

Novo Paradigma Produtivo: Utilização Racional dos Recursos Naturais para Obtenção de Fitoterápicos

New Productive Paradigm: The Rational Use of Natural Resources in Order to Obtain Phytotherapics

¹Oliveira, M. B. S. C.;
^{2*}Frutuoso, V. S.

Laboratório de Educação Profissional em Saúde (LATEC), Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Departamento de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência. E-mail: frutuoso@ioc.fiocruz.br

Unitermos:

Medicamentos Fitoterápicos, Produção mais Limpa, Desenvolvimento Sustentável.

Key Words:

Phytotherapeutic, Cleaner Production, Sustainable Development

Resumo

A utilização das plantas como alimentos, medicamentos e cosméticos está relacionada à própria existência humana. O presente trabalho discute como um país que detém quase um terço da flora mundial, com atividade medicinal presente em inúmeras plantas, pode utilizar esse arsenal terapêutico para produção de medicamentos fitoterápicos, dentro da filosofia do desenvolvimento sustentável. Através de levantamento bibliográfico foram identificados os diversos passos da produção deste tipo de medicamento com o objetivo de analisar o fluxograma, utilizando como ferramenta a Produção mais Limpa. Dessa forma, postula-se que a utilização racional dos recursos naturais passa pela necessidade de se evitar o desperdício, melhorar o aproveitamento, e diminuir a geração de resíduos.

Abstract

The use of plants as food, medicine and cosmetics is related to the human existence itself. Our project lies on how a country that holds nearly one-third of the world's natural resources, with medicine application present in a great variety of plants, can use this therapeutic arsenal to produce phytotherapeutic drugs, within the sustainable development philosophy. Throughout the bibliographical research, many different steps to produce this type of drug were identified in order to analyse the fluxograma itself, using cleaner production as a tool. By doing so, we believe that the rational use of natural resources lies on the need to avoid disposals, excel improvement and diminish the generation of waste.

Introdução

Bases Conceituais

Ao longo de toda história, percebe-se que, através da intuição e da observação, o homem se apropriou dos princípios ativos das plantas e passou esse conhecimento de geração em geração. Após a descoberta dos antibióticos e seus derivados sintéticos, e com o avanço do desenvolvimento tecnológico, principalmente na indústria farmacêutica, o uso de plantas como medicamentos foi delegado a um segundo



plano, mas começou a ser recuperado na década de 70. Isso se deu, por vários motivos, mas podemos destacar dois pontos importantes. O primeiro foi o surgimento de uma tendência popular em substituir os remédios alopáticos, que produzem muitos efeitos colaterais, por medicamentos mais “naturais”; e o segundo foram as iniciativas institucionais e os incentivos governamentais na área da fitoterapia, o que induziu a um aumento da confiança dos usuários, dado o suporte científico oferecido pela ciência e tecnologia, principalmente aquele voltado para o controle de qualidade das drogas e medicamentos de origem vegetal (MIGUEL; MIGUEL, 2004).

Planta medicinal, segundo definição de Ferreira (1998) é qualquer vegetal que tem atividade biológica possuindo um ou mais princípios ativos úteis à saúde humana. Fitoterápicos são medicamentos que só podem ter vegetais em sua composição, como substância ativa à qual pode ser, entretanto, adicionado um corante, solvente ou adoçante, mas nunca poderá estar misturado com princípios ativos sintéticos, conforme a Resolução 17 da Anvisa (ANVISA, 2006). Nesse contexto, em junho de 2006, o Governo Federal lançou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF, Decreto 5.813) (BRASIL, 2006) que estabeleceu diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações pelos diversos parceiros envolvidos na garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no país.

Segundo o Decreto, pouco se investe nas potencialidades do uso das plantas medicinais, o que é um descompasso dentro da filosofia produtiva baseada nos novos paradigmas de desenvolvimento econômico e social sustentado. Villas Boas e Gadelha (2007) vão além, apontando que o Brasil possui quase um terço da flora mundial apresentada em dez diferentes biomas, sendo o detentor da maior parcela da biodiversidade, em torno de 15 a 20% do total mundial e pouco tem sido feito para transformar esse potencial em vantagem competitiva, uma vez que esse desenvolvimento poderia gerar uma forma de proteção e manutenção desses ecossistemas.

O documento do Ministério da Saúde ressalta que a implementação desta política transcende os limites do setor saúde, e depende de uma articulação intersetorial “em virtude da abrangência da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos” (MS Decreto 5.813/2006, p.33). Entre as Instituições que fazem parte desta rede, estão: a Casa Civil da

Presidência da República; Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Ministério da Ciência e Tecnologia; Ministério do Desenvolvimento Agrário; Ministério do Desenvolvimento Social e Combate a Fome; Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior; Ministério da Integração Nacional; Ministério do Meio Ambiente e Ministério da Saúde. Ao Ministério do Meio Ambiente caberia como responsabilidade principal a elaboração de parcerias com o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, tendo como foco o cultivo e o manejo sustentável das plantas medicinais. Ao mesmo tempo, colaboraria com outros órgãos afins, no sentido de subsidiar a elaboração de regras e regulamentos relacionados ao manejo sustentável de plantas medicinais nativas da flora brasileira e estabelecer ações conjuntas, visando promover o uso sustentável da agrobiodiversidade. O Ministério da Saúde, além de coordenar o processo de acompanhamento e avaliação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, deve promover a articulação intersetorial e interinstitucional para o fomento à pesquisa e ao desenvolvimento de plantas medicinais e fitoterápicos; assim como a criação de redes de pesquisa desenvolvimento tecnológico, produção de bens e serviços, com vistas à incorporação de novas tecnologias.

Diante dessas ações, é necessário ressaltar que a industrialização e comercialização de diversas espécies de plantas devem obedecer a critérios técnicos baseados principalmente nos teores quantitativo e qualitativo de princípio(s) ativo(s). Nesse aspecto, convém mencionar que, dada a dimensão territorial do nosso país, a diversidade de sua flora sofre diretamente os efeitos das “variáveis edafoclimáticas” (MIGUEL; MIGUEL, 2004); o que obriga, no processo de desenvolvimento de produtos a partir de matéria-prima vegetal, que haja uma padronização e normalização das tecnologias envolvidas no plantio de espécies medicinais, assim como na produção de fitoterápicos. Nesse sentido, para que um princípio ativo extraído de um vegetal seja transformado em fitoterápico são necessárias várias etapas. O presente estudo procurou detalhar cada uma delas, desde o plantio, passando pela comprovação da bioatividade, até a produção do medicamento observando-se neste fluxograma de atividades, a proposta de se utilizar a ferramenta da Produção mais Limpa.

A Produção mais Limpa (P+L) é definida como sendo a utilização contínua de uma estratégia técnica, ambiental e econômica integrada aos processos,

produtos e serviços, com a finalidade de aumentar a eficiência no uso de matérias primas e recursos naturais, reduzir a geração de resíduos, promovendo a produção de benefícios ao meio ambiente, à área da saúde e, finalmente, para a economia do país. A P+L passa pelo conceito de ecoeficiência, que significa “a real necessidade de produzir mais com menos recursos, ou seja, o importante não é apenas re-utilizar ou reciclar, e sim reduzir o consumo dos produtos naturais de origem extrativista, e assim, o impacto negativo ao meio ambiente externo” (BARATA, 2006). Segundo Silva e Medeiros (2006) a P+L pode ser implantada em qualquer setor de produção e constitui uma importante ferramenta para uma análise técnica, econômica e ambiental do processo produtivo com vistas a identificar oportunidades que possibilitem melhorar a eficiência, sem aumentar os custos para a empresa. Sendo assim, a P+L embute basicamente uma abordagem preventiva de gestão ambiental, evitando o desperdício, melhorando o aproveitamento, e impedindo ou minimizando os impactos ao meio ambiente.

Metodologia

O estudo proposto é uma pesquisa descritiva, com abordagem qualitativa, apoiada em estudos teóricos da produção de fitoterápicos, desde o plantio até a produção do medicamento, e foi realizado através de levantamento bibliográfico e documental e está fundamentado no conhecimento aprofundado do que já se produziu a respeito do tema da pesquisa. A pesquisa descritiva tem como característica o levantamento de componentes de um processo e elementos já conhecidos. Guba e Lincoln (1981 apud LUDKE; ANDRÉ, 1986) destacam como vantagens do uso de documentos na pesquisa, o fato de que esses constituem uma fonte estável e rica, além de poderem ser consultados várias vezes, inclusive servindo de base para diferentes estudos, o que segundo os autores dá mais estabilidade aos resultados obtidos.

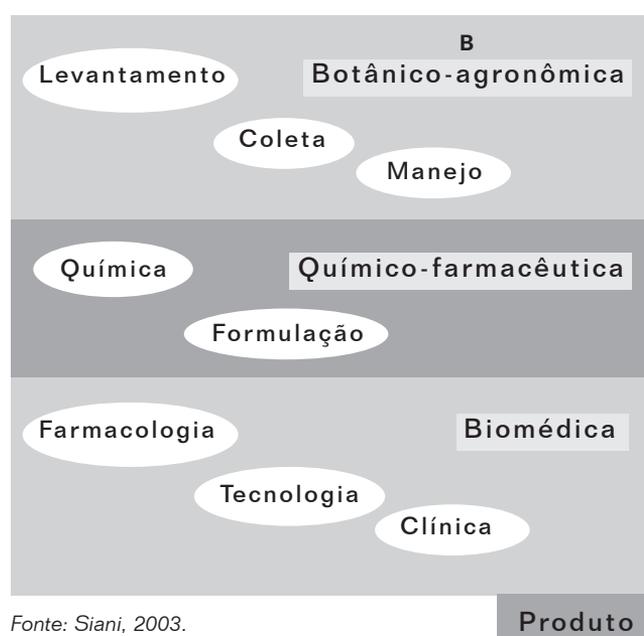
Para a projeção dos resultados, utilizou-se um fluxograma do processo de produção de medicamento fitoterápico, detalhando as matérias primas e recursos naturais utilizados, resíduos e geração de poluentes emitidos; e por fim, o impacto que cada etapa do processo, teoricamente, pode causar ao meio ambiente. A subsequente e detalhada análise técnica, econômica e ambien-

tal deste encadeamento do processo produtivo, foi realizada, à luz dos parâmetros que definem a Produção mais Limpa (P+L). Os resultados foram discutidos à luz do referencial teórico, utilizando a análise de conteúdo que, segundo Triviños (1987, p.162), trata-se de aprofundar a análise desvendando o “conteúdo latente” que os documentos possuem. O autor coloca ainda, a importância de se ter presente na análise, o contexto e o momento político e econômico, em que os documentos foram produzidos.

Resultados e Discussão

Como toda atividade produtiva, a produção de medicamentos fitoterápicos passa por um conjunto de atividades que envolvem diferentes profissões, que vão desde técnicos de nível médio até profissionais altamente especializados da esfera acadêmico-científica. Entretanto, a presente proposta não visa abordar a rede de trabalhadores que participa de todas as etapas do processo produtivo, mas sim se limitar a analisar o fluxograma da produção, tendo como enfoque o sistema de P+L, detalhando as etapas com seus desdobramentos, e os possíveis impactos ambientais por eles produzidos.

Figura 1 – Quadro que aponta as três Áreas Mestras disciplinares envolvidas no desenvolvimento e produção de fitoterápicos



Fonte: Siani, 2003.

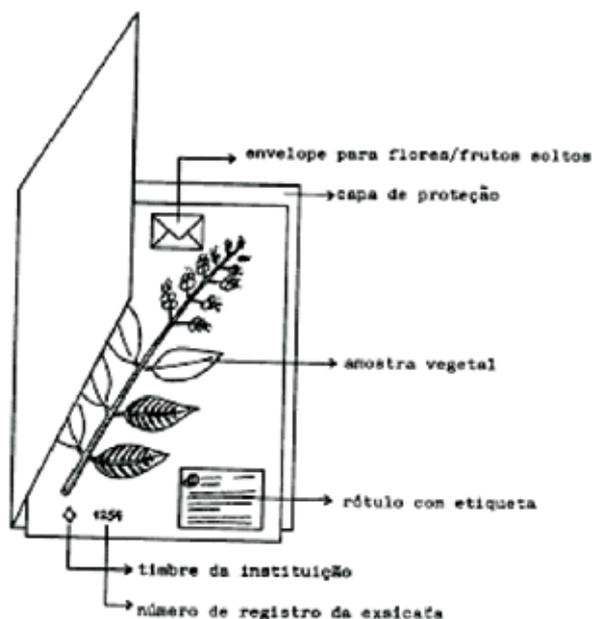


1. Área Mestra: BOTÂNICO-AGRONÔMICA

1.1. Levantamento

A primeira etapa para a produção de um medicamento fitoterápico é obter e garantir a identidade botânica da matéria prima vegetal. Nesse processo, o pesquisador lança mão da confecção de uma exsiccata, feita em uma cartolina de tamanho padrão (45 x 30 cm), onde a parte do vegetal é de preferência costurada (podendo ser, também, colada) acompanhada de uma etiqueta com dados sobre o nome científico (nomenclatura binária de Lineu); descrição da planta; local e ambiente de coleta; coletor e data de coleta (OLIVEIRA; AKISSE, 1989). Dessa forma, podemos dizer que a exsiccata é a unidade básica de coleção de um herbário, pois constitui material testemunho referencial para futuros estudos. Ela deve ser registrada e numerada antes de ser incorporada ao acervo e é preciso ter cuidados especiais em termos de uniformidade de secagem como a perfeita exposição das folhas, frutos e/ou flores porque deste procedimento vai depender a qualidade da futura exsiccata. Esta etapa pode gerar resíduos, como papelão, cartolina, barbante que, no entanto, podem ser reduzidos quase a zero, se um trabalho bem realizado utilizar a filosofia do reaproveitamento e da reciclagem. Deve-se evitar a utilização de plásticos, optando sempre por produtos biodegradáveis.

Figura 1 – Esquema para herborização de material vegetal (preparação de exsiccata)



Fonte: Di Stasi, 1996 apud Pascarelli, Rocha e Frutuoso, 2006

A coleta inclui várias etapas. São elas a coleta para herborização, para propagação, coleta de amostra e coleta para material genético (SIANI, 2003), observando-se ainda que alguns autores incluem a coleta dentro da etapa de levantamento. Entretanto, ressaltando a importância de se fazer um inventário de plantas medicinais utilizados em todo país, e optando pelo esquema de Siani (2003) na coleta para propagação é importante avaliar as informações provenientes do ecozoneamento da espécie e de bancos de germoplasma, enquanto na coleta para material genético a ferramenta utilizada é a identificação por marcadores genéticos. A atividade que Siani (2003) denomina de Manejo Sustentado prioriza a preocupação com o meio ambiente, ao mesmo tempo em que promove importantes estudos sobre a frequência e intensidade das espécies, além das relações ecológicas dos vegetais. Isso vai se refletir de maneira direta na domesticação e cultivo, de maneira a não ferir as exigências legais relativas à exploração da biodiversidade e obter matéria prima vegetal de qualidade. Dessa forma, segundo Siani (2003, p.38) “as informações históricas, a condição cultural e os hábitos ambientais dessas comunidades, integrados aos dados de fenologia, das características morfológicas e da possibilidade de manejo das espécies são extremamente relevantes, quando se objetiva a obtenção de matéria prima de qualidade uniforme”.

1.2. Plantio

Como atividade subsequente, o plantio é um ponto nevrálgico na produção de medicamentos à base de princípios ativos vegetais. Como já foi ressaltado anteriormente, existe a necessidade de se obter uma matéria prima de qualidade e sob essa ótica, as condições do solo, boa disponibilidade de água, necessidade de luz solar, umidade e outros fatores agrônômicos devem ser avaliados segundo o tipo e a espécie de planta. Na agricultura, devem ser considerados diversos aspectos do plantio, como a maneira de cultivar, a época correta para o cultivo, a adequabilidade do vegetal ao clima e solo da região e a própria vegetação vizinha ao plantio da espécie em questão. Miguel e Miguel (2004) advertem de que nada adiantaria conhecer os efeitos farmacológicos de uma planta, se não se detêm as suas tecnologias de cultivo.

Nesse ponto, o que causaria menos impacto ambiental, seria o aproveitamento natural do habitat do vegetal, de forma racional e ecoeficiente. Segun-



do esses autores (ibid, 2004, p.30) à luz da ética e valorização moral, não seria possível admitir “estilos e formas de desenvolvimento que prejudiquem segmentos sociais e ou áreas geográficas, no intuito de exploração e esgotamento de recursos naturais”. Para se evitar o menor impacto possível ao meio ambiente, seguimos o modelo de cultivo de Matos (1998).

- O solo deve ser revolvido de modo que possibilite a penetração de uma vareta de madeira em aproximadamente 40 cm de profundidade. O espaçamento utilizado normalmente é de 20 cm entre as plantas de espécies de porte baixo e de 30 cm entre sulcos. Para plantas mais altas, que atinjam 1 m de altura, deve-se usar 35 cm entre as plantas e 50 cm entre as linhas. Para as plantas que chegam a 2 m de altura, usar 50 cm entre as mesmas e 70 cm entre sulcos.
- Antes do plantio, cada m² solo deve ser tratado com uma xícara (tipo de chá) de calcário agrícola, uma colher (do tamanho das de sopa) de NPK, e um quilo de esterco bem curtido e solto ou húmus de minhoca. Molha-se toda terra tratada, sem precisar encharcar, o suficiente para umedecer toda terra e depois de um dia, faz-se o plantio.
- Deve-se manter o horto bem regado e livre de ervas daninhas, de formigas cortadeiras e de lagartas. É importante fazer um cultivo orgânico, evitando-se agrotóxico e, periodicamente, adubar com esterco curtido ou, preferencialmente, com húmus de minhoca ou composto vegetal preparado no próprio horto.

O solo é a base do trabalho orgânico e é preciso ter cuidado, uma vez que vários resíduos vão ser reintegrados ao solo. Esterco, restos de verduras, folhas, aparas, etc., são devolvidos aos canteiros para que sejam decompostos e transformados em nutrientes para as plantas. Essa fertilização ativar a vida no solo e os microorganismos além de transformar a matéria orgânica em alimento para as plantas, tornarão a terra porosa, solta, e permeável à água e ao ar. O grande valor da horticultura orgânica é promover a melhoria do solo. Ao invés de mero suporte para a planta, o solo será sua fonte de nutrição. Utilizando a Produção mais Limpa, o plantio deve priorizar os procedimentos mais próximos daqueles que ocorrem naturalmente evitando-se o adubo artificial, os agrotóxicos e os ambientes artificialmente construídos.

Segundo Scheffer (1992 apud MIGUEL; MIGUEL, 2004) na etapa do plantio alguns fatores são fundamentais e requerem monitoramento constante, dentre eles, destacam-se as necessidades nutricionais do vegetal, a ocorrência de pragas e enfermidades, a densidade das plantas e interações específicas entre elas. O plantio orgânico implica na não utilização de agrotóxicos e fertilizantes químicos. São utilizados fertilizantes naturais, como o adubo orgânico, e pode ser feita uma cobertura de palha sobre os canteiros, para evitar que a luz solar chegue até as ervas invasoras, impedindo assim, o seu desenvolvimento excessivo. É uma preocupação atual a contaminação das substâncias químicas provenientes da agricultura que, do solo, migram para rios e mares, causando sérios prejuízos tanto para os ecossistemas quanto para o homem. Em pesquisa divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2002), o uso de agrotóxicos e fertilizantes é apontado como a segunda causa de contaminação da água no país. Na pesquisa sobre o perfil dos municípios brasileiros (IBGE, 2002) a poluição dos rios e enseadas já foi detectada em 38% das cidades brasileiras e em 77% das do Rio de Janeiro, o estado mais atingido. A P+L considera então, a preocupação com os recursos naturais utilizados, a redução de resíduos e a minimização dos impactos ambientais, objetivando, nesse contexto, atender o paradigma do desenvolvimento sustentável.

1.3. Coleta e Manejo

O cuidado com o manejo na hora da colheita possui relação direta com a qualidade do medicamento fitoterápico (MIGUEL; MIGUEL, 2004). O manejo inadequado dos vegetais, freqüentemente carrega contaminantes como fragmentos de madeira, restos de outros vegetais e insetos. Dessa forma, deve-se fazer desde o momento da coleta, a triagem dos fragmentos que possam proceder de outras plantas e não coletar plantas ou partes de plantas que não estejam rigorosamente limpas. Outra preocupação é o treinamento básico periódico dos operadores quanto à higiene pessoal (op. cit., 2004), e o cuidado de não permitir a entrada de animais no horto. Pode-se coletar como matéria prima de uma planta as raízes, o caule e/ou folhas. Todas as espécies devem ser identificadas por canteiros, para que não haja o risco de se coletar outra planta, uma vez que existem muitas plantas tóxicas que são nocivas ao homem. Outro cuidado é o de coletar dentro do período cíclico do vegetal, sendo assim uma colheita das folhas é feita antes da fase de floração, as flo-



res ou as sumidades floridas devem ser recolhidas no início da floração; e as raízes devem ser retiradas do solo quando o talo murchar, ou no começo da primavera, antes que haja rebrotado. Um cuidado relativo a minimizar o impacto ambiental produzido por este procedimento é o de não retirar todas as folhas de um mesmo ramo para permitir que a planta continue seu crescimento e nem retirar a raiz principal, para não comprometer a sobrevivência do vegetal (GONSALVES, 1989).

Após a coleta é feita a secagem que tem por objetivo retirar água do vegetal, sem modificar as propriedades farmacológicas da planta. A secagem pode ser feita de maneira natural, quando o vegetal é secado sem utilização de nenhum equipamento, podendo ser feito no sol ou na sombra e de maneira artificial, utilizando estufas. Entretanto, quando o processo é feito de maneira natural, deve-se cuidar para que não aconteça em presença de calor excessivo e nem de umidade muito alta. Em relação à secagem em estufas, Melo e colaboradores (2004) postulavam como paradigma de temperatura ideal, valores até 40°C, entretanto no mesmo trabalho (ibid, 2004, p.8) os autores concluíram que as "temperaturas do ar de secagem entre 50 e 60°C mostram-se viáveis para secagem de grande número de plantas medicinais estudadas". Nesse ponto, vale a pena observar se realmente há necessidade de se elevar a temperatura de 40°C para 60°C, uma vez que esse procedimento aumentará o gasto de energia, no caso de se manter o mesmo tempo para a secagem do mesmo material.

Uma preocupação válida, nessa etapa é que, uma vez coletados, folhas, caules e raízes devem ser dessecados separadamente. O processo de secagem deve ser feito com muita atenção, pois se for feito de maneira imprópria, a matéria prima pode perder qualidade ou ser contaminada por fungos, prejudicando dessa maneira a qualidade do medicamento fitoterápico. Dentro dessa fase, ainda há poucos estudos sobre a relação da velocidade do ar de secagem com o princípio ativo. Na pesquisa de Melo (2004), os autores recomendam o valor de 0,5 ms⁻¹ como valor de partida em dimensionamento de secadores. Numa produção dentro da filosofia P+L procura-se, dentro do possível, utilizar a secagem natural com intuito de economizar recursos naturais, aproveitando a energia solar. Outro ponto importante é o cuidado com o meio ambiente, evitando, assim, que se espalhem pedaços de vegetais para outros locais, impedindo o crescimento de no-

vos vegetais em canteiros de espécies diferentes ou que se alastrem pragas por conta de excesso de restos de folhas.

2. Área Mestra: QUÍMICO-FARMACÊUTICA

2.1. Química

A primeira análise a ser feita visa à comprovação da matéria prima, isto é, verifica-se se houve troca de mercadoria na remessa. A análise morfológica é feita pelas caracterizações macroscópica, microscópica, e organoléptica (propriedade que pode ser percebida com os sentidos humanos) (MIGUEL; MIGUEL, 2004). Analisa-se também a presença de contaminantes, como bactérias, fungos, ovos de helmintos e resíduos de inseticidas. Existem limites estabelecidos para contaminantes, dentro das normas internacionais para testar o material botânico. Caso este limite seja excedido, o lote da planta é descartado. Aqui, deve-se cuidar para que amostras vegetais não se tornem lixo, impactando o meio ambiente, e sejam corretamente descartadas. Dessa forma, o reaproveitamento deve estar previsto, inclusive utilizando-o como adubo orgânico. A utilização de meios de cultura para cultivo de bactérias e fungos deve ser feita de maneira racional, evitando desperdícios e geração de resíduos para descarte. Após o período de incubação, havendo crescimento de bactérias patogênicas ao homem, o lote deve ser descartado (MIGUEL; MIGUEL, 2004). Outra preocupação é com o material contaminado proveniente das técnicas, que deve seguir o procedimento de descarte de resíduos, proposto e validado pela Instituição.

Depois de aprovado pela análise, o material vegetal é moído para o processo subsequente de extração do(s) princípio(s) ativo(s). Nessa fase são levados em consideração as características do material vegetal, o seu grau de divisão, o meio extrator (solvente) e a metodologia (SIMÕES, 2000). As principais técnicas de extração são: maceração, infusão, decocção, percolação, soxhlet e microondas. Todas elas utilizam solventes, sendo que, em algumas delas, o único usado é a água. A escolha do solvente está relacionada à sua seletividade já que o poder de penetração do solvente depende, principalmente, da consistência dos tecidos que formam o material vegetal a ser extraído devendo possuir a capacidade de retirar apenas a(s) substância(s) que se procura, e na maior quantidade possível (SIMÕES,



2000). Em outros testes, as extrações de princípios ativos estão associadas a um gradiente de polaridade, e de um modo geral, são utilizados solventes de baixa polaridade, como o hexano. Já as substâncias polares são extraídas mais facilmente com solventes, como o metanol (PARCARELLI, 2006).

Segundo Simões (2000, p.167), na escolha de um solvente, além da disponibilidade e do custo do solvente, existem outros fatores relacionados a uma boa qualidade do processo extrativo. Ainda devem ser considerados “a toxicidade e/ou riscos que seu manuseio representa, e a estabilidade das substâncias extraídas”. Em relação à toxicidade e/ou riscos do solvente devem-se observar o problema por três ângulos. O primeiro se refere ao produto, que deve cumprir os critérios científicos e metodológicos para assegurar a qualidade das preparações. O segundo tem como foco o trabalhador que o manipula, e está relacionado aos fatores de riscos e toxicidade que desencadeiam as doenças ocupacionais. Por último, mas não menos importante, existe a preocupação com o meio ambiente, uma vez que resíduos e poluentes provenientes da fase de extração podem ocasionar contaminações no solo, na água e no ar, às vezes de maneira irreversível. No processo de extração através da Produção mais Limpa, este último item deve ser levado em consideração, além do custo dos solventes, e a utilização racional de recursos naturais.

2.2. Formulação

Após o processamento de extração, começa-se a fase de isolamento e purificação do princípio ativo. Nesta fase são utilizadas metodologias complexas, com equipamentos de última geração, tais como cromatografia gasosa, HPLC (High Performance Liquid Chromatograph) e Cromatografia Líquida acoplada ao Espectrômetro de Massas. Em relação a essas metodologias, devem-se avaliar dois pontos importantes: o preço e o impacto ambiental.

No trabalho de Rodrigues e colaboradores (2006) os autores apontam as preocupações nas etapas de extração e separação por cromatografia em coluna, concluindo que algumas técnicas de extração e purificação, descritas em literatura, são simples, contudo utilizam solventes caros (como acetonitrila), ou agressivos ao meio ambiente (como diclorometano). Nesse sentido para se determinar o melhor solvente, testaram os seguintes solventes: tolueno, diclorometano, tetracloroetileno, metanol, hexano e etanol, e afirmaram que, quando se levam

em conta “os aspectos de segurança, eficiência extrativa, toxicidade, agressão ao meio ambiente e seletividade, constata-se que o poder extrativo varia muito pouco de um solvente para outro” (ibid, 2006, p.370). Ainda nesse trabalho, sobre a otimização do processo de extração e isolamento do princípio antimalárico artemisinina, os autores concluem que o hexano empregado para extração do princípio ativo eleva em muito o conteúdo de impurezas apolares; e por isso o substituem por etanol, uma vez que, este se revelou ter um poder extrativo comparável aos demais, porém com menor toxicidade e custo. Também foi testado o emprego da tradicional sílica gel para purificação dos extratos, e o resultado mostrou que esta utilização se tornou incompatível pelo custo, uma vez que se visava à escala industrial. Uma solução encontrada neste estudo foi a aplicação do Zeosil em substituição à sílica gel tradicional. Dentro desse raciocínio, verifica-se que os autores fizeram uma avaliação simultânea entre a obtenção de matéria prima de qualidade, custo e impacto ambiental. Este exemplo ilustra como a P+L deve ser utilizada, apontando que dentro de cada etapa, esses três parâmetros devem ser identificados e avaliados de modo a evitar o desperdício, melhorar o aproveitamento e impedir ou minimizar os impactos ao meio ambiente. Outro ponto importante, a ser abordado na etapa de isolamento e purificação é o do consumo de recursos naturais, uma vez que a maioria dos equipamentos utiliza energia elétrica. Segundo Di Stasi (1996) não existe uma técnica única capaz de resolver todos os problemas envolvidos durante a separação de componentes de uma mistura e, por isso, deve-se combinar duas ou mais técnicas cromatográficas para se obter um melhor resultado.

3. Área Mestra: BIOMÉDICA

3.1- Farmacologia

Os estudos toxicológicos e farmacológicos compõem o estudo de verificação da atividade, aplicabilidade terapêutica e grau de toxicidade do vegetal (MIGUEL; MIGUEL, 2004). Isso é muito importante, uma vez que muitas plantas medicinais apresentam substâncias que podem desencadear reações adversas, seja por seus próprios componentes, seja pela presença de contaminantes nas preparações fitoterápicas, exigindo um rigoroso controle de qualidade desde o cultivo, coleta da planta, extração de seus constituintes, até a elaboração do medi-



camento final (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006). Sendo assim, quando chega nessa fase, já foram realizados estudos farmacológicos e toxicológicos de extratos brutos e de substâncias ativas isoladas e purificadas. Aqui, deve-se proceder segundo os protocolos listados pela Portaria nº 116 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS, 1996) e pela Resolução nº 90 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2004 – Anexo 1) para os ensaios pré-clínicos. Os bioensaios farmacológicos e toxicológicos realizados *in vivo* e *in vitro* vão definir a eficácia, mecanismos de ação e potencial toxicológico de determinado medicamento fitoterápico objetivando contribuir para a validação da droga vegetal e do fármaco. “A etapa pré-clínica deve ser realizada em três espécies de animais de laboratório, uma das quais não deve ser roedor” (MIGUEL; MIGUEL, 2004, p.37). Nesse contexto, a equipe desempenha um papel fundamental, visto que, mesmo seguindo a Legislação Sanitária e a Farmacopéia Brasileira existe sempre a possibilidade de se escolher a melhor alternativa em termos de custo e cuidado com o meio ambiente (RODRIGUES, 2006) sem perder o rigor técnico e consequentemente a qualidade do produto. Outro ponto importante diz respeito ao uso de animais em experimentações científicas, que ora suscita um debate ético, onde se apregoa a substituição por testes *in vitro*, sempre que possível, sem perder a qualidade e descumprir a legislação sanitária vigente.

As plantas medicinais são muito importantes como fonte natural de fármacos, pois contêm o complexo fitoterápico, que é um aglomerado de substâncias naturais que atuarão em conjunto, desta maneira existirá uma grande chance de obter-se uma molécula protótipo devido à diversidade de constituintes presentes nestas (NOLDIN, 2003). No entanto, inúmeras plantas que são usadas em preparações fitoterápicas precisam “de um maior controle de qualidade, uma vez que a literatura científica indica que muitas destas podem apresentar substâncias tóxicas ou composição química variável” (ibid, 2003, p.332). Para isso, são feitos testes de bioatividade e toxicidade em laboratórios de farmacologia, com a finalidade de avaliar a atividade biológica do princípio ativo vegetal e identificar e avaliar os efeitos tóxicos relacionando-os com a dosagem utilizada, respectivamente. Sendo assim, “os testes de toxicidade geral devem guardar relação dose-efeito satisfatória e permitir estabelecer relação causa-efeito” (SIMÕES, 2000, p. 189). Outros fatores que os autores (Ibid, 2000) consideram extremamente

relevantes são, a experiência da equipe executora, as condições dos laboratórios, a qualidade dos animais e a definição clara dos objetivos dos testes.

Para a avaliação de bioatividade são utilizados dois tipos de testes. O primeiro conhecido como bioensaio faz uma análise comparativa através de sistemas-teste com a atividade biológica de uma substância já conhecida, que é denominada de padrão. A utilização de bioensaios para o monitoramento da bioatividade de extratos, frações e compostos isolados de plantas tem sido frequentemente incorporada à pesquisa fitoquímica (NOLDIN, 2003). O outro tipo é o ensaio clínico; que representa a eficácia em seres humanos, e onde se compara, de maneira objetiva, os resultados de um grupo teste com os do grupo controle, sendo que neste tipo de teste não se pode quantificar a potência da substância e nem obter um gráfico em relação à dose-resposta (PASCARELLI, 2006). Nessa etapa do fluxograma, a preocupação em relação a P+L é em relação aos produtos químicos utilizados. A equipe deve listar todo procedimento dos testes de bioatividade com o objetivo de substituir, dentro das normas da farmacopéia, os solventes e reagentes que apresentam comprovado efeito de poluição ambiental. Caso isso não seja possível, deve-se proceder corretamente o ou verificar a possibilidade de reciclagem dos solventes. Para isso, o departamento ou a Instituição deve instituir Normas de Coleta e Tratamento de Resíduos, dentro de protocolos devidamente padronizados e validados. Dentro dessa visão, Calia e Guerrini (2006) concluíram em seu trabalho, que o líder de projeto, juntamente com a sua e equipe, devem fazer um diagnóstico das causas da poluição e dos desperdícios, visando definir soluções e novos procedimentos.

Em relação aos testes de toxicidade, estes complementam a eficácia do fitoterápico, e devem dar aos experimentadores as provas sobre a segurança das doses a serem administradas, para o sucesso na terapêutica sem riscos de danos aos pacientes. Estes estudos podem ser divididos em: Dose Letal 50% (DL50); Toxicidade aguda – doses simples; Toxicidade aguda – doses repetidas; Toxicidade subcrônica e Toxicidade Crônica (Di Stasi, 1996). Vale ressaltar que os testes de toxicidade são feitos *in vitro* e *in vivo*, o que acarreta, logo de início, dois problemas. O primeiro está relacionado aos testes em animais e, conseqüentemente, aos problemas levantados pelos Comitês de Ética em Experimentação Animal; e o segundo envolve a percepção das



indústrias do setor farmacêutico no que se refere à gestão ambiental, os problemas com efluentes e resíduos gerados no desenvolvimento, e a produção dos medicamentos. Apresentam-se assim os temas que, na atualidade, constituem os maiores desafios para o setor farmacêutico, a substituição do modelo animal nos testes farmacológicos e a minimização do impacto ambiental, gerado pelos produtos químicos envolvidos nas análises.

Poder-se-ia listar diversos ensaios toxicológicos, entretanto cada estudo possui várias possibilidades de métodos. Por exemplo, Noldin (2003) utiliza a técnica de Meyer 17, onde 2mg/ml dos extratos hexânico, diclorometano, butanólico, acetato de etila, e também dos compostos cinarósido e cinaropicrina e do controle positivo (sulfato de quinidina), preparados em solução aquosa de sal marinho sintético (38g/L) com 1% DMSO (v/v), são incubados em placas "multiwell" durante 48 h com *Artemia salina* (n=10) a 30o C. Os solventes orgânicos de baixa polaridade como o diclorometano e o acetato de etila apresentam um alto índice de impacto ambiental, uma vez que não são miscíveis em água e não são biodegradáveis. Por sua vez, por serem facilmente dissolvidos em gordura, são altamente tóxicos, pois ultrapassam a membrana plasmática. A maioria é neuro-tóxica. Em relação ao ensaio *in vivo*, o uso da *Artemia salina* apresenta um problema irreversível ao meio ambiente, uma vez que é uma espécie em vias de extinção.

Não há aqui a pretensão de entrar no mérito e detalhamento de cada técnica, nosso objetivo ao colocar esse exemplo é apresentar a dificuldade e complexidade que uma equipe vai enfrentar ao utilizar a ferramenta da P+L nessa etapa do processo produtivo. Essa constatação, não deve ser encarada como um obstáculo ou uma visão pessimista na implantação dessa filosofia de produção, mas sim, como um desafio e principalmente um olhar de esperança, na possibilidade de se obter medicamentos de qualidade que causem menos impactos ao meio ambiente.

Os ensaios clínicos constituem uma ferramenta importante para a avaliação de produtos para a saúde. Todo medicamento que vai ser colocado no mercado passa por diversas etapas de pesquisa, produção e testes, até ser aprovado pelo órgão competente do país de origem do fabricante que, no caso do Brasil, é o Ministério da Saúde. A avaliação clínica é a ponta final do fluxograma,

como abordado ao longo do trabalho, e o processo produtivo de qualquer medicamento é complexo, rigoroso e tecnicamente muito especializado. Os ensaios clínicos têm como objetivo identificar efeitos colaterais e caracterizar toxicidade dos produtos fitoterápicos, assim como de quaisquer outros medicamentos. Segundo Miguel e Miguel (2004, p.43) "o protocolo clínico deve atender a Resolução 08/88 do Conselho Nacional de Saúde (CIPLAN, 1988), bem como ao princípio ético, científico, com padrões internacionais de aceitação para ensaios desta natureza". Os ensaios devem seguir as Diretrizes Internacionais Ética e Pesquisa em Seres Humanos (WHO, 1993), que apresentam os princípios gerais – condensados em quinze diretrizes – com a finalidade de proteger os direitos e o bem estar dos voluntários que participam da pesquisa (MIGUEL; MIGUEL, 2004). Segundo os mesmos autores (ibid, 2004, p 48) está prevista ainda no protocolo, a execução de "dois tipos de ensaios, definidos como ensaios agudos e ensaios subagudos ou crônicos. Todos os produtos fitoterápicos serão testados no mínimo em ensaios agudos". Em relação, aos testes laboratoriais adotados, a mesma filosofia da Produção mais Limpa, discutida ao longo do trabalho, deve ser seguida.

Considerações Finais

O presente estudo não inclui a parte final do fluxograma, denominada Produto, devido à complexidade das atividades realizadas nessa etapa, tais como: tratamento e purificação de água para injetáveis; lavagem, secagem e esterilização dos frascos e rolhas utilizados para envase; envasamento (líquido ou comprimido); liofilização (quando necessário), recravação, rotulagem e acondicionamento do produto final. A aplicação da P+L nessa etapa, merece considerações aprofundadas, principalmente no uso de recursos naturais e na produção de resíduos e poluentes. Estes temas serão abordados num trabalho posterior.

Outro ponto a ser destacado é a falta da práxis nesta pesquisa, que se propôs a ser um estudo basicamente teórico dos procedimentos, técnicas e testes aplicados neste processo produtivo. Entretanto, nesse momento impõe-se uma reflexão sobre a necessidade de se incluir aspectos práticos da rotina de produção, com o objetivo de enriquecer as discussões em relação à Produção mais Limpa. E finalmente, mais do que apresentar



soluções, este estudo procurou levantar questões visando à sensibilização dos envolvidos com a pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos com este problema. Nesse sentido, o medicamento fitoterápico não é uma novidade; entretanto, sua produção industrial abriga ainda o um desafio de alinhar-se com os preceitos de desenvolvimento sustentável e proteger o meio ambiente, mantendo-se compatível com a legislação ambiental vigente, e alcançando qualidade internacional para os produtos.

Referências

- BARATA, M.; KLIGERMAN, D.C.; COHEN, S.C. A ecoeficiência aplicada no setor público no Brasil: sua contribuição no setor de saneamento. *CADERNOS DE ESTUDOS AVANÇADOS*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2006.
- CIPLAN. Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação. Normas e diretrizes para o atendimento em homeopatia, acupuntura, termalismo, técnicas alternativas de saúde mental e fitoterapia. Resolução CIPLAN 8/88, de 1988; DOU 48/1988. Disponível em: <http://galiza.multiply.com/market/item/27/27>.
- SNVS. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde. Portaria 116/MS/SNVS de 08/08/1996. *Norma para Estudo da Toxicidade e da Eficácia de Produtos Fitoterápicos*. Disponível em: http://www.ibama.gov.br/flora/portarias/116_96.pdf.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde. *Guia para Estudos da Toxicidade Pré-Clinica de Fitoterápicos*, Resolução 90 de 16/03/2004. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10242>
- ANVISA. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Resolução 17, 24/02/2000. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/17_00rdc.htm.
- BRASIL. *Aprova a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e dá outras providências*. Decreto Interministerial no. 5.813 de 22/06/2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Decreto_Fito.pdf.
- CALIA, R.C.; GUERRINI, F.M. Estrutura Organizacional para a difusão da produção mais limpa: uma contribuição da metodologia seis sigma na contribuição de redes intraorganizacionais. *Gestão & Produção*, São Carlos, v.13, n.3, 2006.
- DI STASI, L.C. *Plantas medicinais: arte e ciência – um guia de estudo interdisciplinar*. Editora da Unesp, São Paulo, 1996.
- FERREIRA, S.H. *Medicamentos a partir de plantas no Brasil*. Editora da Academia Brasileira de Ciências, Rio de Janeiro, 1998.
- GONSALVES, P.E. (org). *Medicinas alternativas: os tratamentos não convencionais*. Editora IBRASA, São Paulo, 1989.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *IBGE investiga o meio ambiente de 5.560 municípios brasileiros*. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia>. Acesso em 05/07/2007.
- LUDKE, M; ANDRÉ, M.E.D.A. *Pesquisa em educação: abordagens qualitativas*. Editora EPU, São Paulo, 1986.
- MATOS, F.J. *Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetadas para pequenas comunidades*. Editora da EUFC, Fortaleza, 1998.
- MELO, E.C.; RADUNZ, L. L.M.; Alvarenga, R.C. Processo de secagem na qualidade das Plantas Mediciniais – Revisão. *Engenharia na Agricultura, Minas Gerais: Viçosa*, v.12, n.4, 2004.
- MIGUEL, M.D.; Miguel, O.G. *Desenvolvimento de Fitoterápicos*. Editora Tecmedd, São Paulo, 2004.
- NOLDIN, V.F.; CECHINEL-FILHO, V.; DELLA-MONACHE, F.; BENASSI, J.C.; CHRISTMANN, I.L.; PEDROSA, R.C.; YUNES, R.A. Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L. (alcachofra) cultivada no Brasil. *Química Nova*, v.26 n.3, 2003.
- OLIVEIRA, F.; AKISSUE, G. *Fundamentos de Farmacobotânica*. Atheneu Editora, São Paulo, 1989.
- PASCARELLI, B.M.O.; ROCHA, M.E.N.; FRU-



TUOSO, V.S. Plantas Medicinais: da natureza ao medicamento. Iniciação Científica na Educação Profissional em Saúde: articulando trabalho, ciência e cultura. *EPSJV/Fiocruz: Rio de Janeiro*, v.2, 2006.

RODRIGUES, R.A.F.; FOGLIO, M.A.; BOAVENTURA JR.; S.; SANTOS, A.S.; REHDER, V.L.G. Otimização do processo de extração e isolamento do anti-malárico artemisina a partir de *Artemisia annua* L. *Química Nova*, v.29, n.2, 2006.

SIANI, A.C. (org.). *Desenvolvimento Tecnológico de Fitoterápicos: Plataforma Metodológica*. Editora Scriptorio, Rio de Janeiro, 2003, 99pp.

SILVA, G.C.S.; MEDEIROS, D.D. Metodologia de checkland aplicada à implementação da produção mais limpa em serviços. *Gestão & Produção: São Carlos*, v.13, n.3, 2006.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Editora da UFSC e Editora da UFRGS, Porto Alegre/Florianópolis, 2000.

TRIVIÑOS, A.N.S. *Introdução à pesquisa em Ciências Sociais: a pesquisa qualitativa em Educação*. Editora Atlas, São Paulo, 1987.

TUROLLA, M.S.R.; NASCIMENTO, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol.42, n.2, 2006.

VILLAS BÔAS, G.K.; GADELHA, C.A.G. Oportunidades na Indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. *Cadernos de Saúde Pública*, v.23, n.6, 2007.

WHO/CIOMS. World Health Organisation/Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva, 1993.