentos, os fitoterápicos fossem colocados em segundo plano ou até desconsiderados (TEIXEIRA *et al.*, [2012?]).

Entretanto, apesar dos obstáculos encontrados, observa-se desde a década de 1990 o ressurgimento da prática de terapias pertencentes à MT/MCA a nível mundial. A fitoterapia está dentre os principais recursos terapêuticos da MT/MCA, já que sua contribuição na saúde acarretou o aumento da aceitação popular dos fitoterápicos, fazendo com que seu uso continue se expandindo pelo mundo de forma contínua, em especial na Atenção Primária à Saúde (APS) e no tratamento de doenças crônicas que acometem principalmente os idosos (WHO, 2004). O valor comercial dos fitoterápicos também apresenta crescimento significativo no mercado internacional, sendo estimado um movimento de cerca de US\$ 27,5 bilhões, distribuídos principalmente nos Estados Unidos, Ásia e Europa, conforme mostra a Figura 1 (WHO, 2005; KLEIN *et al.* 2009; BRASIL, 2012; DUTRA *et al.*, 2016).

**Figura 1** - Distribuição do mercado mundial de fitoterápicos  
(Mercado total de US\$ 27,5 bilhões)



Fonte: Dutra et al. (2016).

As terapias incluídas na MT/MCA são práticas que visam a assistência à saúde do indivíduo, seja na prevenção, tratamento ou cura de doenças. Tais práticas diferem em sua definição. Enquanto a Medicina Tradicional (MT) é definida como a soma de conhecimentos, habilidades e práticas baseadas em teorias, crenças e experiências provenientes de antepassados e da cultura de dado país, a Medicina Complementar/Alternativa (MCA), denominada em sua totalidade como Medicina Integrativa (MI), refere-se a um amplo conjunto de cuidados que não fazem parte da tradição de determinado país, não estando integradas em seu sistema de saúde na maioria das vezes (WHO, 2005).

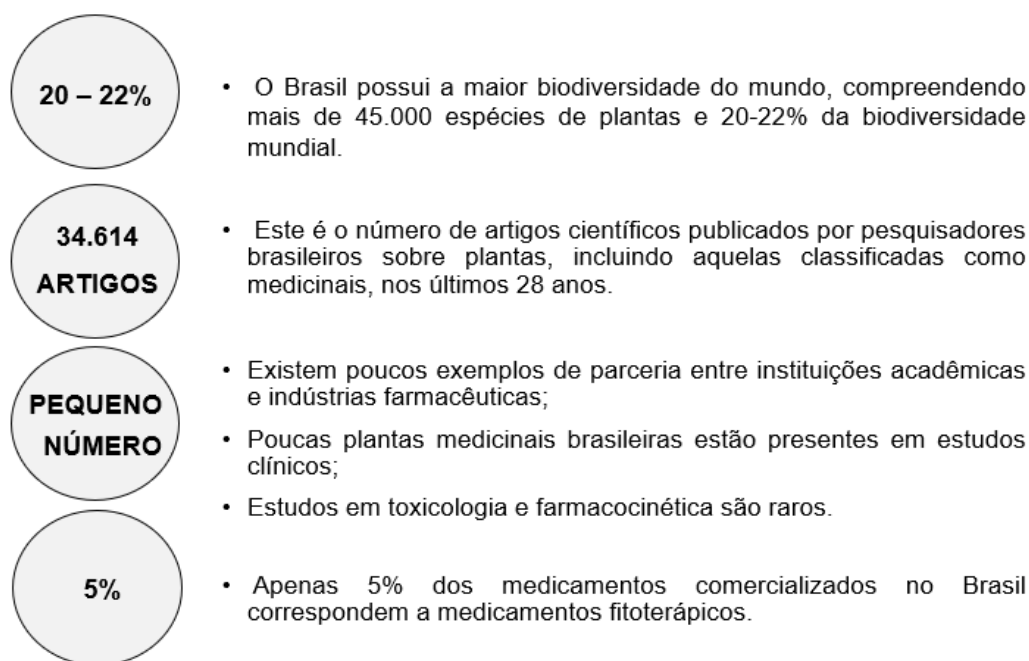
Nos países em desenvolvimento, estima-se que até quatro bilhões de pessoas, isto é, quantidade representativa da população mundial, confiem nas práticas da MT na APS e, desse total, 85% façam uso de plantas medicinais e seus derivados, sendo a fitoterapia parte integrante de sua cultura (EKOR, 2014; MACEDO, 2016).

No Brasil, apesar da tradição e aceitação do uso de fitoterápicos, pôde-se observar entre 2008 a 2016 um decréscimo no número de fitoterápicos registrados junto a ANVISA. Paralelamente, houve no mesmo período um aumento no número de unidades de fitoterápicos vendidos e em seu valor comercial, refletido em seu valor total de mercado no país, que cresceu em média 5% ao ano entre 2008 a

2016. Tal crescimento reforça a boa aceitabilidade dos fitoterápicos no país, onde cerca de 82% da população os utiliza nos cuidados com a saúde (BRASIL, 2012; CARVALHO et al., 2018).

O baixo número de fitoterápicos registrados no país, quando comparado a outras nações, pode ser explicado pelas discretas iniciativas em inovação e desenvolvimento de novos medicamentos fitoterápicos, além da existência de dificuldades econômicas e institucionais. Isso porque, apesar do Brasil deter ampla biodiversidade, correspondendo à 20-22% do total de espécies vegetais existentes no mundo, existem relatos de investigação com apenas 0,4% da flora nacional, sendo pequena percentagem investigada toxicológica e farmacologicamente. Assim, os fitoterápicos representam menos de 5% de todos os medicamentos comercializados no país e um dos poucos exemplos de sucesso é o Acheflan<sup>®</sup>, único representante utilizando uma planta medicinal brasileira (*Cordia curassavica* (Jacq.) Roem. & Schult. Sin. *Cordia verbenácea* A. DC.) que entrou para a lista dos 20 medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil em 2016. Estimativas que demonstram o cenário das plantas medicinais no país encontram-se na Figura 2 (BRASIL, 2012; DUTRA et al., 2016).

**Figura 2 - Cenário das plantas medicinais no Brasil**



Fonte: Adaptado de Dutra et al. (2016).

No Brasil e em outros países do mundo, muitos fatores norteiam o uso de fitoterápicos por dado indivíduo. Dentre estes, podem-se destacar: o uso de fitoterápicos devido a fatores históricos, culturais e/ou religiosos (WHO, 2013); a preferência por terapias de origem natural; o alto custo dos medicamentos convencionais; a busca por terapias menos agressivas; a crença na melhoria da qualidade, eficácia e segurança dos fitoterápicos dado o atual desenvolvimento da ciência e tecnologia; a dificuldade de acesso aos sistemas de saúde convencionais e à assistência médica e farmacêutica; a falta de tempo e/ou o desconforto em relatar os problemas de saúde a profissionais desta área e crença de que estes profissionais não identificam adequadamente o problema de saúde em questão, o que acaba levando os indivíduos em direção à prática da automedicação (EKOR, 2014).

Além dos fatores supracitados, especialmente no Brasil, o uso de fitoterápicos é também influenciado pela crise econômica que afeta o país e pela insatisfação da população perante alguns dos serviços convencionais oferecidos

pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; KLEIN et al. 2009).

Deste modo, pode-se observar que, de maneira geral, nos países em desenvolvimento, a escolha pelo uso de plantas medicinais e fitoterápicos é feita, muitas vezes, como a primeira opção de terapia, devido à limitada disponibilidade e/ou acessibilidade aos serviços de saúde convencionais. Já nos países desenvolvidos, o seu uso é feito frequentemente como prática integrativa ao tratamento convencional comumente utilizado, dado o desenvolvimento da estrutura de seus sistemas de saúde. Porém, é importante salientar que existem diferenças na prática da MT/MCA entre os países em desenvolvimento e os desenvolvidos, tendo cada um destas características individuais que devem ser consideradas (WHO, 2013; EKOR, 2014).

#### 4.1.2. A Organização Mundial da Saúde e sua contribuição

Considerando que aproximadamente 30% dos medicamentos disponíveis para a terapia são derivados de fontes naturais e que o uso de fitoterápicos pelo mundo continua em expansão, contribuições e esforços mundiais passaram a ser necessários para que sua qualidade, eficácia e segurança fossem asseguradas (WHO, 2004; DUTRA et al., 2016).

Ciente da importância dos fitoterápicos e plantas medicinais para a saúde de grande parte da população, no final da década de 1970 a OMS passou a apoiar o seu uso e a fornecer constante suporte aos países, principalmente aos seus Estados Membros. Tal iniciativa pretendia fomentar a utilização apropriada dos fitoterápicos, sua inclusão em farmacopeias e em diferentes diretrizes de sistemas de saúde, seja por meio de inventários, avaliações clínicas ou regulamentações (WHO, 1998).

O primeiro marco histórico foi a Declaração de Alma-Ata, de 1978, por meio da qual a OMS passou a reconhecer as plantas medicinais e os fitoterápicos para finalidades profiláticas, curativas e paliativas de cuidados à saúde (MACEDO,

2016). Assim, ao final da década de 1970, a Agência criou o Programa de Medicina Tradicional para promover a integração da MT/MCA nos sistemas nacionais de atenção à saúde de seus Estados Membros (BRASIL, 2006a). Entre 1987 e 1989, três novas resoluções foram publicadas, apresentando temas como a correta identificação, evolução, preparação, cultivo, utilização, regulamentação e conservação de plantas medicinais. Em 1997, a unidade regional do Pacífico Ocidental da OMS, organizou um grupo de trabalho que resultou na preparação do *Guidelines for the appropriate use of herbal medicines* (WHO, 1998), com o intuito de abordar temas ligados ao uso apropriado de plantas medicinais e fitoterápicos, com ênfase no desenvolvimento de políticas nacionais e regulamentação de práticas relacionadas.

Em 2004, como resposta imediata à solicitação de autoridades sanitárias e Centros Nacionais de Farmacovigilância (CNFs) de seus Estados Membros, a Agência elaborou novas diretrizes a respeito dos fitoterápicos por meio do *Guidelines on Safety Herbal Medicines* (WHO, 2004). O intuito geral deste documento era fornecer suporte aos Estados Membros para que houvesse a monitorização da segurança desta classe, além da identificação dos desafios existentes nesta prática. As orientações técnicas aos CNFs e o compartilhamento de informações a respeito da segurança de fitoterápicos a nível local e global, também contribuiu para o contexto do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (PIMM) da OMS, existente desde a década de 1970.

Em 2005, foi publicado o relatório *National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines* (WHO, 2005), que documenta os desafios para o desenvolvimento de métodos adequados para a avaliação de práticas incluídas na MT. Dentre estes desafios, parte considerável estava relacionada à situação regulatória de fitoterápicos em diferentes países e na monitorização de sua segurança, eficácia e qualidade, ressaltando a falta de conhecimento dentre as autoridades nacionais pertinentes. Dentre os 141 Estados Membros da OMS que responderam às pesquisas do relatório, 48 (isto é, 34%) ainda não possuíam leis ou regulamentações aplicáveis aos fitoterápicos, demonstrando, portanto, a

necessidade de suporte técnico e orientação por parte da OMS, conforme demonstrado pela Figura 3.

**Figura 3** - Leis e regulamentações relacionadas a fitoterápicos dentre os Estados Membros da OMS



Fonte: Adaptado de WHO (2005).

Outra iniciativa da OMS que merece destaque é a publicação, em 2013, do documento *Tradicional Medicine Strategy: 2014-2023* (WHO, 2013). Este baseia-se no fato de que a MT/MCA continua sendo subestimada como parte dos serviços de saúde, apesar de servir como a principal forma de cuidado à população em alguns países e como um importante complemento à medicina convencional em outros. Além de dar continuidade ao *Tradicional Medicine Strategy: 2002-2005* (WHO, 2002b), este documento foi uma forma de apoiar os Estados Membros da Agência no fortalecimento da segurança, qualidade e eficácia de práticas relacionadas a MT/MCA, sua integração aos sistemas de saúde destes Estados, bem como formulação de políticas nacionais e regulamentações aplicáveis.

Dessa forma, diversos esforços foram empreendidos pela OMS a fim de que seus Estados Membros implementassem políticas voltadas à integração e inserção da MT/MCA em seus respectivos sistemas de saúde, com foco na APS, e

fizessem o uso seguro, racional e com qualidade destas práticas, incluindo aquelas voltadas à fitoterapia (WHO, 2013).

Os resultados de alguns destes esforços podem ser observados no *Global Report on Traditional and Complementary Medicine* (WHO, 2019a), relatório publicado pela OMS em 2019, que dentre outras atualizações, informa que 88% dos Estados Membros da Agência já reconheceram o uso da MT/MCA em seus respectivos territórios, por meio do desenvolvimento formal de políticas, leis, regulamentações e programas neste âmbito.

#### 4.1.3. O Brasil e a promoção do uso de fitoterápicos

Segundo o MS, as plantas medicinais e os fitoterápicos estão dentre os principais recursos terapêuticos da MT/MCA no Brasil, sendo há muitos anos utilizados pela população na APS, seja por meio da Medicina Tradicional ou por meio dos programas de fitoterapia oferecidos no SUS (BRASIL, 2012).

Em concordância com as recomendações da OMS, descritas no subitem 4.1.2., o Brasil aprovou por meio da Portaria n.971, de 03 de maio de 2006, a PNPIC, marco nacional que contribuiu para o desenvolvimento de outras políticas, programas e projetos em diferentes instâncias governamentais, estando fundamentada no inciso II do art. 198 da Constituição Federal, que dispõe sobre a integralidade da atenção como diretriz do SUS, e no art. 3º da Lei n. 8.080/90, sobre as ações destinadas a garantir condições de bem-estar físico, mental e social à população, como fatores determinantes de sua saúde (BRASIL, 2012).

A aprovação da PNPIC baseia-se no fato de que a oficialização da fitoterapia e outras práticas pertencentes às MT/MCA tornam disponíveis diferentes abordagens à saúde dos usuários do SUS, por meio de opções preventivas e terapêuticas, contribuindo para a melhoria dos serviços oferecidos e aumento de seu poder de resolutividade (TELESI JÚNIOR, 2016). Estas modalidades foram ampliadas para 29 tipos de Práticas Integrativas e Complementares (PICs) em 2018, o que evidencia o seu crescimento na última

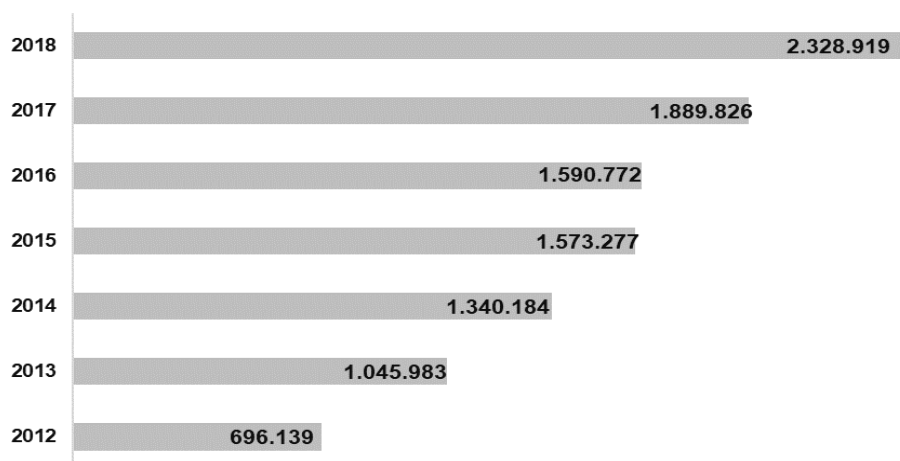
década, principalmente na APS (TESSER;SOUSA;NASCIMENTO, 2018; BRASIL, [2019a?]).

Dando destaque à fitoterapia no SUS, trata-se de uma terapia integrativa cuja ampla utilização foi comprovada em levantamento realizado pelo MS no ano de 2004, em que se verificou sua presença em 22 Unidades da Federação (UFs). Recentemente, as plantas medicinais e fitoterápicos ainda constam como as PICs ofertadas com maior frequência, estando presentes em 30% dos municípios (TESSER;SOUSA;NASCIMENTO, 2018). Dessa forma, a formulação da Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos em 2001 e o Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica em 2003 foram iniciativas importantes não só para a formulação da PNPIC, como para a concretização da PNPMF, aprovada por meio do Decreto n. 5.813, de 22 de junho de 2006 (BRASIL, 2006a).

Considerada como parte essencial das políticas públicas de saúde, dentre as diretrizes da PNPMF encontra-se a garantia do acesso da população às plantas medicinais e fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade, bem como a promoção racional de seu uso (BRASIL, 2006a). Após a sua publicação, foi ainda instituído o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos através da Portaria Interministerial n. 2.960, de 9 de dezembro de 2008, levando ao crescimento acentuado dos programas de fitoterapia entre 2006 e 2008 (RIBEIRO, 2019).

Atualmente, 2.160 Unidades Básicas de Saúde disponibilizam plantas medicinais e fitoterápicos à população, tendo sido 66.445 atendimentos em fitoterapia registrados apenas em 2017 nos estabelecimentos de APS. Além disso, dados fornecidos pelas 25 UFs do país demonstram que houve um aumento na saída de medicamentos fitoterápicos (considerando dispensação e perdas) à população no período de 2012 a 2018. A evolução anual dessa saída é apresentada na Figura 4, ressaltando-se que os 12 medicamentos fitoterápicos ofertados pelo SUS e presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais estão incluídos neste levantamento (BRASIL, [2019b?]).

**Figura 4** - Quantidade de saída de fitoterápicos no país (considerando dispensação e perdas) de 2012 a 2018



Fonte: Brasil ([2019b?]).

Assim, tem-se que a PNPIC, PNPMF e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos são três instrumentos norteadores que permitiram o crescimento da fitoterapia no Brasil, por meio de sua introdução na APS e disponibilização de serviços e produtos relacionados a plantas medicinais e fitoterápicos para a população.

## **4.2. Farmacovigilância e os desafios relacionados a monitorização da segurança de fitoterápicos**

### **4.2.1. Breve histórico sobre a farmacovigilância**

O uso de medicamentos na atenção à saúde deve ser compreendido como um todo. Se por um lado, os medicamentos podem prevenir, aliviar, tratar e curar enfermidades, por outro lado podem aumentar os custos e a necessidade de cuidados à saúde da população quando utilizados inadequadamente ou quando há a ocorrência de reações adversas (MENDES et al., 2008).

Apesar da segurança ao indivíduo parecer fundamental durante o uso de medicamentos, tal afirmação passou a ser questionada somente entre as décadas de 1950 e 1960, após o desastre relacionado ao uso da talidomida. Este fármaco possui efeito sedativo e antiemético, tendo sido amplamente utilizado por gestantes para tratar as náuseas. No entanto, o resultado da exposição *in útero* à talidomida foi o nascimento de milhares de crianças com má-formação congênita, hipótese levantada primeiramente por médicos liberais na Alemanha e Austrália em 1961, fazendo com que o medicamento fosse retirado do mercado internacional posteriormente, em 1962 (VARGESSON, 2015). Neste mesmo ano, a agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) tomou uma atitude pioneira, tornando mandatória a realização de estudos não clínicos e clínicos aos fabricantes de medicamentos. Em 1963, a décima sexta Assembleia Mundial da Saúde reafirmou a necessidade de ações relacionadas à disseminação de informações sobre Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) a nível internacional, conduzindo à criação do Projeto Piloto de Pesquisa para o Monitoramento Internacional de Medicamentos da OMS em 1968. Ainda neste ano, tal projeto culminou na criação do PIMM, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), na Suécia (WHO, 2002a; ANVISA, [2019b?]).

Desde então, CNFs foram criados nos países membros do PIMM, sendo responsáveis por coletar, processar e avaliar informações de segurança relacionadas ao uso de medicamentos. Esses centros também passaram a exercer influência sobre autoridades regulatórias da área de medicamentos, em um período em que preocupações com a segurança desta classe tornaram-se cada vez mais importantes na prática clínica e na saúde pública. O UMC, por sua vez, deu início ao gerenciamento do VigiBase, base de dados mundial sobre RAMs, responsável por receber relatórios individuais de segurança enviados pelos respectivos CNFs. (WHO, 2002a; [2019b?]).

Todas as atividades realizadas pela farmacovigilância passaram a ser relacionadas aos conceitos de Eventos Adversos ao Medicamento (EAMs) e Reações Adversas ao Medicamento. Os EAMs são definidos como qualquer ocorrência médica desfavorável durante o tratamento com dado medicamento,

mas que não possui, obrigatoriamente, relação causal com este. Por sua vez, as RAMs, podem ser definidas como uma reação nociva, não intencional e que ocorre nas doses usualmente utilizadas para a profilaxia, diagnóstico ou terapia (WHO, 2002a; MENDES et al., 2008).

Assim, a farmacovigilância foi estabelecida sobre princípios científicos, de modo a fazer interface entre a prática clínica e a regulação de medicamentos, consistindo, “[...] da ciência e das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos” (WHO, 2002a, p. 7).

Atualmente, a farmacovigilância se faz presente desde a fase de estudos clínicos até o período em que o medicamento é disponibilizado no mercado à população. Por meio de suas atividades, assegura-se a melhoria da saúde pública em relação ao uso de medicamentos, promove-se o uso racional, seguro e efetivo de medicamentos e incentiva-se a compreensão, comunicação, educação e capacitação em farmacovigilância (WHO, 2002a; MENDES et al., 2008).

#### 4.2.2. Evolução da farmacovigilância no Brasil

O pensamento de que CNFs estariam restritos aos países desenvolvidos teve que ser substituído pela consciência de que sistemas de farmacovigilância robustos e confiáveis eram necessários à saúde pública de todos os países, de modo a identificar e minimizar danos, bem como evitar tragédias relacionadas ao uso de medicamentos (WHO, 2002a).

No Brasil, os primeiros esforços para abordar questões relacionadas às RAMs foram iniciados na década de 1970, com a Lei 6.360/76 que determinava a notificação de acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos às autoridades sanitárias competentes. No entanto, apesar de instituir a vigilância sanitária em território brasileiro, tal lei não abordava o conceito de farmacovigilância e a aplicabilidade de suas atividades no país (MENDES et al., 2008).

No decorrer das décadas de 1980 e 1990, a consciência sobre esta ciência começou a crescer em faculdades da área de saúde, Centros de Informação sobre Medicamentos (CIMs), associações profissionais e por meio da criação da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. Em 1995, com o apoio da OMS e da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), ocorreu em Buenos Aires a primeira reunião para a elaboração de estratégias para implementação de sistemas de farmacovigilância na América Latina, entretanto, a proposta de um Sistema Nacional de Farmacovigilância não foi concretizada nesta ocasião. No mesmo período, estados como Ceará, Paraná, Mato Grosso do Sul e São Paulo tiveram projetos e iniciativas pioneiras em farmacovigilância, porém, de forma descentralizada (MENDES et al., 2008; ANVISA, [2019b?]).

No entanto, em 1998 um importante passo para a história da farmacovigilância no Brasil foi dado por meio da Política Nacional de Medicamentos (Portaria n. 3.916 de 30 de outubro de 1998), que passou a assegurar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, dentre outras ações. De modo a auxiliar o cumprimento destes objetivos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi instituída através da Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e junto à sua criação foram iniciadas as tratativas para o estabelecimento do SINAF. A criação do SINAF dentro da Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da ANVISA visava justamente incluir o Brasil ao PIMM da OMS (MENDES et al., 2008; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

De acordo com Mota, Vigo e Kuchenbecker (2018), o período dos últimos 20 anos é aquele em que mudanças práticas no sistema de farmacovigilância em âmbito nacional passaram a ocorrer efetiva e concretamente. Tais mudanças foram influenciadas pela criação da ANVISA que passou a estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica a nível nacional, além de regular e fiscalizar produtos que oferecem risco à saúde da população.

No ano 2000, o método de notificação de EAMs foi implementado por meio de um formulário eletrônico disponibilizado no website da ANVISA, sendo todas as notificações de EAMs avaliadas e armazenadas manualmente no banco de dados denominado “Bdfarm”.

No ano seguinte, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), que passou a ser responsável pela implementação e coordenação do SINAF. Dentre suas ações, o CNMM descentralizou a coleta e análise das notificações de EAMs por meio da integração das Vigilâncias Sanitárias (VISAs) Estaduais, Centros de Farmacovigilância Regionais e Hospitais Sentinela à sua rede de notificação. Além disso, o CNMM passou a encaminhar as notificações recebidas ao UMC e a disseminar informações relativas à área, por meio de boletins, informes e alertas. A partir destas iniciativas, o Brasil foi aceito no PIMM como o 62º membro oficial (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

Importante destacar que a criação do projeto dos Hospitais Sentinela em 2002, fortaleceu organizacional e substancialmente o SINAF. Composta por hospitais brasileiros de ensino e/ou alta complexidade ativos na monitorização da segurança de medicamentos e outros produtos para a saúde, a Rede Sentinela promoveu um aumento de 4.517% (de 76 para 3.858 casos) nas notificações de EAMs recebidas e analisadas pelo CNMM, no período de 2000 a 2004. Por este motivo, em 2005 foi feita a incorporação do Sistema de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas Relacionados a Produtos de Saúde (SINEPS) e do Sisfarmaco, meio de comunicação de eventos adversos pelos usuários de medicamentos, aos Hospitais Sentinela, como forma adicional de coleta de dados (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

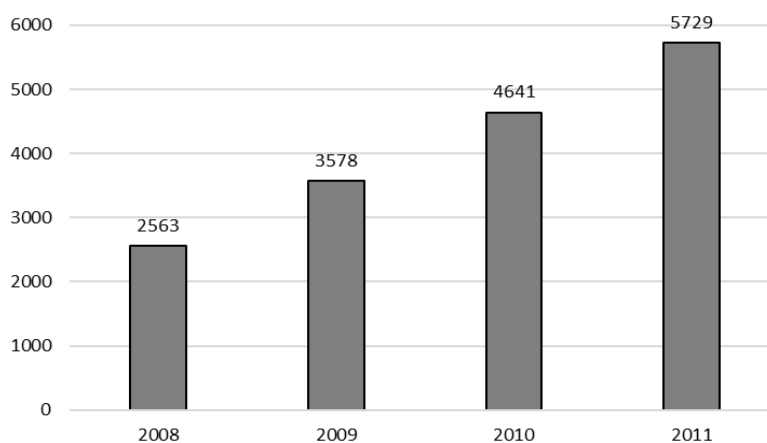
Em 2008, o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) foi criado, a fim de substituir o SINEPS e tornar-se uma alternativa mais propagada para a notificação de EAMs em âmbito nacional. Desde a sua criação, o sistema enfrentou dificuldades, como a inaptidão em integrar todas as notificações provenientes das UFs, principalmente aquelas advindas do Estado de São Paulo, recebidas até os dias atuais por meio do sistema eletrônico de notificação PERIweb, vinculado ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (CVS-SP) (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). No entanto, apesar das adversidades encontradas, o NOTIVISA permitiu maior controle das notificações, favorecendo o cruzamento de dados e a rápida disseminação de informações de segurança (LIMA, 2013).

Ainda em 2008, houve a caracterização do SINAF como um subsistema do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), passando a envolver a ANVISA, VISAs estaduais, municipais e distrital (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). Tal organização permanece ativa até os dias atuais.

Em 2009, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.04, de 10 de fevereiro de 2009 preencheu uma lacuna existente desde a consolidação do SINAF, visto que as ações de farmacovigilância no Brasil eram amparadas apenas por legislações generalistas. Assim, a RDC n. 04/2009 determinou importantes ações a serem tomadas pelos Detentores de Registro de Medicamentos (DRMs) do Brasil no âmbito da farmacovigilância, destacando-se a implementação de uma estrutura mínima de farmacovigilância em sua organização e a notificação compulsória de EAMs por meio do sistema eletrônico definido pelo SNVS. Tal resolução também procurou definir conceitos relacionados aos EAMs e prazos para sua notificação (MENDES et al., 2008; ANVISA, [2019b?]).

Deste modo, o SNVS passou a receber notificações da Rede Sentinela, Núcleos de Segurança do Paciente (NSPs), profissionais de saúde liberais, ANVISA, VISAs estaduais, municipais e distrital, DRMs e dos próprios usuários de medicamentos (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018), apresentando um incremento anual no número de EAMs recebidos, conforme mostra a Figura 5.

**Figura 5** - Número de notificações de eventos adversos a medicamentos recebidos pelo NOTIVISA de 2008 a 2011.



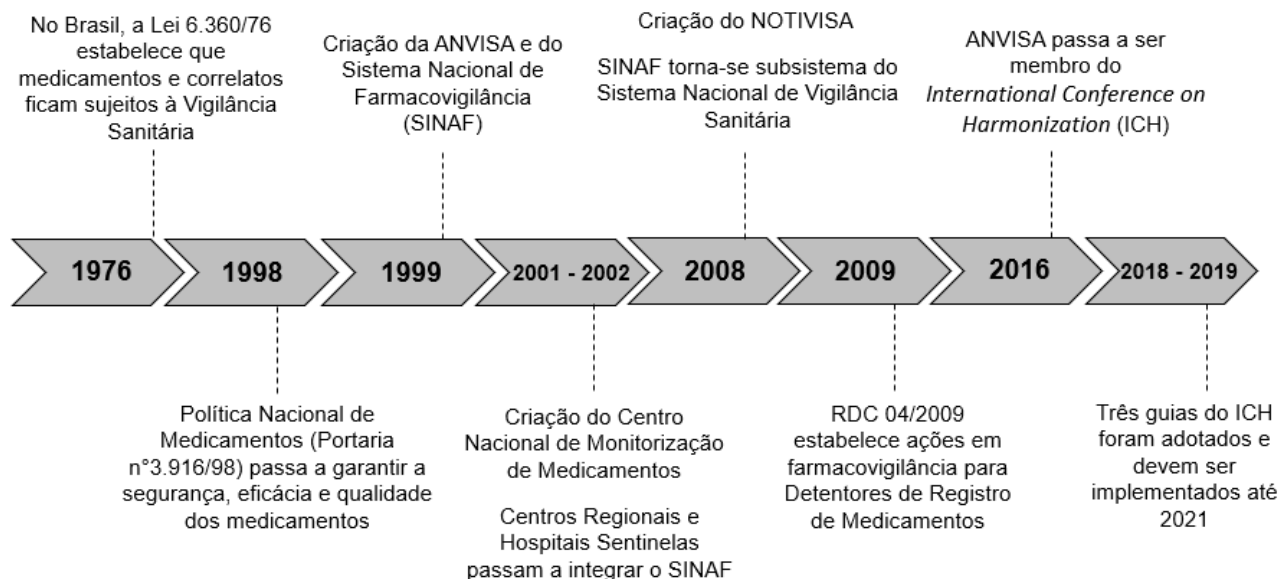
Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2012)

No final de 2016, a ANVISA foi aceita como membro do *International Conference on Harmonization* (ICH), favorecendo o alinhamento das legislações locais relacionadas a medicamentos às práticas reconhecidas internacionalmente. No mesmo ano, a ANVISA assumiu compromissos junto ao ICH no âmbito da farmacovigilância, que devem ser cumpridos até 2021. Três guias do ICH foram então adotados entre 2018 e 2019, prevendo: 1) implementação de diretrizes aplicáveis aos relatórios individuais de segurança (Guia E2D); 2) adoção do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (Guia M1) e 3) padronização de dados para a transmissão eletrônica dos relatórios individuais de segurança (Guia E2B-R3) (ANVISA, [2019c?]).

Para adequar-se a estas mudanças, diversas medidas estão sendo tomadas pela ANVISA. Em 2018, a RDC n. 04/2009 passou por Consulta Pública de forma a atender o Guia E2D. A ANVISA também lançou no final deste mesmo ano o VigiMed, que substituiu o NOTIVISA no âmbito das notificações de EAMs e eventos relacionados ao uso de vacinas, em conformidade com o Guia E2B-R3. O VigiMed é uma versão adaptada do VigiFlow, sistema disponibilizado pela OMS para enviar os dados recebidos dos CNFs diretamente ao VigiBase. Este encontra-se em fase de adaptação, e a transição entre este sistema e o NOTIVISA está ocorrendo de forma gradual no website da ANVISA.

A linha do tempo com a trajetória da farmacovigilância no Brasil, até o ano de 2019, é apresentada na Figura 6.

**Figura 6 - Linha do tempo com a trajetória da farmacovigilância no Brasil**



Fonte: Elaborada pela autora.

#### 4.2.3. Importância da farmacovigilância de fitoterápicos

Apesar da toxicidade dos medicamentos preparados à base de plantas parecer ausente quando comparada a tratamentos convencionais, estes podem provocar reações adversas como qualquer outra classe de medicamentos (BALBINO; DIAS, 2010; ANVISA, [2019a?]).

Os fitoterápicos são utilizados muitas das vezes por automedicação, para várias finalidades e sob diversas combinações, no entanto, a maioria não tem o seu perfil toxicológico bem conhecido (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; BALBINO; DIAS, 2010). Soma-se a isso o fato de que plantas medicinais e seus produtos de biotransformação são agentes xenobióticos e, portanto, podem ser potencialmente tóxicos por sua própria natureza (LANINI et al., 2009).

As preocupações com fitoterápicos vão além de seu perfil toxicológico. Estes podem desencadear reações adversas relacionadas aos seus próprios constituintes, pela interação com outros medicamentos e/ou alimentos ou até

mesmo por determinadas características intrínsecas ao usuário, tais como sua idade, gênero, fisiologia e características genéticas. Além das reações adversas propriamente ditas, outros EAMs como superdose e inefetividade terapêutica se fazem presentes (LANINI et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010).

Outros riscos associados aos fitoterápicos ocorrem não somente pelo crescimento de sua utilização, reforçado no Brasil pela disponibilização destes medicamentos no SUS, mas também devido ao ainda incipiente ramo de pesquisa para a avaliação de sua segurança, além de falhas em seu controle de produção e comercialização. Nesse sentido é importante destacar os problemas relativos às boas práticas de manipulação e produção, falta de padronização, contaminação, adulteração, preparação, dosagem e/ou identificação incorretas. Todos estes fatores de risco podem afetar a eficácia de tratamentos convencionais, reduzindo-os ou até potencializando-os (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; LANINI et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010).

Proporcionalmente à sua utilização, o número de casos de reações adversas a plantas medicinais e fitoterápicos tem aumentado no Brasil e no mundo. Tendo em vista este panorama, destaca-se a importância do papel da farmacovigilância em monitorar o seu perfil de segurança e promover o uso racional desta classe, de modo a aumentar a qualidade de vida, segurança e saúde de seus usuários (LEAL; TELLIS, 2015).

#### 4.2.4. Desafios encontrados na farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil

Até o ano de 2004, CNFs que monitoravam e avaliavam EAMs associados a fitoterápicos eram raros, mesmo dentre os Estados Membros da OMS. Levando em consideração que a segurança dos fitoterápicos tornou-se uma preocupação para as autoridades sanitárias, a OMS passou a orientar seus Estados Membros a incluir esta classe de medicamentos em seus respectivos sistemas nacionais de farmacovigilância. Importante destacar que mesmo o pequeno percentual de Estados que já trabalhava com fitoterápicos em seus sistemas de farmacovigilância nesta época, apresentavam dificuldades, tais como a falta de

metodologia na identificação e mensuração dos EAMs relacionados a fitoterápicos, a falta de informação e conhecimento técnico sobre tais eventos e a existência de sistemas de notificação inapropriados (WHO, 2004).

Os desafios da OMS, ao oferecer suporte aos seus Estados Membros, iriam muito além da inclusão dos fitoterápicos nas atividades dos sistemas nacionais de farmacovigilância. Seria desejável que regulamentações envolvendo fitoterápicos e plantas medicinais estivessem em vigor e ações relacionadas ao controle e garantia da qualidade destes produtos fossem bem estabelecidas nos diferentes Estados (WHO, 2002a). Outros exemplos de obstáculos para o estabelecimento destes sistemas é a zona ambígua entre alimentos e medicamentos em que se enquadra um número crescente de fitoterápicos e o perfil regulatório dos fitoterápicos que difere significativamente entre os países (WHO, 2004).

Como era de se esperar, nem todos os Estados conseguiram cumprir a totalidade do que fora proposto pela OMS em 2004. No Brasil, a regulamentação vigente para o controle da qualidade e registro ou notificação de fitoterápicos é a RDC n. 26 de 13 de maio de 2014. No entanto, esta resolução e as demais normas relacionadas aos fitoterápicos fazem referência unicamente à RDC n. 04/2009, não existindo, portanto, nenhuma legislação, diretriz ou guia em âmbito nacional que aborde especificamente as atividades relacionadas à farmacovigilância de fitoterápicos e que informe aos profissionais de saúde, DRMs e usuários se esta classe exige ações diferenciadas para a monitorização e garantia de sua segurança.

Não só a ausência de orientações específicas na área dificulta o desenvolvimento da farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil. De acordo com Leal e Tellis (2015), a farmacovigilância de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos continua em sua infância no país, podendo ser este quadro explicado pela existência de diferentes desafios.

Pode-se citar como um primeiro desafio a automedicação. Cerca de 76,4% dos brasileiros se automedica, seja a partir da indicação de conhecidos, de informações encontradas na internet ou em anúncios publicitários. Aliado à fácil

obtenção de fitoterápicos, tal prática faz com que os usuários não procurem orientação médica e/ou farmacêutica antes de iniciar o seu uso, não relatando, conseqüentemente, EAMs apresentados (BALBINO; DIAS, 2010; BARTIKOSKI *et al.*, 2018). A propaganda e divulgação inadequadas são fatores que facilitam a venda não controlada de fitoterápicos, contribuindo para a automedicação e comprometendo, conseqüentemente, a assistência e segurança do usuário (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008).

Em segundo lugar, o mito de que “se é natural não faz mal” estimula o consumo desta categoria de medicamentos, sendo considerado um sério problema de saúde pública (BALBINO; DIAS, 2010). O status de “natural” conferido aos fitoterápicos prevalece no pensamento de muitos usuários e profissionais de saúde, sendo uma situação de difícil reversão, uma vez que problemas relacionados à fitoterapia dificilmente são divulgados à população (LIMA, 2013).

Como um terceiro desafio, encontra-se a dificuldade em identificar EAMs relacionados a fitoterápicos e plantas medicinais, pois uma correlação direta de seu uso ao evento apresentado normalmente não é feita, dificultando o estabelecimento de uma relação causa/efeito. A falta desta correlação se dá muitas vezes pelos profissionais de saúde, que não incluem em suas atividades o questionamento sobre o uso de espécies vegetais aos pacientes e/ou que não receberam treinamento para tal e pelos usuários que normalmente omitem o uso desta classe por não caracterizarem risco à prática (LIMA, 2013). A dificuldade também decorre do conhecimento relativamente pequeno sobre a toxicidade e o perfil de reações adversas a fitoterápicos e da dificuldade em distinguir eventos de problemas relacionados à sua qualidade, tais como adulteração, contaminação e estocagem inadequada (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; BALBINO; DIAS, 2010).

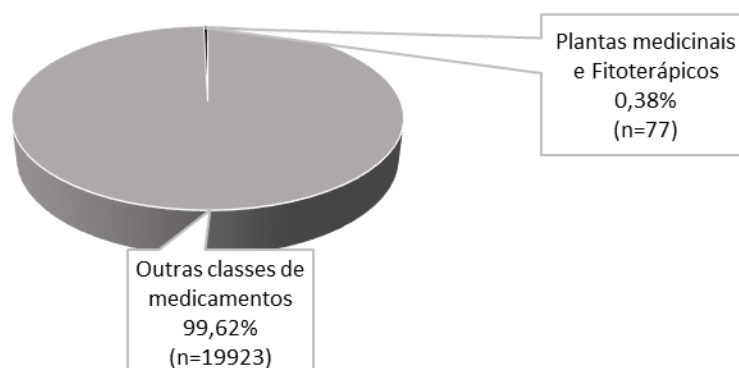
Desde a sua implementação, o sistema de farmacovigilância utilizado a nível nacional é responsável por coletar e armazenar informações de farmacovigilância de diversos produtos sob vigilância sanitária, incluindo os fitoterápicos. No entanto, o menor número de notificações relacionadas a esta

classe, indica que a farmacovigilância de fitoterápicos no país encontra-se ainda incipiente e que os sistemas utilizados no país constituem desafios adicionais (LEAL; TELLIS, 2015).

Balbino e Dias (2010) realizaram uma avaliação retrospectiva dos bancos de dados utilizados pela ANVISA (Bdfarm, Sisfarmaco e NOTIVISA), tendo analisado notificações de EAMs que citavam plantas medicinais e fitoterápicos no período de janeiro de 1999 a março de 2009. Medicamentos em fase de estudo clínico ou compostos por substâncias isoladas foram considerados como critérios de exclusão. As notificações que possuísem no mínimo informações sobre nomenclatura botânica ou marca comercial do fitoterápico somadas à descrição do evento apresentado, foram consideradas como critérios de inclusão.

No período avaliado, os bancos de dados da ANVISA acumularam 20.000 notificações, no entanto, apenas 77 notificações foram relacionadas a plantas medicinais ou fitoterápicos como suspeitos principais e secundários, como apresentado na Figura 7. Algumas das notificações relatavam mais de uma suspeita de RAM, obtendo-se um total de 165 eventos adversos a fitoterápicos (BALBINO; DIAS, 2010).

**Figura 7** - Notificações de eventos adversos relacionados a fitoterápicos comparadas às demais notificações de 1999 a 2009



Fonte: Adaptado de Balbino e Dias (2010).

Tais eventos adversos foram notificados em sua maior parte por profissionais de saúde (51%), sendo que dentre esta classe, a maioria das notificações foi proveniente de farmacêuticos (58,8%), seguidos de médicos (33,3%) e enfermeiros (7,8%). Dentre as notificações selecionadas, 30 eventos adversos foram considerados graves (18,3%), e deste total, três levaram ao óbito dos respectivos usuários (BALBINO; DIAS, 2010).

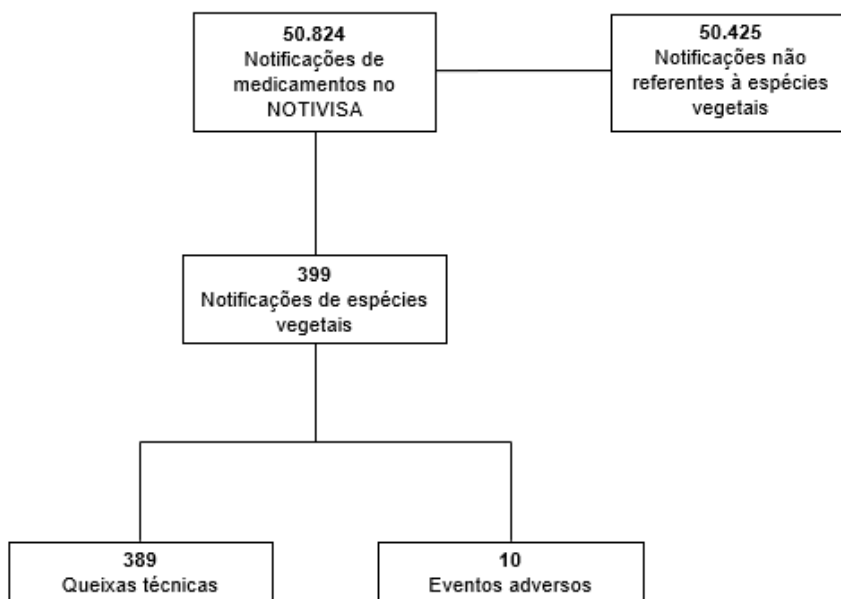
Mediante a avaliação retrospectiva realizada por Balbino e Dias (2010), também pôde-se constatar que a partir da implementação do NOTIVISA em 2008, não foram detectadas notificações de eventos adversos referentes a plantas medicinais e fitoterápicos, demonstrando que sua implementação pode ter dificultado o acesso de usuários de fitoterápicos ao sistema de farmacovigilância. Tal dificuldade pode ser justificada em parte pela necessidade de cadastro e preenchimento de um formulário extenso por este público. Outro importante fator a ser considerado, é a falta de padronização ao incluir o fitoterápico como o produto suspeito no sistema, desde que pode ser utilizada a nomenclatura botânica da espécie vegetal (completa ou não), seu nome popular ou mesmo o nome comercial do medicamento fitoterápico. Assim, Balbino e Dias (2010) sugerem que o NOTIVISA não é a ferramenta ideal para a notificação de eventos relacionados a plantas medicinais e seus derivados.

Lima em sua publicação em 2013, contribuiu para a visualização do panorama da farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil, por meio da avaliação retrospectiva de notificações (eventos adversos e queixas técnicas) relacionadas a produtos à base de espécies vegetais no NOTIVISA, no período de 2008 a 2012. Nesta avaliação, os critérios de exclusão utilizados foram notificações fora do período proposto, que não tratavam de produtos à base de espécies vegetais, que não possuíam sua descrição ou que se referiam a substâncias ativas isoladas.

A busca no sistema NOTIVISA gerou uma base de dados com 50.824 notificações ligados à categoria de medicamentos, no período supracitado. Porém, de acordo com a Figura 8, foi encontrada uma grande disparidade entre o número absoluto de notificações referentes a medicamentos (50.425 notificações

ou 99,21%) e o número daquelas relacionadas a produtos à base de espécies vegetais (399 notificações ou 0,79%) (LIMA, 2013).

**Figura 8** - Notificações relacionadas a produtos à base de espécies vegetais recebidas pelo NOTIVISA de 2008 a 2012.



Fonte: Adaptado de Lima (2013).

As 399 notificações de espécies vegetais foram, então, selecionadas por Lima (2013) para análises posteriores, e, deste total, apenas 10 notificações (ou 2,5%) estavam relacionadas a eventos adversos. Assim, enquanto os demais medicamentos apresentam certa similaridade entre o número de eventos adversos e queixas técnicas notificadas, no cenário da fitoterapia, a notificação de eventos adversos é cerca de 38 vezes menor do que a notificação de queixas técnicas, conforme apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Tipos de notificações relacionadas a produtos à base de espécies vegetais em relação aos demais medicamentos no NOTIVISA de 2008 a 2012

Tipo de notificação	Produtos à base de espécies vegetais notificados como medicamentos		Demais medicamentos notificados	
	NF	%	NC	%
Eventos Adversos	10	2,5	23.343	46
Queixas Técnicas	389	97,5	27.082	54
TOTAL por categoria de produtos	399	100	50.425	100

NF + NC=50.824

Onde NF= número de notificações de produtos à base de espécies vegetais e NC =medicamentos convencionais

Fonte: Adaptado de Lima (2013).

Quanto ao profissional notificador, o farmacêutico destacou-se, sendo responsável por 3,5% das notificações relacionadas a produtos à base de espécies vegetais, sendo seguido por médicos (0,5%) e enfermeiros (0,3%). Além disso, 60% dos EAMs relacionados a produtos à base de espécies vegetais foram considerados como graves e 40% categorizados como não graves.

A estrutura das notificações também foi analisada, tendo apresentado em média 50% dos campos de seu formulário não preenchidos pelo notificador. Ademais, 90% das notificações tinham campos não informados a respeito da história clínica do paciente e 80% apresentavam campos não informados a respeito das providências adotadas após o aparecimento do EAM. Lima (2013) então destaca que as notificações incompletas constituem um indicador de má notificação, prejudicando o panorama geral do perfil de farmacovigilância do país.

Apesar dos dados obtidos por Balbino e Dias (2010) e Lima (2013) abrangerem períodos distintos do SINAF, ambos apontam a pequena percentagem de notificações relacionadas a plantas medicinais e fitoterápicos e a contribuição dos farmacêuticos frente aos demais profissionais de saúde na realização destas notificações. A avaliação de Lima (2013), no entanto, encontra

uma maior percentagem de eventos classificados como graves, e, ao analisar detalhadamente a estrutura das notificações, destaca o incontestável estado de subnotificação em que se encontram os eventos adversos relacionados ao uso dos fitoterápicos, afirmando-se tratar de um dos principais fatores limitantes à efetividade da farmacovigilância, por limitar a avaliação de seu risco e gerar atrasos na emissão de sinais de segurança.

#### **4.3. Medidas e estratégias no âmbito da farmacovigilância de fitoterápicos**

Considerando que o crescimento do uso de fitoterápicos no Brasil é acompanhado pelo aumento no número de reações adversas, e que o SINAF conta com quadro de subnotificação relacionado a esta categoria desde 1999, torna-se imprescindível a proposição, implementação e utilização de medidas e estratégias que contribuam tanto para o fortalecimento como para a adesão à farmacovigilância de fitoterápicos, também denominada “fitofarmacovigilância”. A prática da fitofarmacovigilância contribui para o uso racional, seguro e com qualidade desta classe, diminuindo, conseqüentemente, os riscos aos quais os usuários estão expostos durante a sua utilização (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; LANINI et al., 2009).

Como exemplo de experiência em fitofarmacovigilância a nível internacional, tem-se a Itália, que conta com um programa específico de fitofarmacovigilância, além de regulamentação avançada na área (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008). Neste país, a farmacovigilância foi implementada em 1991 e, por alguns anos, uma comissão específica coletava e examinava RAMs provenientes de fitoterápicos. Em 2001, um Centro de Controle de RAMs dedicado exclusivamente a produtos medicinais à base de plantas foi ativado (CAPASSO et al., 2006). Menniti-Ippolito et al. (2008) analisaram o sistema italiano de suspeita de reações adversas a produtos de origem natural de 2002 a 2007, tendo apontado que, das 233 notificações recebidas neste período, 68% estavam ligadas a fitoterápicos.

Outro exemplo a ser citado é o da Austrália, que regulamenta medicamentos à base de plantas desde 1989. Neste país, as reações adversas a plantas medicinais e fitoterápicos são relatadas por meio do *Therapeutic Goods Administration* (TGA) – órgão que regulamenta o uso de produtos terapêuticos no país e que publica tais reações em seu website oficial, para fins de alerta à população. Tal órgão também exerce controle sobre o marketing e publicidade dos fitoterápicos, de maneira que haja responsabilidade social e que o usuário não seja enganado por falsas propagandas (TGA, [2019?]).

Sabe-se que o Brasil possui um sistema econômico-social discrepante em relação aos países anteriormente citados e que a fundação de sua Agência Nacional de Vigilância Sanitária é relativamente recente. No entanto, de acordo com Leal et al. (2019), ao utilizar indicadores da OPAS, OMS e *Management Science for Health* (MSH), que analisam o sistema de farmacovigilância atuante em diferentes países, foi apontado que a ANVISA é comparável às agências sanitárias da Espanha, Europa e Estados Unidos em termos de competência (LEAL et al., 2019).

Considerando-se este panorama, a atual estrutura da ANVISA e tomando como exemplo as atividades realizadas em países avançados no âmbito da fitofarmacovigilância, pode-se propor a divulgação de informes relacionados a fitoterápicos em boletins de farmacovigilância e a divulgação de alertas relacionados a esta classe no website da Agência. Por meio destas ações, poderia ser divulgado à população o quadro de subnotificação em que se encontram os eventos adversos relacionados a fitoterápicos e como esta classe não é isenta de riscos, através da exemplificação de EAMs recebidos pelo SINAF. Tais medidas seriam iniciativas relativamente simples, porém de ampla divulgação, na tentativa de romper o mito de que “se é natural, não faz mal”. Além disso, a divulgação de tais informações seria uma forma de alertar usuários e profissionais de saúde sobre a importância de notificar sinais e sintomas apresentados durante a utilização de fitoterápicos, constituindo, portanto, uma tentativa de implementar a consciência da fitofarmacovigilância e de diminuir os índices de subnotificação atualmente observados.

Ainda no âmbito da comunicação, propõe-se que cuidados adicionais sejam dispensados à propaganda e divulgação de fitoterápicos em meios de comunicação, de forma a assegurar que as informações completas a respeito de sua utilização, incluindo risco e benefícios, sejam divulgadas de forma adequada à população.

Com relação aos sistemas de notificação utilizados em âmbito nacional, pode-se observar que a transição gradual do NOTIVISA para o VigiMed visa melhorias substanciais ao processo de notificação pela adoção de um formulário padronizado internacionalmente. Entretanto, propõe-se aproveitar o momento de transição entre estes sistemas, para que tal formulário seja revisado, considerando apontamentos que trariam benefícios à vigilância de fitoterápicos, como: 1) a redução do formulário em extensão tornando-o mais simplificado; 2) a presença de um item denominado “não possuo esta informação” em campos não críticos, a fim de diminuir a quantidade de campos incompletos no formulário; 3) a inclusão de um sistema de códigos padronizados para a notificação de plantas medicinais e fitoterápicos como medicamento suspeito, seja por meio da disponibilização do documento com a Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) específica para plantas medicinais, denominado *Herbal ATC Index*, no website da ANVISA ou por meio da criação de uma lista suspensa com as principais nomenclaturas botânicas no próprio campo de notificação; e 4) a disponibilização de um documento no website da ANVISA com o passo a passo demonstrando como a notificação deve ser realizada, a fim de dirimir possíveis dúvidas do notificador e auxiliá-lo no preenchimento dos campos de forma correta.

No contexto de propostas ao novo sistema de notificação, também se destaca aquelas feitas por Balbino e Dias (2010) e Lima (2013) sobre a importância da divulgação dos dados recebidos pelo sistema. Um mecanismo efetivo de feedback de forma periódica poderia sensibilizar profissionais de saúde e usuários quanto ao risco associado ao uso indiscriminado dos fitoterápicos, além de auxiliar na atualização das bulas de medicamentos fitoterápicos, possibilitando uma análise risco-benefício atualizada e mais robusta desta classe.

As propostas listadas anteriormente são importantes à medida que ações efetivas em fitofarmacovigilância podem ser tomadas a partir de uma notificação adequada e completa, devendo o órgão competente tomar as ações necessárias para que o sistema de notificação não constitua um desafio adicional para a consolidação da prática em fitofarmacovigilância.

Um outro desafio à prática de fitofarmacovigilância no país é a capacitação dos profissionais de saúde nesta área. Assim, propõe-se que a capacitação deve ter início na formação dos profissionais de saúde, seja em cursos de graduação ou pós-graduação, sendo fundamental a inserção de conteúdos referentes à farmacovigilância em todos os currículos de cursos da área da saúde. Na disciplina em que o conteúdo fosse ministrado, os conceitos básicos sobre o tema e sua aplicabilidade na rotina dos diferentes profissionais de saúde poderiam ser trabalhados, demonstrando a importância da segurança do paciente ao longo de seu tratamento medicamentoso. Os canais de notificação locais e nacional também poderiam ser apresentados e informações reais, como casos clínicos, por exemplo, poderiam ser incorporadas, de forma a sensibilizar ainda mais estes profissionais.

Levando em consideração a dificuldade dos profissionais em identificar e estabelecer relação causal entre o evento apresentado pelo usuário e o uso de fitoterápicos, também caberia a esta disciplina inserir módulos sobre fitoterápicos e plantas medicinais, de modo a estimular o senso crítico de avaliação dos efeitos tóxicos que fitoterápicos e derivados podem provocar no usuário, incentivando a investigação em torno desta classe nas relações causa-efeito durante a anamnese do paciente.

Para aqueles profissionais formados e que já atuam nos sistemas de saúde, poderia haver a oferta de cursos em fitofarmacovigilância, de forma presencial ou por meio de websites. A mesma estratégia poderia ser adotada, uma vez que profissionais já treinados estivessem atuando em suas áreas. Dessa forma, a realização de treinamento continuado por meio de websites a que estes profissionais tivessem acesso, no mínimo, uma vez por ano, seria essencial para a renovação de seu conhecimento. Dessa forma, motivar-se-ia a inserção da prática

de notificação de eventos adversos em suas rotinas de trabalho até que esta se tornasse um hábito.

Dados obtidos por Herdeiro et al. (2012) demonstram que intervenções educativas voltadas a médicos e farmacêuticos realizadas pela Unidade de Farmacovigilância do Norte de Portugal a partir de 2002 levaram a mudanças consideráveis no panorama de farmacovigilância local e no próprio Sistema Nacional de Farmacovigilância, por meio de um aumento no número de notificações espontâneas recebidas. Tal estudo corrobora a necessidade de intervenções educativas aos profissionais de saúde e intervenções de reforço, que acarretem na efetividade da prática da fitofarmacovigilância.

Saindo do âmbito da capacitação profissional e educação contínua, pode-se perceber, por meio das avaliações realizadas por Balbino e Dias (2010) e Lima (2013), que, apesar do perfil dos notificadores de eventos adversos relacionados a fitoterápicos ser heterogêneo, é o farmacêutico quem apresenta destaque em número de eventos notificados. Tal fato corrobora a proposta de que o farmacêutico deve conscientizar os demais profissionais de saúde em seu ambiente de trabalho, frente à problemática da subnotificação relacionada a fitoterápicos.

A prática multiprofissional também aumenta as chances de que problemas relacionados à terapia sejam detectados previamente e que todos os parâmetros que possam estar associados às causas do evento sejam identificados e avaliados de forma adequada, contribuindo para o estabelecimento da relação causa/efeito entre fitoterápico e evento apresentado, detecção rápida da reação adversa ao fitoterápico, diminuição de gastos hospitalares e tempo de internação e, em última análise, para o uso racional dos fitoterápicos (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; LIMA, 2013).

A mobilização social, no entanto, não se restringe à capacitação dos profissionais de saúde. A população também deve ser conscientizada, de modo a contribuir para o uso racional de medicamentos.

Em primeiro lugar, propõe-se que a automedicação seja desencorajada, pois ela contribui para o uso de medicamentos sem a orientação e supervisão de

um profissional de saúde e para uma série de implicações, como a aquisição de medicamentos de fontes ilegais (isto é, sem registro junto à ANVISA), favorecimento de interações medicamentosas, uso fora da indicação e das posologias preconizadas e falta de percepção quando do aparecimento de eventos adversos.

A conscientização da população também deve ser feita quanto à necessidade de relatar ao médico e farmacêutico, ou outro profissional de saúde que preste assistência ao paciente, qualquer evento, sinal ou sintoma esperado ou inesperado que apareça durante o tratamento medicamentoso. Dessa forma, a comunicação entre usuário e profissional de saúde deve ser apoiada, estimulando a desmistificação de que “se é natural, não faz mal”.

Tais incentivos e conscientizações podem ser realizados dentro das unidades de saúde, onde usuários retiram seus medicamentos diariamente e aos quais, portanto, muitos têm acesso. Podem ser realizadas por profissionais que dispensam os medicamentos a estes usuários ou através da presença de um profissional de saúde disposto a tirar dúvidas e fornecer orientações aos pacientes ali presentes. Tais medidas também podem se dar por meio da organização e promoção de rodas de conversa e palestras assistidas por profissionais de saúde ou através da distribuição de folhetos contendo informações sobre o risco da automedicação, necessidade de se buscar recomendações de uso com profissionais de saúde e procurar atendimento diante de qualquer suspeita de reação adversa. Esses folhetos devem apresentar linguagem de fácil entendimento e podem ser distribuídos no momento da retirada dos medicamentos ou mesmo na saída das unidades de saúde.

Finalmente, deve-se considerar que o Brasil ainda apresenta outros obstáculos que dificultam e limitam a prática da fitofarmacovigilância, como a falta de incentivo a pesquisas sobre plantas medicinais, falta de pesquisas para a avaliação e garantia do uso seguro e eficaz de plantas medicinais e fitoterápicos, bem como problemas relacionados à garantia de sua qualidade (BALBINO; DIAS, 2010; OLIVEIRA; LEHN, 2015).

Considerando que pequena percentagem das espécies existentes no país são investigadas fitoquímica e farmacologicamente, propõe-se que recursos e investimentos em infraestrutura e capacitação científica sejam realizados, de modo a fornecer o incentivo necessário à pesquisa nesta área.

Questões relacionadas à qualidade de plantas medicinais e fitoterápicos também são de extrema importância, sendo necessário que estes atendam quesitos de qualidade, segurança e eficácia preestabelecidos (LIMA, 2013). Assim, propõe-se que haja forte regulamentação e fiscalização pelos órgãos responsáveis, durante sua pesquisa e desenvolvimento, produção, comercialização e publicidade.

Desta forma, fica claro que os riscos relacionados ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos é uma realidade da qual o país não pode mais fugir, tornando-se necessária a implantação de políticas e atividades em fitofarmacovigilância eficientes no país, de forma a minimizar os riscos à população durante a utilização de fitoterápicos (LANINI et al., 2009).

## **5. CONCLUSÕES**

Diferentes razões motivam o crescimento do uso de fitoterápicos e levam à sua maior aceitação pela população. Iniciativas empreendidas pela OMS contribuíram para que seus Estados Membros implementassem políticas voltadas à MT/MCA, incluindo práticas relacionadas à fitoterapia, em seus respectivos sistemas de saúde. No Brasil, a promoção do uso de fitoterápicos se deu principalmente pela PNPIC, PNPMF e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que permitiram o maior desenvolvimento e utilização da fitoterapia em âmbito nacional.

Proporcionalmente ao crescimento em sua utilização, o número de reações adversas a fitoterápicos aumentou, reforçando a importância das atividades em farmacovigilância para monitorar o perfil de segurança desta classe. No entanto, apesar deste sistema estar passando por um importante processo de transição no Brasil, a farmacovigilância de fitoterápicos ainda continua em sua

infância, encontrando diversos desafios para o seu crescimento e consolidação no país.

Os quadros de subnotificação e notificação incompleta constituem os maiores desafios à farmacovigilância de fitoterápicos, tornando imprescindível a proposição e implementação de medidas e estratégias que contribuam para o fortalecimento e adesão à esta ciência e suas atividades.

A divulgação de informações relacionadas à fitofarmacovigilância, capacitação e educação continuada de profissionais de saúde, conscientização dos usuários, investimentos em infraestrutura científica e forte fiscalização dos órgãos competentes são de extrema necessidade para minimizar os riscos da população durante a utilização de fitoterápicos.

É necessário que haja o engajamento de agências sanitárias, profissionais de saúde e usuários, para que a fitofarmacovigilância promova o uso racional e seguro de fitoterápicos de forma efetiva.

## 6. BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Boletim de FARMACOVIGILÂNCIA**, ano 1, n. 1, ju./set. 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+01/ec9f5a88-7c65-40a1-80a3-30efa9aea1c4>. Acesso em: 12 jul. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Boletim de FARMACOVIGILÂNCIA**, ano 2018, n. 5. [s.n.]: Anvisa, [2019c?]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+05/8de4c366-c7b8-45a2-9aea-fe087da76ed1>. Acesso em: 12 jul. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Medicamentos Fitoterápicos e plantas medicinais**. [s.n.]: Anvisa, [2019a?]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/fitoterpicos>. Acesso em: 17 jul. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **O que é farmacovigilância?** [s.n.]: Anvisa, [2019b?]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=584443&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33868&\\_101\\_urlTitle=conceitos-e-definicoes-de-farmacovigilancia&inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=584443&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=conceitos-e-definicoes-de-farmacovigilancia&inheritRedirect=true). Acesso em: 17 jul. 2019.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Rev. Bras. Farmacogn.**, Curitiba, v. 20, n. 6, p. 992-1000, dez. 2010.

BARTIKOSKI, B. J. et al. Automedicação: riscos e consequências. **Farmacológico**, Rio Grande do Sul, 24 jun. 2018. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/farmacologica/2018/06/24/um-pouco-sobre-a-automedicacao/>. Acesso em: 25 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1998.

BRASIL. Decreto n. 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2006b

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.960, de 09 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.4 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC n. 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS**. [s.n.]: Ministério da Saúde, [2019b?]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnmpf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>. Acesso em: 10 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**: atitude de ampliação de acesso. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares**: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas\\_integrativas\\_complementares\\_plantas\\_medicinais\\_cab31.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf). Acesso em: 10 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas Integrativas e Complementares (PICS):** quais são e para que servem. [s.n.]: Ministério da Saúde, [2019a?]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/praticas-integrativas-e-complementares>. Acesso em: 20 jun. 2019.

CAPASSO, F. et al. **Fitofarmacovigilanza:** Vigilanza sulla sicurezza dei prodotti fitoterapici. Springer. 205 p. 2006.

CARVALHO, C. B. C. et al. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **J. Ethnopharmacol.**, v. 212, p. 29–35, 2018.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers in PHARMACOLOGY**, USA, v. 4, p. 1-10, 2014.

HERDEIRO, M. T. et al. O Sistema Português de Farmacovigilância. **Acta Medica Portuguesa**, v. 25, p. 241-249, 2012.

KLEIN, T. et al. **Fitoterápicos:** um mercado promissor. Maringá: UEM, 2009.

LANINI, J. et al. “O que vêm da terra não faz mal” - relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP. **Rev. Bras. Farmacogn.**, João Pessoa, v. 19, n. 1a, p. 121-129, mar. 2009.

LEAL, L. R.; TELLIS, C. J. M. Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, p. 253-303, out./dez. 2015.

LEAL, M. M. et al. A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the European Union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites. **Daru**, n. 27, p. 379-387, 2019.

LIMA, L. O. **Farmacovigilância no Brasil:** panorama das notificações no âmbito da fitoterapia. 2013. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

MACEDO, J. A. B. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores. **Fiocruz**, Rio de Janeiro, 2016.

MENDES, M. C. P. et al. História da Farmacovigilância no Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, p. 246-251, 2008.

MENNITI-IPPOLITO, F. et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, p. 626-35, 2008.

MOTA, D. M.; VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, 2018.

OLIVEIRA, F. G. S.; LEHN C. R. Riscos e Perspectivas na Utilização de Fitoterápicos no Brasil. **Opará: Etnicidades, Movimentos Sociais e Educação**, v. 3, n. 4, p. 35-44, 2015.

RIBEIRO, L. H. L. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 1733-1742, 2019.

SILVEIRA, D.; OLIVEIRA, A. D. Fármacos, plantas medicinais e alimentos e o farmacêutico nesse contexto. **Infarma – Ciências Farmacêuticas**, v. 26, p. 139, 2014.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Rev. Bras. Farmacogn.**, João Pessoa, v. 18, n. 4, p. 618-626, dez. 2008.

TEIXEIRA, J. B. P. et al. A Fitoterapia no Brasil: da Medicina Popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde. **PROPLAMED**, Juiz de fora, UFJF, [2012?].

TELES JUNIOR, E. Práticas integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o SUS. **Estud. av.**, São Paulo, v. 30, n. 86, p. 99-112, 2016.

TESSER, C. D.; SOUSA, I. M. C.; NASCIMENTO, M. C. Práticas Integrativas e Complementares na Atenção Primária à Saúde brasileira. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 1, p. 174-188, 2018.

THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION – TGA. **An overview of the regulation of complementary medicines in Australia**. [s.n.]:TGA, [2019?]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/overview-regulation-complementary-medicines-australia>. Acesso em: 25 ago. 2019.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. **Birth Defects Res. C. Embryo Today**, v. 105, n. 2, p. 140-56, jun. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Essential medicines and health products**. [s.l.]: WHO, [2019b?]. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/news/glob\\_pharmvig\\_database\\_qa/en/](https://www.who.int/medicines/news/glob_pharmvig_database_qa/en/). Acesso em: 20 jul. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global Report on Traditional and Complementary Medicine**. Geneva: WHO, 2019a. 228 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for the appropriate use of herbal medicine**. Manila: WHO, 1998. 89 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems**. Geneva: WHO, 2004. 82 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines**: report of a WHO Global survey. Geneva: WHO, 2005. 156 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products**. Geneva: WHO, 2002a. 148 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Traditional Medicine Strategy 2002-2005**. Geneva: WHO, 2002b. 74 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Traditional Medicine Strategy 2014-2023**. Geneva: WHO, 2013. 78 p.

## 7. ANEXOS

Não aplicável.

27/09/2019 *Luana V. C. Lamy*

Data e assinatura do aluno(a)

27/09/2019 *Edna Kato*

Data e assinatura do orientador(a)