

Agrotóxicos em plantas medicinais empregadas na produção de fitoterápicos: uma revisão de literatura

Pesticides in medicinal plants used in the production of phytotherapy: a literature review

Adrielle Augusto da Silva

Discente da Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, Anápolis, GO, Brasil.

Carolina Leite da Silva

Discente da Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, Anápolis, GO, Brasil.

Lucimar Pinheiro Rosseto

Docente da Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, Anápolis, GO, Brasil.

DOI: 10.47573/aya.5379.2.95.3

RESUMO

A fim de garantir a segurança e eficácia de um fitoterápico, a planta medicinal empregada na produção do medicamento deve ser submetida ao controle de qualidade, e entre as análises realizadas encontra-se a análise de agrotóxicos. Neste sentido, esta pesquisa tem por objetivo descrever as normas específicas para a regulamentação dos fitoterápicos, as principais indústrias farmacêuticas certificadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA para a produção dos fitoterápicos, o levantamento de quais agrotóxicos devem ser analisados nas matérias-primas vegetais e metodologias aplicadas para a detecção de resíduos de agrotóxicos, bem como a importância do monitoramento destes para a saúde pública. Trata-se de uma pesquisa de abordagem qualitativa e método de pesquisa bibliográfica e documental, foram utilizadas as seguintes bases de dados separadamente: Scielo, Lilacs, Medline, Science Direct, PubMed, e os descritores: “agrotóxicos”, “plantas medicinais”, “fitoterápicos”, “normas de regulamentação”. Apesar de não haver métodos oficiais para a análise de agrotóxicos, os métodos cromatográficos são comumente utilizados, sendo eficazes por permitir a separação de componentes em amostras complexas. A indústria de plantas medicinais e fitoterápicos desempenham um papel importante para garantir o acesso a medicamentos seguros, no entanto, com o levantamento de registros de fitoterápicos de 2015 a 2022 das principais empresas com base de dados da ANVISA, percebe-se a necessidade de fortalecer políticas que estimulem o uso de fitoterápicos. Considerando que os agrotóxicos são nocivos à saúde humana, se faz necessário a monitoração destes resíduos de forma a garantir a segurança e eficácia do medicamento fitoterápico à população.

Palavras-chave: agrotóxicos. plantas medicinais. fitoterápicos. normas de regulamentação.

ABSTRACT

In order to secure the safety and efficiency of a herbal medicine, the medicinal plant used in the production of the medicine must be submitted to quality control, and among the analyses carried out is the pesticides residues analysis. In this regard, this research aims to describe the specific guidelines for the regulation of herbal medicines, the main pharmaceutical industries certified by the National Agency of Sanitary Vigilance - ANVISA for the production of herbal medicines, the evaluation of which pesticides must be analyzed in the plant feedstocks and methodologies applied for the detection of pesticides residues, as well as the importance of monitoring these for public health. This is a research about qualitative approach, bibliographic and documental research method, the following databases were used separately: Scielo, Lilacs, Medline, Science Direct, PubMed, and the descriptors: “pesticides”, “medicinal plants”, “phytotherapics”, “regulation guidelines”. Despite not having official methods to the analysis of pesticides, the chromatographic methods are commonly used, being effective by permitting the separation of components in complex samples. The industry of medicinal plants and phytotherapics play an important role on ensuring access to safe medicines, however, with the survey of phytotherapics registers from 2015 to 2022 of the main companies according to ANVISA’s database, you can see the need to enhance politics that encourage the use of phytotherapics. Considering that pesticides are harmful to human health, it is necessary to monitor these residues, in order to guarantee the safety and efficiency of the herbal medicine to the population.

Keywords: pesticides. medicinal plants. herbal medicines. regulation norms.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, são descobertos diversos e relevantes medicamentos relacionados direta ou indiretamente às espécies vegetais, isso demonstra a importância das plantas medicinais (PM) e seus derivados para a saúde humana (CECHINEL, ZANCHETT, 2020). O Brasil é um país que possui ampla e rica biodiversidade que pode ser aproveitada para a produção de fitoterápicos (OLIVEIRA, 2012).

Assim como todos os medicamentos, os fitoterápicos possuem normas que os regulamentam, permitindo serem manipulados ou industrializados conforme a legislação brasileira. Estes podem ainda ser destinados ao uso humano ou veterinário, sendo regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pelo ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), (BRASIL, 2018).

Para que um fitoterápico tenha sua eficiência e eficácia comprovadas é necessário que seja submetido às análises através do controle de qualidade, dentre os testes, deverá ser executada a análise de agrotóxicos, sendo que estes, se existentes, deverão encontrar-se dentro dos limites aceitáveis e propostos pelas Farmacopeias e códigos oficiais (BRASIL, 2019).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, as análises devem ser realizadas em drogas vegetais e/ou derivados vegetais, ou seja, as partes da planta na qual contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, ou os produtos provenientes da extração da PM fresca ou da droga vegetal (BRASIL, 2014).

Estudos confirmam os riscos que a exposição humana aos agrotóxicos implica à saúde, incluindo casos de toxicidade aguda, com sintomas de dores de cabeça, dores no estômago, vômitos, erupções cutâneas, distúrbios respiratórios, irritação nos olhos, convulsões e coma, e toxicidade crônica, como a carcinogênese, teratogenicidade, mutagenicidade, neurotoxicidade e efeitos sobre a reprodução, além disso também podem ser desreguladores endócrinos (ZUIN e VILEGAS, 2000; KALYABINA et. al, 2021).

A RDC nº 26/2014, estabeleceu um prazo de dois anos, a partir de sua publicação, para adequação das empresas produtoras de fitoterápicos e apresentação dos laudos de resíduos de agrotóxicos. Contudo, esse prazo já foi alterado ou suspenso por meio das RDC's nº 77/2016, 93/2016, 105/2016, 196/2017 e 235/2018. Por fim, a última RDC nº 235/2018 estabeleceu o prazo final de 25 de junho de 2019 para adequação e apresentação das análises (BRASIL, 2019).

São permitidos o uso de agrotóxicos em plantas medicinais somente aqueles que tenham sido registrados para a cultura específica, onde os Limites Máximos do Resíduo (LMR) são estabelecidos no momento do registro. Contudo, a Farmacopeia Brasileira (FB) traz as determinações a serem seguidas, de tal modo, que além dos limites estabelecidos nas monografias dos agrotóxicos aprovados, aplicam-se também os limites expostos na FB (BRASIL, 2019).

Para facilitar a implementação dessas análises no Brasil, a ANVISA, fez algumas concessões, como a isenção da apresentação dos testes de resíduos de agrotóxicos nos casos de cultivo orgânico, e permite que análises realizadas pelo fabricante do insumo vegetal, não careça da realização dos testes por parte do fabricante do medicamento. (BRASIL, 2019).

Ainda não há métodos oficiais para a determinação de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais empregadas na produção de fitoterápicos, porém, é necessário que os métodos utilizados sejam farmacopeicos ou validados. A ANVISA acatou alternativamente à RDC nº 166 de 24 de julho de 2017 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos, as determinações na Norma SANTE nº 11813/2017, incluindo orientações para validação dos métodos e possível matrização de grupos de insumos para análise (BRASIL, 2019).

Uma vez que o Brasil é o país que mais consome agrotóxicos no mundo (GOMES, 2020), torna-se essencial esta análise garantindo a qualidade das plantas medicinais e fitoterápicos. Consequentemente, a avaliação da presença de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais é uma forma de preservar a saúde humana e uma garantia à população ao acesso seguro de medicamentos.

PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Políticas públicas relativas as plantas medicinais e fitoterápicos

Com o intuito de estabelecer diretrizes para a atuação do governo na área de plantas medicinais e fitoterápicos, desde 2006, estão vigentes a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos - PNPMF, por meio da Portaria nº 971/2006 e do Decreto nº 5.813/2006.

Em dezembro de 2008, foi publicada a Portaria nº 2.960, que aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e criou o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. O primeiro objetivo do programa é construir e aperfeiçoar o marco regulatório em todas as etapas da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos, a partir dos modelos e experiências existentes no Brasil e em outros países (BRASIL, 2018, p.12).

Desde a implantação da PNPMF e PNPIC a Farmacopeia Brasileira, através do Comitê de Apoio à Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, tem se dedicado às questões existentes para as plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2006). E para a consolidação dessas políticas no serviço de saúde pública, foram aprovados: a) o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, por meio da RDC nº 84, de 17 de junho de 2016, e recentemente b) o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição, através da RDC nº 463/2021. Ambos foram elaborados na tentativa de promover e contribuir com uma fitoterapia racional, orientando na prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2016; BRASIL 2021)

Normas específicas para a regulamentação de fitoterápicos no Brasil

Para a regulamentação de fitoterápicos, no Brasil, existem normas específicas desde 1967, através da Portaria nº 22, que foi seguida pela Portaria nº 06, publicada em 1995; RDC nº 17, publicada em 2000; RDC nº 48, publicada em 16 de março de 2004; RDC nº 10, de 09 de março de 2010, RDC nº 14, publicada em 05 de abril de 2010; e a norma vigente RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, (Quadro 1), (BRASIL, 2018).

Além da RDC nº 26/2014, que apresenta a comprovação da segurança e eficácia do fitoterápico como um critério obrigatório e estabelece parâmetros de controle de cada etapa da produção, desde a matéria-prima vegetal ativa até o produto acabado, há outras normas que

complementam as orientações quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos que estão dispostos no quadro 1.

As empresas que produzem os insumos vegetais para a comercialização, obrigatoriamente necessitam possuir Autorização de Funcionamento emitida (AFE) pela ANVISA de forma a autorizar a fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), além disso, devem seguir requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), dispostos na RDC nº 69/2014. (BRASIL, 2018).

Com relação a comercialização, apenas as indústrias farmacêuticas certificadas pela ANVISA, conforme preconiza a RDC nº 17/2010 que dispõe sobre as BPF de medicamentos, são autorizadas a registrar e produzir os fitoterápicos, essa certificação garante o cumprimento da empresa com as normas estabelecidas e que possui as condições necessárias exigidas para a produção do medicamento (BRASIL, 2010).

O Quadro 1, traz em ordem cronológica as normas específicas descritas para o medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico.

Quadro 1 - Normas específicas para registro e fabricação de fitoterápicos e produto tradicional fitoterápico

Portaria nº 22, de 30 de outubro de 1967	Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia, que estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas.
Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995	Atualiza a Portaria nº 22 de 1967.
RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos
RDC nº 48, de 16 de março de 2004	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos
RDC nº 10, de 09 de março de 2010	Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA e dá outras providências
RDC nº 14, publicada em 05 de abril de 2010	Substitui a RDC nº 48 para registro de fitoterápicos.
RDC nº 13, de 14 de março de 2013	Boas Práticas de Fabricação (BPF) para os produtos tradicionais fitoterápicos
RDC nº 26, de 13 de maio de 2014	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.
RDC nº 66, de 26 de novembro de 2014	Altera o Anexo IV da RDC nº 26/2014
RDC nº 38, de 18 de junho de 2014	Dispõe sobre a realização de petições pós registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências
IN nº 02, de 13 de maio de 2014	Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado".
IN nº 04, de 18 de junho de 2014	Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.
IN nº 05, de 18 de junho de 2014	Dispõe sobre os procedimentos relacionados ao protocolo do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições pós registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 38, de 18 de junho de 2014.
RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
RDC nº 84, de 17 de junho de 2016	Aprova o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e dá outras providências.
RDC nº 463, de 27 de janeiro de 2021	Dispõe sobre a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição

Legenda: RDC = Resolução da Diretoria Colegiada; IN = Instrução Normativa
Fonte: BRASIL, 2018 adaptada pelas autoras, 2022.

Principais indústrias farmacêuticas certificadas pela agência nacional de vigilância sanitária para a produção de medicamentos fitoterápicos, desde 2015 até os dias atuais

A indústria de plantas medicinais e fitoterápicos representa uma excelente alternativa para garantir o acesso a medicamentos seguros e eficazes com preços compatíveis, a partir da exploração da rica biodiversidade brasileira, possibilitando também a ampliação das opções terapêuticas oferecidas aos usuários do SUS (HASENCLEVER *et al*, 2017).

A lista de registro de plantas medicinais e fitoterápicos da ANVISA traz atualmente 1.174 registros, mas dentre esses, apenas 343 estão válidos para produção e comercialização. A tabela 1 traz a quantidade de registros de vinte empresas selecionadas de 2015 a 2022.

Tabela 1 - As vinte (20) principais empresas do setor de plantas medicinais e fitoterápicos por quantidade de registros, 2015 – 2022.

20 empresas selecionadas	N. Registros	
	2015 – 2022	
	N	%
Herbarium Laboratório Botânico	28	8,16
Laboratório Catarinense Ltda	17	4,95
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	16	4,66
Natulab Laboratório S.A	16	4,66
Kley Hertz Farmacêutica S.A	15	4,37
Myralis Indústria Farmacêutica Ltda -	14	4,08
Airela Indústria Farmacêutica Ltda.	13	3,79
Laboratório Vitalab Ltda	11	3,20
Infan Indústria Química Farmacêutica Nacional S/A	9	2,62
Marjan Indústria e Comércio Ltda	9	2,62
Vídora Farmacêutica Ltda	9	2,62
Bionatus Laboratório Botânico Ltda	8	2,33
Farmoquímica S/A	8	2,33
Pharmascience Indústria Farmacêutica S.A	8	2,33
Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	7	2,04
Geolab Indústria Farmacêutica S/A	7	2,04
Arese Pharma Ltda	6	1,74
As Ervas Curam Industria Farmacêutica Ltda	6	1,74
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A	6	1,74
Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.	6	1,74
Total de registros top 20	219	63,84
Total de registros outras empresas (51 empresas)	124	36,15
Total de registros	343	100

Fonte: Elaborado com base em dados da ANVISA, 2022.

No levantamento de dados da tabela supracitada, durante o intervalo de tempo de 2015 a 2022 têm-se um total 343 registros válidos de 71 empresas, onde 20 empresas foram selecionadas do maior para o menor número de registros, representando 63,84% do total.

Em estudo realizado por Hasenclever *et al.* (2017), foi possível verificar que ocorreu uma

redução de 72% desses registros no ano de 2015 quando comparados a 2009. Havia registros de 212 produtos por 67 empresas em 2015, e selecionando 20 principais empresas atingiram uma concentração de 72,6% dos registros, enquanto em 2009, detinham 41,6%.

A empresa com maior número de registros é a Herbarium Laboratório Botânico Ltda, com 28 registros, representando 8,16% do total conforme a tabela 1, dados estes que se mantiveram em comparação a 2015 no trabalho de Hasenclever *et al.* (2017), no entanto, a empresa reduziu o número de registros em mais de cinquenta por cento em relação a 2009.

Conforme Hasenclever *et al.* (2017), um dos principais motivos da redução dos registros, se deu por empresas que foram adquiridas ou incorporadas por outras de maior porte, durante o período de 2009 e 2015. Contudo, pode-se observar com base nos dados da tabela 1, que houve um aumento na quantidade total de registros válidos de 2015 até 2022, e algumas empresas aumentaram significativamente a quantidade de registros em comparação a 2015, como a Laboratório Catarinense Ltda que passou de 7 registros a 17, e a Pharmascience que aumentou de 7 para 8 registros.

Almeida (2020), que traz em seu estudo o perfil de medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil, ressalta que apesar da aplicação da legislação brasileira, ainda existem muitos problemas relacionados ao registro de fitoterápicos, como a base dados que não contém padronização de informações correspondentes ao mesmo assunto, dificultando o entendimento, e a falta de transparência dos dados, muitas vezes ausentes.

FONTES DE CONTAMINAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS

Apesar da importância que as plantas medicinais oferecem para a vida humana, alguns contaminantes do solo apresentam riscos ao seu desenvolvimento, tais como, metais pesados (como, chumbo ou cádmio), fertilizantes, óleos, solventes, componentes químicos, descartes incorretos de resíduos sólidos, processos produtivos industriais, desastres ambientais, pragas e agrotóxicos (MATOS, 2021). Pimperelli (2018) acrescenta à essa lista de contaminantes diversos tipos de pragas, tais como insetos e ervas daninhas.

Os metais pesados, mesmo em pequenas doses podem ser prejudiciais à saúde humana. O chumbo, por exemplo, é um metal fortemente tóxico, podendo causar aumento da pressão arterial e efeitos debilitantes para rim e cérebro. A exposição crônica ao chumbo pode causar psicose, fraqueza muscular, danos musculares, dislexia, autismo, alergias ou mesmo a morte. Ao cádmio associa-se uma série de distúrbios, tais como, problemas cardiovasculares, falhas renais, fragilidade óssea e danos severos aos pulmões (SILVA E BARIN, 2011; MATOS, 2021).

Presença de agrotóxicos em plantas medicinais

A utilização de agrotóxicos é recriminada para o cultivo de plantas medicinais, visto que tais produtos podem gerar alterações em seus princípios ativos, alterações estas que vão desde a existência de resíduos tóxicos nas plantas, até mesmo à disseminação de metais pesados, tais como cádmio, mercúrio e chumbo que se encontram presentes em diversos tipos de fertilizantes (RODRIGUES, 2004).

No Brasil, o uso de agrotóxicos cresceu de forma bastante significativa a partir da década-

da de 1990. Em 2020, o Brasil foi considerado o país que mais consome agrotóxicos no mundo (GOMES, 2020).

Os agrotóxicos são nocivos à saúde humana, e por esse motivo é previsto na legislação brasileira que os produtos formulados só podem ser comercializados por intermédio do receituário agrônomo prescrito por um profissional devidamente habilitado (PERES *et al.*, 2017).

IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO DE RESÍDUOS DE AGROTÓXICOS EM PLANTAS MEDICINAIS PARA A SAÚDE

Os agrotóxicos são produtos tóxicos, podendo causar ao ser humano sintomas como vômitos, dores de cabeça, infecção urinária, tonturas, alergias etc., ou seja, danos à saúde que a curto prazo podem parecer inofensivos, no entanto, a longo prazo podem ocasionar câncer, Parkinson, Alzheimer, depressão, insônia, anorexia, demências, alterações hormonais e outros (CORRÊA, 2015).

A exposição do ser humano aos agrotóxicos, é hoje um problema de saúde pública. A presença de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais ou em medicamentos fitoterápicos, não identificados durante a produção, apesar da legislação existente, é bastante comum e geram diversos males à saúde, tanto a curto, médio ou longo prazo (BRASIL, 2019), por esse motivo é tão preocupante para a ANVISA e OMS, as quais recomendam que análises sejam inclusas no processo de registro dos medicamentos (CORRÊA, 2015).

Portanto, os órgãos regulamentadores têm como objetivo controlar a presença de resíduos de agrotóxicos em fármacos produzidos à base de plantas medicinais, para que não sejam comercializados aqueles cujos limites de resíduos agrotóxicos considerados seguros, estejam ultrapassados.

Resíduos de agrotóxicos analisados nas matérias primas vegetais empregadas na produção de medicamentos

Os agrotóxicos a serem pesquisados em cada fitoterápico são definidos pela ANVISA, por intermédio da RDC nº 105/2016, a qual apresenta uma lista de resíduos. (BRASIL, 2017). As análises deverão, portanto, de acordo com a legislação, serem apresentadas à ANVISA, por meio de relatórios. Assim, conforme diz o CRF-SP (2019) para qualquer Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV) utilizado em território brasileiro, deve-se seguir as orientações constantes na Farmacopeia Brasileira.

A Tabela 2 apresenta os principais agrotóxicos analisados nas matérias primas vegetais na produção de medicamentos fitoterápicos.

Tabela 2 - Principais agrotóxicos analisados na produção de medicamentos

Substância	Limite (mg/kg)
Acefato	0,1
Alacloro	0,05
Aldrin e dieldrin (soma de)	0,05
Azinfós – etílico	0,1
Azinfós – metílico	1

Bromofós – etílico	0,05
Bromofós – metílico	0,05
Bromopropilato	3
Clordano (soma de cis-, trans - e oxiclordano)	0,05
Clorfenvinfós	0,5
Clorpirifós-etílico	0,2
Clorpirifós-metílico	0,1
Clortal – dimetílico	0,01
Ciflutrina (soma de)	0,1
λ-Cialotrina	1
Cipermetrina e isômeros (soma de)	1
DDT (soma de o,p'-DDE, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT, o,p'-TDE e p,p'-TDE)	1
Deltametrina	0,5
Diazinona	0,5
Diclofuanida	0,1
Diclorvós	1
Dicofol	0,5
Dimetoato e ometoato (soma de)	0,1
Ditiocarbamatos (expresso como CS ₂)	2
Endosulfan (soma de isômeros e sulfato de endosulfan)	3
Endrin	0,05
Etiona	2
Etrinfós	0,05
Fenclorfós/ Fenclorfós-oxona (soma de Fenclorfós e Fenclorfós-oxona)	0,1
Fenitrotiona	0,5
Fenpropatrina	0,03
Fensulfotona (soma de fensulfotona, fensulfotona-oxona, fensulfotona-oxossulfona e fensulfotona-sulfona)	0,05
Fentiona (soma de fentiona, fentiona-oxona, fentiona-oxona-sulfona, fentiona-oxona-sulfóxido, fentiona-sulfona e fentiona-sulfóxido)	0,05
Fenvalerato	1,5
Flucitrinato	0,05
τ-Fluvalinato	0,05
Fonofós	0,05
Heptacloro (soma de heptacloro, cis – heptacloroepóxido e trans – heptacloroepóxido)	0,05
Hexaclorobenzeno	0,1
Hexaclorociclohexano (soma de isômeros α-, β-, δ- e ε)	0,3
Lindan (γ – hexaclorociclohexano)	0,6
Malationa e Malaoxona (soma de)	1
Mecarbam	0,05
Metacrifós	0,05
Metamidofós	0,2
Metidationa	0,2
Metoxicloro	0,05
Mirex	0,01
Monocrotofós	0,1
Parationa – etílica e Paraoxona – etílica (soma de)	0,5
Parationa – metílica e Paraoxona – metílica (soma de)	0,2

Pendimetalina	0,1
Pentacloroanisol	0,01
Permetrina e isômeros (soma de)	1
Fosalona	0,1
Fosmete	0,05
Butóxido de piperonila	3
Pirimifós – etílico	0,05
Pirimifós – metílico (soma de pirimifós – metílico e N – disetil pirimifós – metílico)	4
Procimidona	0,1
Profenofós	0,1
Protiofós	0,05
Piretro (soma de cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I e piretrina II)	3
Piretro (soma de cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I e piretrina II)	0,05
Quintozeno (soma de quintozeno, pentacloroanilina e sulfureto pentaclorofenil metílico)	1
S-421	0,02
Tecnazene	0,05
Tetradifona	0,3
Vinclozolina	0,4

Fonte: (BRASIL, 2017, p. 72-73)

Segundo Martins *et al.*, (2003), devido a uma miscigenação cultural que inclui indígenas, europeus e africanos, o Brasil possui uma farmacopeia diversa em plantas medicinais, contendo 85 espécies com um total de 236 formulações, e grande parte das espécies tem sido utilizadas na produção de medicamentos, o principal problema associado a isso é o uso excessivo de agrotóxicos que contribuem para a má qualidade dos medicamentos e conseqüentemente afetam a saúde da população.

Métodos empregados para determinação de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais

As orientações sobre as análises de resíduos de agrotóxicos foram publicadas no Segundo Suplemento da Farmacopeia Brasileira (FB), 5ª edição. Entre os métodos utilizados para a determinação de resíduos de agrotóxicos em PM, destacam-se os cromatográficos. A cromatografia é um método que permite a separação de componentes presentes em amostras complexas, portanto, é uma técnica descrita para a determinação de compostos orgânicos, como os agrotóxicos, em diferentes tipos de matrizes, destacando-se a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Cromatografia Gasosa (CG). (PIMPERNELLI, 2018).

Os detectores mais utilizados em CG e CLAE para análises de resíduos de agrotóxicos são: detector de ionização em chama (DIC), detector por condutividade térmica (DCT), detector fotométrico de chama (DFC), detector por captura de elétrons (DCE). Na cromatografia gasosa, podem ser utilizados detector de ultravioleta e visível (UV-vis) e detector por arranjo de diodos (DAD). (COLLINS, BRAGA e BONATO, 2009).

Segundo Wong e Yao (2016), as técnicas citadas anteriormente também podem ser acopladas à espectrometria de massas (EM), que permite a detecção de moléculas a partir da medida da razão sinal/ruído (S/N) de seus íons, sendo considerada uma técnica rápida, sensível

e eficiente, possibilitando também análises quantitativas de baixas concentrações de compostos orgânicos, como os resíduos de agrotóxicos.

Brasil (2017), destaca que os procedimentos analíticos a serem empregados na determinação dos resíduos de agrotóxicos devem ser validados e atender no mínimo os critérios:

O método de extração escolhido deve ser apropriado para a mistura de agrotóxicos que se pretende investigar e não provocar interferências.

Devem ser consideradas as interferências possíveis da matriz, por exemplo, interferências de compostos sulfurados em brassicáceas e aliáceas na determinação de ditiocarbamatos como CS₂.

As soluções referência e soluções amostra devem estar na faixa de linearidade do detector.

Os limites de detecção e quantificação devem ser determinados para cada combinação de agrotóxicos e matrizes a serem analisadas.

A recuperação deve estar entre 70 e 110%. A repetibilidade e a reprodutibilidade do método não devem ser inferiores ao indicado (BRASIL, 2017, p. 73).

ZUIN et. al, 2016, afirma que as plantas possuem matrizes complexas que dificultam a análise de resíduos de agrotóxicos, sendo necessário empregar uma boa técnica de extração acoplada a técnicas altamente sensíveis de detecção no intuito de isolar e quantificar os pesticidas.

Nas Farmacopeias Europeia e Americana trazem a realização da extração por solvente (acetona), concentrando-se o extrato em rotaevaporador e redissolução em tolueno, porém são métodos que envolvem grandes quantidades de solventes, uso de solventes tóxicos para humanos, são caros e demorados (USP 40-NF 35, 2016; EP, 2017). De tal modo, há uma ampla variedade de métodos para o preparo de amostras com objetivo de transpor algumas das desvantagens relacionadas à extração pelo método descrito na farmacopeia. (PIMPERNELLI, 2018).

A tabela 3 apresenta alguns trabalhos e diferentes metodologias de preparo da amostra e técnicas utilizadas para determinação de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais.

Tabela 3 - Diferentes metodologias utilizadas para determinar agrotóxicos em plantas medicinais

Matriz	Preparo da amostra	Técnica empregada	Referência
Passiflora L.	DMFS e método FE	CG-DCE	Zuin, Yariwake, Lanças, 2003
Crisântemo indicum	DMFS e QuEChERS	CG-EM	Lu et. al. 2020
Mikania laevigata, Maytenus ilicifolia e Cordia verbenacea Panax ginseng (C.A. Meyer)	ESL	CG-EM	Rodrigues et.al, 2007
Plantas medicinais tradicionais	HS-MEFS	CG-DCE e CG-EM	Gondo et.al, 2016
Zataria multiflora, Matricaria recutita, Borago officinalis, Mentha spicata e Cuminum cyminum	MEFS	CG-EM	HARRIS et al., 2012
112 espécies da Fitoterapia Chinesa	QuEChERS	CG-EM/EM e CL-EM/EM	Harris et.al 2011
Maytenus ilicifolia, Ginkgo biloba L., Mikania glomerata Spreng e Matricaria chamomilla	QuEChERS	CG-EM/EM	Pimperelli, 2018
Withania Somnifera, Cassia angustifolia, Plantago ovata e Andrographis paniculata	QuEChERS	CG-EM	Tripathy, Saha, Kumar 2017

Total de 1.017 amostras, incluindo 127 Ginseng radix rizoma, Lycii fructus, Houttuyniae herba, Ophiopogonis radix, Alismatis rizoma, Citri reticulatae pericarpium, Chuan Bei Mu (incluindo Fritillaria cirrosa, Fritillaria unibracteata, Fritillaria przewalskii, Fritillaria delavayi, Fritillaria taipaiensis, Fritillaria unibracteata), rizomas Pinelliae, Gardeniae fructus, Lonicerae japonicae flos.	QuEChERS	CLAE-EM/EM CG-EM/EM	Wang <i>et al.</i> , 2022.
---	----------	------------------------	----------------------------

Legenda: DMFS: Dispersão da matriz em fase sólida; CG: Cromatografia gasosa; DCE: Detector por captura de elétrons; QuEChERS: do inglês, Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe; EM: Espectrofotometria de massa; ESL: Extração sólido-líquido; HS: do inglês Headspace; MEFS: Micro extração em fase sólida; CL: Cromatografia líquida; CLAE: Cromatografia líquida de alta eficiência.

Diversos trabalhos foram desenvolvidos aplicando diferentes métodos de preparo da amostra, como a Dispersão da Matriz em Fase Sólida (DMFS), extração Sólido-Líquido (ESL), Microextração em Fase Sólida (MEFS) e QuEChERS do inglês, Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe, sendo esses os métodos comumente empregados no campo das análises de resíduos de agrotóxicos em plantas medicinais.

No trabalho de Zuin, Yariwake, Lanças (2003) traz uma comparação do método de extração descrito na FE com a DMFS, concluindo ser uma opção alternativa ao método FE, com vantagens de ser mais barato, simples e rápido. Enquanto no trabalho de Lu *et al.* 2020 é feita uma comparação do método DMFS com QuEChERS, onde o método de QuEChERS se mostrou mais satisfatório, com desvantagem de possuir custo mais elevado que DMFS.

Outros métodos alternativos e eficazes foram utilizados por Rodrigues *et al.*, 2007, que realiza a extração por sólido-líquido (ESL), Gondo *et al.* (2016) com microextração em fase sólida headspace (HS-MEFS) e Sarkhail *et al.*, (2012) utilizando MEFS.

A abordagem QuEChERS é frequentemente considerada como método de escolha para preparação da amostra para análise em cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, e é comumente acoplada à cromatografia líquida, portanto, diversos trabalhos utilizam QuEChERS como método de escolha para a extração. (TRIPATHY, SAHA e KUMAR, 2017).

Em relação aos detectores, nota-se um maior número de trabalhos com o uso de EM devido suas vantagens de versatilidade em técnicas cromatográficas, alta sensibilidade, seletividade e especificidade de análises químicas de matrizes complexas, podendo ser utilizada também em série (EM/EM). (MASIÁ, BLASCO e PICÓ, 2014).

Além dos métodos cromatográficos já citados, Wei, *et al.* (2017) emprega uma técnica de fluorescência, através de pontos quânticos (QDs), que são os nanomateriais predominantemente adotados em técnicas baseadas em fluorescência, o estudo foi desenvolvido para a detecção de três pesticidas carbamatos. Na presença destes, a reação de acetilcolina e acetilcolinesterase pode ser inibida e a eficiência da inibição é avaliada medindo as alterações de fluorescência de QDs, no entanto o estudo conclui que a utilização da técnica se torna viável para determinação rápida de alguns traços de pesticidas carbamatos em amostras reais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A preocupação com a eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos tem-se tornado assunto de extrema relevância atualmente, sendo indispensável a padronização e controle de qualidade dos fitoterápicos, incluindo em suas análises, o monitoramento de resíduos de agrotóxicos.

Diversos métodos analíticos para a determinação de agrotóxicos são relatados na literatura, mas embora os métodos cromatográficos sejam amplamente descritos e aplicados em diversas matrizes, como alimentos, água e solos, não é possível estabelecer apenas um único método para as análises devido ao grande número de pesticidas disponíveis e a particularidade das etapas que envolvem as análises na planta medicinal, envolvendo preparação da amostra, extração, detecção e análise dos dados.

A falta do controle de qualidade, bem como a comercialização não regulamentada, possui potenciais prejuízos à saúde humana, além de impedir os reais benefícios para a saúde que os produtos à base de plantas medicinais podem proporcionar, e a necessidade de realizar o monitoramento de agrotóxicos nas plantas empregadas para a produção dos fitoterápicos é de extrema relevância para a saúde pública, visto que a exposição a essas substâncias, mesmo que em baixas concentrações podem ocasionar prejuízos à saúde.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P. A. Perfil de medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil. 2020. 35p. Artigo TCC (Bacharel em Farmácia) – Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO, Fortaleza.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 22 de 30 de outubro de 1967. Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas. Diário Oficial da União, de 30 de outubro de 1967. Brasília.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 6 de 31 de janeiro de 1995. Diário Oficial da União de 31 de janeiro de 1995. Brasília.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: < https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/17.pdf> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº. 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau delegis/anvisa/2004/rdc0048_16_03_2004.html> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 10 de 09 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA e dá outras providências. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 14 de 31 de março de 2010. Substitui a RDC nº 48 para registro de fitoterápicos. Disponível em: <<https://crfce.org.br/wp-content/uploads/2018/09/RDC-14-2010-de-31-de-mar%C3%A7o-de-2010.pdf>> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 13 de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0013_14_03_2013.html> Acesso em 16.03.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 66, de 26 de novembro de 2014. Altera o Anexo IV da RDC nº 26/2014. Disponível em: <<https://www.documentador.pr.gov.br/documentador/pub.do?action=deuuid=@gtf-escruba-sesa@9dc66d6f-eb21-48d9-a41e-b13695149f66eemPg=true>>. Acesso em 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 38, de 18 de junho de 2014. Dispõe sobre a realização de petições pós registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0038_18_06_2014.pdf>. Acesso em 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 02 de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf>. Acesso em 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 04 de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0004_18_06_2014.pdf> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa nº 05 de 18 de junho de 2014. Dispõe sobre os procedimentos relacionados ao protocolo do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições pós registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 38, de 18 de junho de 2014. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/>>

int0005_18_06_2014.pdf> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N° 69, de 08 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. Disponível: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3637364/RDC_69_2014_.pdf/4e1c3d6d-120f-4801-b06f-cff4b242bbd0> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N° 84, de 17 de junho de 2016. Aprova o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e dá outras providências. Acesso em 26.04.2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23057796/do1-2016-06-20-resolucao-rdc-n-84-de-17-de-junho-de-2016-23057738> Acesso em 26.04.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 105 de 31 de Agosto de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2016. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ANVISA/2016/rdc0105_31_08_2016.pdf. > Acesso em 13.03.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 167 de 24 de Julho de 2017. Disponível em: <<https://www2.fcfar.unesp.br/Home/Instituicao/Departamentos/principiosativosnaturaisetoxicologianovo/farmacognosia/segundo-suplemento-fb-5.pdf>> Acesso em: 14.03.2022

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Análise de resíduos em agrotóxicos. 3° Ed. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 235 de 21 de junho de 2018. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2018/rdc0235_21_06_2018.pdf> Acesso em: 14.03.2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N° 463, de 27 de janeiro de 2021. Dispõe sobre a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-463-de-27-de-janeiro-de-2021-302030067>> Acesso em: 26.04.2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos. Brasília, DF, 26 de outubro de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Análise de resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos, 3°ed. Brasília, DF, 28 de janeiro de 2019.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Formulário de Fitoterápicos. 2° Ed. Brasília, 2021.

CECHINEL, Valdir F.; ZANCHETT, Camile Cecconi C. Fitoterapia Avançada: Uma Abordagem Química, Biológica e Nutricional. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2020. 9786581335151. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786581335151/>. Acesso em: 13.03.2022.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. Fundamentos de Cromatografia, 2° ed., Unicamp: Campinas, 2009.

CORRÊA, R. Telessaúde informa: Boletim Informativo do Núcleo de Telessaúde Sc. UFSC. 2015. Disponível em https://telessaude.ufsc.br/principal/wp-content/uploads/2017/01/Abril_2015.pdf. Acesso em 14.03.2022.

CRF. Conselho Regional de Farmácia. Resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos. São Paulo. 2019. Disponível em <http://www.crfsp.org.br/noticias/10387-res%C3%ADduos-de-agrot%C3%B3xicos-em-fitoter%C3%A1picos.html>. Acesso em 14.03.2022.

EP. European Pharmacopoeia. COUNCIL OF EUROPE EUROPEAN PHARMACOPODE. COUNCIL OF EUROPE – (EDQM). 9th Edition, 2017.

GOMES, L. Brasil é o país que mais consome agrotóxicos no mundo. 2020. Disponível em <https://sul21.com.br/noticias/geral/2020/11/brasil-e-o-pais-que-mais-consome-agrotoxicos-no-mundo/>. Acesso em: 26.04.2022.

HARRIS, E. S. J.; CAO, S.; LITTLEFIELD, B. A.; CRAYCROFT, J. A.; SCHOLTEN, R.; KAPTCHUCK, T.; FU, Y.; WANG, W.; LIU, Y.; CHEN, H.; ZHAO, Z.; CLARDY, J.; WOOLF, A. D.; EISENBERG, D. M. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines. *Science of Total Environment*, v. 409, p. 4297-4305, 2011.

HASENCLEVER, Lia *et al.* The Brazilian phytotherapics industry: challenges and opportunities. *Ciencia e saude coletiva*, v. 22, p. 2559-2569, 2017.

KALYABINA, V. P, ESIMBEKOVA, E. N., KOPYLOVA, K. V., KRATASYUK, V. A., Pesticides: formulants, distribution pathways and effects on human health – a review. *Toxicology Reports.*, v.8, p. 1179-1192, 2021.

LU, Xiao-Ying *et al.* Effect of Pretreatment on Detection of 37 Pesticide Residues in *Chrysanthemum indicum*. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, v. 2021, 2021.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C. *et al.*, Plantas medicinais. Viçosa, MG: UFV, 2003.

MASIÁ, A.; BLASCO, C., PICÓ, Y. Last trends in pesticide residue determination by liquid chromatography-mass spectrometry. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, v.2, p. 11-24, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 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, 03 maio 2006. p. 27.

OLIVEIRA, A. C. D. Inovação aplicada à indústria de medicamentos fitoterápicos. *Revista Fitos*, v. 7, n.2, p. 85-90, 2012.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; DUBOIS, G. S. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. FIOCRUZ – 2017. Disponível em https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/cap_01_veneno_ou_remedio.pdf. Acesso em 11.03.2022.

PIMPERNELLI, J. S. Determinação multirresíduo de agrotóxico por GC/MS/MS em plantas medicinais empregadas na produção de fitoterápicos. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria - RS, 2018.

RODRIGUES, V. G. S. Cultivo, uso e manipulação de plantas medicinais. EMBRAPA. Empresa

Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Porto Velho, RO. 2004. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/54344/1/doc91-plantasmedicinais.pdf>> Acesso em: 11.03.2022.

RODRIGUES, M. V. N.; REYES, F. G. R.; MAGALHÃES, P. M.; RATH, S. GC-MS. Determination of Organochlorine Pesticides in Medicinal Plants Harvested in Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.18, n. 1, p. 135-142, 2007.

SANTE. Guidance document on analytical quality control and validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed. Documento n° 11813/2017. Disponível em: < https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/SANTE_11813_2017-fin.pdf> Acesso em: 10.05.2022.

SARKHAIL, P., YUNESIAN, M.; AHMADKHANIHA, R., SARKHEIL, P., RASTKARI, N. Levels of organophosphorus pesticides in medicinal plants commonly consumed in Iran. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, v.20, n.9, p.1-5.

SILVA, M. B.; BARIN, C. S. Contaminação em fitoterápicos e plantas medicinais. 5º Congresso Nacional de Extensão Universitária. 14º Encontro de Atividades científicas da UNOPAR, 2011. Disponível em <https://repositorio.pgsskroton.com/bitstream/123456789/17738/1/CONTAMINA%C3%87%C3%83O%20EM%20FITOTER%C3%81PICOS%20E%20PLANTAS%20MEDICINAIS.pdf>. Acesso em 15.03.2022.

TRIPATHY, V.; SAHA, A.; KUMAR, J. Detection of pesticides in popular medicinal herbs: a modified QuEChERS and gas chromatography-mass spectrometry based approach. *Journal of Food Science and Technology*, v. 54, n. 2, p. 458-468, 2017.

USP 40-NF 35. United States Pharmacopeia. US PHARMACOPEIAL CONVENTION USP. USP UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONV. 2016.

WEI, Jin-Chao *et al.* Trace determination of carbamate pesticides in medicinal plants by a fluorescent technique. *Food and Chemical Toxicology*, v. 119, p. 430-437, 2018.

WANG, Ying *et al.* Levels and Health Risk of Pesticide Residues in Chinese Herbal Medicines. *Frontiers in pharmacology*, v. 12, p. 818268-818268, 2021.

WONG, M. Y-M.; SO, P-K., YAO, Z-P. Direct analysis of traditional Chinese medicines by mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, v. 1026, p. 2-14, 2016. World Health Organization.

ZUIN, V.G.; VILEGAS, J. H. Y. Pesticide Residues in Medicinal Plants and Phytomedicines. *Phytotherapy Research*, v. 14, p. 73-88, 2000.

ZUIN. V. G.; YARIWAKE, J. H.; LANÇAS, F. M. Analysis of pesticides residues in Brazilian medicines plants: matrix solid phase dispersion versus conventional (European Pharmacopoeia) methods. *Journal of Brazilian Chemistry Society*, v.14, n.2, p. 304-309, 2003.