

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS – UNIFAL/MG

**HELOÍSA SANTANA VINCO
RAFAEL PASCHOALINI FARAH**

**ESTUDO DO ESTABELECIMENTO DE VALORES DE EXPOSIÇÃO DIÁRIA
PERMITIDA (PDE) PARA MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS: DIRETRIZES,
DESAFIOS E COMPARAÇÕES COM ALOPÁTICOS**

ALFENAS/MG

2025

**HELOÍSA SANTANA VINCO
RAFAEL PASCHOALINI FARAH**

**ESTUDO DO ESTABELECIMENTO DE VALORES DE EXPOSIÇÃO DIÁRIA
PERMITIDA (PDE) PARA MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS: DIRETRIZES,
DESAFIOS E COMPARAÇÕES COM ALOPÁTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia pela Universidade
Federal de Alfenas. Área de concentração:
Toxicologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Isarita Martins Sakakibara

ALFENAS/MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Vinco, Heloísa Santana.

Estudo do estabelecimento de valores de exposição diária permitida (PDE) para medicamentos fitoterápicos : diretrizes, desafios e comparações com alopáticos / Heloísa Santana Vinco, Rafael Paschoalini Farah. - Alfenas, MG, 2025.

67 f. : il. -

Orientador(a): Isarita Martins Sakakibara.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Indústria farmacêutica. 2. Legislação de medicamentos. 3. Medicamento fitoterápico. 4. Valeriana officinalis. 5. Exposição diária permitida. I. Farah, Rafael Paschoalini. II. Sakakibara, Isarita Martins, orient. III. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

**HELOÍSA SANTANA VINCO
RAFAEL PASCHOALINI FARAH**

**ESTUDO DO ESTABELECIMENTO DE VALORES DE EXPOSIÇÃO DIÁRIA
PERMITIDA (PDE) PARA MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS: DIRETRIZES,
DESAFIOS E COMPARAÇÕES COM ALOPÁTICOS**

A banca examinadora abaixo-assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 17 de Dezembro de 2025


Prof: Isarita Martins Sakakibara

Instituição: Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG

Assinatura:  Documento assinado digitalmente
ISARITA MARTINS SAKAKIBARA
Data: 17/12/2025 16:24:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof: Rafaela Figueiredo Rodrigues

Instituição: Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG

Assinatura:  Documento assinado digitalmente
RAFAELA FIGUEIREDO RODRIGUES
Data: 18/12/2025 09:49:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof: Flávia Chiva Carvalho

Instituição: Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG

Assinatura:  Documento assinado digitalmente
FLAVIA CHIVA CARVALHO
Data: 18/12/2025 14:33:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaríamos de agradecer a Deus pela oportunidade de viver esta jornada e pelo privilégio de concluí-la.

Às nossas famílias, pelo amor incondicional, apoio constante e pelos sacrifícios que tornaram possível a realização deste sonho.

À nossa orientadora, Prof^a Dr^a Isarita Sakakibara, pela dedicação, direcionamento, paciência e pelas valiosas trocas, discussões e contribuições que foram essenciais para a concretização deste trabalho.

À banca avaliadora, pela disponibilidade e por aceitarem participar deste momento tão importante para nós.

À Universidade Federal de Alfenas – MG, por nos fornecer conhecimento, estrutura e oportunidades ao longo da graduação.

Aos professores e colegas do curso de Farmácia, que contribuíram direta ou indiretamente para nossa formação acadêmica.

Por fim, a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta etapa e ajudaram a tornar possível a realização deste trabalho, nosso sincero agradecimento.

“A diferença entre o remédio e o veneno é a dose”.

(Paracelso, s.d.)

RESUMO

Risco é a probabilidade de que um efeito tóxico ocorra sob determinadas condições de exposição. A avaliação do risco toxicológico dentro da indústria farmacêutica garante a segurança dos medicamentos e, por consequência, dos pacientes. Neste contexto, surge uma ferramenta de gerenciamento de risco e limite de exposição, a Exposição Diária Permitida (PDE). O PDE se caracteriza como um limite de exposição baseado em saúde (LEBS) essencial na reavaliação dos limites residuais máximos permitidos entre produtos nas validações de limpeza de equipamentos, uma vez que o PDE indica o limite diário ao qual um indivíduo pode ficar exposto a uma dose específica, de uma determinada substância, sem que haja prejuízos a sua saúde. Embora já esteja consolidado na Europa e nos Estados Unidos, o conceito de PDE ainda é novo no mercado brasileiro. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), incorporou a necessidade da determinação dos valores de PDE apenas em 2019, por meio da RDC 301/2019 (revogada pela RDC 658/2022). Por ser um conceito complexo e novo o PDE acaba gerando dúvidas sobre seu cálculo, metodologia e relevância dos estudos na determinação dos limites toxicológicos. E, quando se trata de medicamentos fitoterápicos, os desafios se intensificam devido à variabilidade natural dos extratos e limitação de dados toxicológicos robustos para alguns compostos naturais. Diante do exposto, este estudo visa apresentar uma revisão bibliográfica sobre o tema PDE, com foco em compreender sua utilização e analisar possíveis diferenças entre os fitoterápicos e alopáticos, no estabelecimento do cálculo de PDE e na disponibilidade de diretrizes e materiais científicos. Para essa revisão foram utilizados livros didáticos, farmacopeias, guias nacionais e internacionais, periódicos da área, monografias, dissertações e teses disponíveis em banco de dados oficiais. Foram incluídos nas pesquisas artigos originais ou revisões que possuam cálculos ou conceitos de PDE e LEBS. Além disso, foram incluídos documentos regulatórios para definições e contextualização. Foram utilizadas palavras chaves específicas, a fim de refinar e centralizar os dados encontrados nesta pesquisa. Os resultados dessa pesquisa identificaram 150 publicações sobre alopáticos e apenas 30 publicações sobre fitoterápicos, e dentre as publicações relacionadas à classe de fitoterápicos a predominância dos estudos concentram-se em contaminantes e metais, sendo apenas 13,3% do total de publicações relacionadas ao PDE. Na parte prática, os cálculos ilustrativos apresentaram limitações e diferenças na robustez dos dados toxicológicos disponíveis para ambos os ativos analisados, ao obter-se o valor de PDE de 4 mg/dia para diazepam e 2.800 mg/dia para *Valeriana officinalis*, podendo atribuir essa diferença, também, a ausência de diretrizes específicas e exclusivas para o cálculo do PDE de fitoterápicos que busquem compensar, matematicamente, características singulares dos compostos naturais, que influenciam nos resultados obtidos e que não são comuns às formulações sintéticas. Conclui-se que o PDE, principalmente atrelado a classe dos fitoterápicos, ainda necessita de maior produção científica e uniformização metodológica. O trabalho abre portas para novos estudos e serve como base para a comunidade científica sobre o tema.

Palavras-chave: indústria farmacêutica; legislação de medicamentos; medicamento fitoterápico; *Valeriana officinalis*; exposição diária permitida.

ABSTRACT

Risk is the probability that a toxic effect will occur under certain exposure conditions. Toxicological risk assessment within the pharmaceutical industry ensures the safety of medicines and, consequently, of patients. In this context, a risk management and exposure limit tool has emerged, the Permitted Daily Exposure (PDE). The PDE is characterized as a health-based exposure limit (LEBS) essential in the reassessment of maximum residual limits allowed between products in equipment cleaning validations, since the PDE indicates the daily limit to which an individual can be exposed to a specific dose of a given substance without harm to their health. Although already established in Europe and the United States, the concept of PDE is still new in the Brazilian market. The Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) incorporated the need to determine PDE values only in 2019, through RDC 301/2019 (revoked by RDC 658/2022). Because it is a complex and new concept, PDE raises questions about its calculation, methodology, and the relevance of studies in determining toxicological limits. And when it comes to herbal medicines, the challenges are compounded by the natural variability of extracts and the limited availability of robust toxicological data for some natural compounds. In view of the above, this study aims to present a literature review on the topic of PDE, focusing on understanding its use and analyzing possible differences between herbal and allopathic medicines in establishing the calculation of PDE and the availability of guidelines and scientific materials. For this review, textbooks, pharmacopoeias, national and international guides, journals in the field, monographs, dissertations, and theses available in official databases were used. Original articles or reviews that included calculations or concepts of PDE and LEBS were included in the research. In addition, regulatory documents were included for definitions and contextualization. Specific keywords were used to refine and centralize the data found in this research. The results of this research identified 150 publications on allopathic drugs and only 30 publications on herbal medicines, and among the publications related to the class of herbal medicines, the majority of studies focused on contaminants and metals, with only 13.3% of the total publications related to PDE. In practice, the illustrative calculations presented limitations and differences in the robustness of the toxicological data available for both active ingredients analyzed, obtaining a PDE value of 4 mg/day for diazepam and 2,800 mg/day for *Valeriana officinalis*. This difference can also be attributed to the absence of specific and exclusive guidelines for calculating the PDE of herbal medicines that seek to mathematically compensate for the unique characteristics of natural compounds, which influence the results obtained and are not common to synthetic formulations. It is concluded that the PDE, mainly linked to the class of herbal medicines, still requires further scientific research and methodological standardization. This study opens the door to new studies and serves as a basis for the scientific community on the subject.

Keywords: pharmaceutical industry; drug legislation; herbal medicine; *Valeriana officinalis*; permitted daily exposure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação dos descritores toxicológicos na curva dose-resposta de frequência acumulada.....	21
Figura 2 –	Descritores toxicológicos de dose e os limites de exposição.....	22
Figura 3 –	Processo de validação de limpeza.....	29
Figura 4 –	Comparativo Brasil e Mundo ao longo dos anos.....	31
Figura 5 –	Linha do tempo das regulamentações brasileiras de Boas Práticas de Fabricação (BPF).....	31
Figura 6 –	Estabelecimento do valor de PDE.....	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Classificação de toxicidade de produtos químicos por provável dose oral letal e adultos.....	34
Quadro 2 –	Valores usados na equação da área de superfície (S).....	39
Quadro 3 –	Valores pré-estabelecidos para os Fatores de Incerteza (FI).....	40
Quadro 4 –	Comparativo entre os medicamentos diazepam e <i>Valeriana officinalis</i>	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Contagem geral de publicações.....	45
Tabela 2 –	Divisão das publicações por categoria de medicamentos e foco do estudo.....	46
Tabela 3 –	Divisão das publicações por efeito crítico e número de efeitos mencionados – Medicamentos alopáticos.....	49
Tabela 4 –	Divisão das publicações por efeito crítico e número de efeitos mencionados – Medicamentos fitoterápicos.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Quantidade de estudos por tema em porcentagem (%) – Medicamentos alopáticos.....	46
Gráfico 2 –	Quantidade de estudos por tema em porcentagem (%) – Medicamentos fitoterápicos.....	47
Gráfico 3 –	Quantidade de estudos por via de administração (101 estudos) – Medicamentos alopáticos.....	48
Gráfico 4 –	Quantidade de estudos por via de administração (4 estudos) – Medicamentos fitoterápicos.....	48
Gráfico 5 –	Evolução do número de publicações científicas sobre medicamentos alopáticos e fitoterápicos entre 2014 e 2025.....	51

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS	16
1.1.1	Objetivo Geral	16
1.1.2	Objetivos Específicos	17
2	JUSTIFICATIVA	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	AVALIAÇÃO DO RISCO NO CONTEXTO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	19
3.1.1	Identificação do Perigo	20
3.1.2	Avaliação da Dose-resposta	20
3.1.2.1	Ponto de partida (POD)	21
3.1.3	Avaliação da Exposição	22
3.1.4	Caracterização de Risco	23
3.2	VALIDAÇÃO DE LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	23
3.2.1	Determinação do pior caso	24
3.2.2	Elaboração do procedimento de limpeza do equipamento	25
3.2.3	Protocolo de validação de limpeza e início do estudo	26
3.2.4	Amostragem e análise dos resultados	27
3.2.5	Relatório de validação de limpeza	28
3.3	REGULAMENTAÇÕES APLICÁVEIS AOS LIMITES TOXICOLÓGICOS ..	29
3.3.1	Regulamentações brasileiras em comparação ao mundo no contexto do processo de validação de limpeza	30
3.3.2	Evolução da Regulamentação no Brasil	31
3.4	LIMITES TOXICOLÓGICOS NA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS.....	33
3.4.1	Dose Letal 50 (DL₅₀)	33
3.4.2	Limites de Exposição Baseados em Saúde (LEBS)	34
3.4.3	Exposição Diária Permitida (PDE)	35
3.4.3.1	Estabelecimento dos valores de PDE	36
3.4.3.1.1	<i>Revisão bibliográfica</i>	36
3.4.3.1.2	<i>Categorização dos “efeitos-críticos”</i>	37
3.4.3.1.3	<i>Estabelecimento do ponto de partida (POD)</i>	37
3.4.3.1.4	<i>Aplicação da fórmula de PDE e dos fatores de incerteza</i>	38
3.4.3.1.5	<i>Relatório do estabelecimento do valor de PDE</i>	40
3.5	MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS	41
4	MATERIAIS E MÉTODOS	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS vs. MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS.....	44
5.1.1	Resultados da busca por estudos científicos realizada	45
5.1.1.1	Dados sobre as “vias de administração” dos estudos levantados	47

5.1.1.2	Dados sobre os “efeitos críticos” dos estudos levantados	49
5.1.1.3	Evolução do número de publicações científicas ao passar dos anos	51
5.1.1.4	Discussão geral: busca por estudos científicos realizada	52
5.2	COMPARATIVO ENTRE DIAZEPAM E Valeriana officinalis	52
5.2.1	Cálculo para diazepam.....	54
5.2.1.1	Escolha do artigo.....	54
5.2.2	Cálculo para Valeriana officinalis	55
5.2.2.1	Escolha do artigo.....	55
5.2.2.2	Atribuição do NOAEL	56
5.2.2.3	Aplicação dos fatores de incerteza (F1 a F5)	57
5.2.2.4	Cálculo de PDE	57
5.2.2.5	Valor de PDE para Valeriana officinalis.....	57
5.2.3	Discussão geral: Comparativo diazepam e Valeriana officinalis	57
6	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1 INTRODUÇÃO

A Toxicologia pode ser conceituada como “a ciência que estuda os efeitos tóxicos ou nocivos decorrentes da interação entre as substâncias químicas e os organismos” sendo, portanto, considerada atualmente como a ciência da prevenção, uma vez que seu principal objeto de estudo é o efeito tóxico, considerando os mecanismos envolvidos e o entendimento dos efeitos nocivos que uma substância pode causar ao organismo vivo, podendo estes serem leves, graves ou, até mesmo, letais (Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

Dado o conceito de toxicante como a substância capaz de produzir efeitos nocivos ao organismo vivo, é válido mencionar que toda substância pode agir e se caracterizar nessa definição, pois apresenta a toxicidade como propriedade inerente. Em contrapartida, há de se considerar que, apesar da toxicidade, não será, em toda situação de exposição ao agente químico, desencadeado o efeito nocivo. Assim, para um xenobiótico ser ou não tóxico, é preciso considerar a relação entre a toxicidade e as condições de exposição, isto é, estabelecer o risco toxicológico da substância química (Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

Dessa forma, para substâncias químicas, utilizadas como fármacos em formas farmacêuticas, os dados da toxicidade, relacionados à dose, via de administração, tempo e frequência de exposição, características do toxicante e dos organismos expostos levam ao estabelecimento do risco, que é a probabilidade que o efeito nocivo ocorra, sob determinadas condições de segurança. Vale ressaltar que diversas substâncias somente são nocivas ao organismo em suas formas biotransformadas e que, caso a determinação de uma dose inócua não seja possível, o manuseio e utilização da substância devem ser evitados (Buschinelli, 2020; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reconheceu, com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 301/2019, que o gerenciamento de riscos é importante na implementação do sistema de qualidade na fabricação de medicamentos. De acordo com essa Resolução, deveriam ser implementados, a fim de avaliar e controlar riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos e insumos farmacêuticos ativos (IFA), novos procedimentos de validação de limpeza (Brasil, 2019a).

Dessa forma, o cálculo da exposição diária permitida (PDE) é uma ferramenta, sob o ponto de vista toxicológico e farmacológico, pois permite avaliar e preencher esses requisitos, uma vez que ele se caracteriza como uma forma de definir a exposição diária máxima à qual um indivíduo pode ficar exposto durante seu período de vida média (aproximadamente 70 anos) sem que haja efeitos adversos à sua saúde, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carregados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos. Para atender a essa norma e focar nas tratativas relacionadas a riscos toxicológicos em operações farmacêuticas, as empresas devem contratar toxicologistas, que são os profissionais capacitados para a avaliação e o gerenciamento dos riscos (Bidóia, 2019; Brasil, 2019b).

Essa mudança alinhou o país às diretrizes internacionais da *European Medicines Agency* (EMA) e do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), promovendo uma abordagem baseada em limites de exposição baseados em saúde (LEBS) para controle de contaminação cruzada e validação de limpeza (EMA, 2014; Brasil, 2020a; Brasil, 2022a).

No entanto, a transição prática para esse novo paradigma enfrentou desafios consideráveis. Entre eles, destacam-se a escassez de profissionais capacitados para realizar os cálculos, a ausência de dados toxicológicos robustos para muitos insumos, especialmente os de origem vegetal, e a dificuldade de adaptação por parte de pequenas e médias empresas (Bidóia, 2020; Brasil, 2020a).

Em contraponto à crença popular, os medicamentos fitoterápicos devem passar por estudos toxicológicos e de controle de qualidade, assim como os medicamentos alopáticos, sendo a ANVISA o órgão responsável pela regulamentação, de acordo com a RDC 26/2014 (Yunes; Pedrosa; Chechin Filho, 2001; Toledo *et al.*, 2003; Brasil, 2014).

Os medicamentos fitoterápicos são aqueles obtidos exclusivamente através de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV), na qual sua eficácia e segurança são baseadas e comprovadas por meio de evidências clínicas. Assim como os medicamentos alopáticos, os medicamentos fitoterápicos devem ser registrados pela ANVISA (Brasil, 2014).

Os medicamentos naturais, assim também chamados, podem gerar graves efeitos indesejáveis e tóxicos, sendo nocivos como qualquer droga, independentemente de sua origem (Toledo *et al.*, 2003). Entre os efeitos adversos relatados estão alterações na pressão arterial, no sistema nervoso central, no fígado e nos rins, podendo levar a internações hospitalares e, em casos extremos, à morte (Esteves *et al.*, 2020).

Um fitoterápico é tão eficiente quanto um produto originado por uma síntese química, e tão perigoso quanto, por isso a necessidade de se haver estudos tão robustos quanto aqueles em que submetemos os medicamentos alopáticos. E entre esses estudos, um dos tópicos de suma importância é o toxicológico, onde podemos enquadrar o PDE. Sendo assim, o cálculo PDE garante a segurança e saúde dos operadores de produção e pacientes, manipuladores e consumidores de determinado ativo vegetal, estabelecendo um limite máximo de exposição e ingestão diária de segurança à tal substância (Miguel; Miguel, 1999 *apud* Toledo *et al.*, 2003; EMA, 2022; Bidóia, 2023).

Nesse contexto, torna-se essencial discutir as diferenças e semelhanças entre medicamentos alopáticos e fitoterápicos no que diz respeito à definição de valores de Exposição Diária Permitida. Enquanto os alopáticos contam com uma base mais consolidada de dados toxicológicos e diretrizes regulatórias, os fitoterápicos ainda enfrentam desafios relacionados à variabilidade de suas composições, à escassez de estudos clínicos robustos e à percepção equivocada de que produtos naturais são isentos de riscos (Esteves *et al.*, 2020; Duarte; Oliveira, 2024; Hasenclever *et al.*, 2017).

A comparação entre essas duas categorias permite compreender os aspectos científicos e regulatórias, propor critérios mais equitativos e reforçar a importância da avaliação toxicológica para todos os tipos de medicamentos (Bidóia, 2023).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar um estudo bibliográfico sobre o estabelecimento de valores de PDE para medicamentos, visando avaliar sua aplicabilidade no gerenciamento de risco da indústria farmacêutica voltada a fitoterápicos e compreender as possíveis

singularidades e diferenças entre o estabelecimento desses valores, quando comparados aos alopáticos.

1.1.2 Objetivos Específicos

Para se atingir os objetivos gerais, mais especificamente, este trabalho:

- estudou a Exposição Diária Permitida (PDE) e os fatores que influenciam no estabelecimento desse limite e discutiu sua importância, sob o ponto de vista da avaliação do risco toxicológico das substâncias químicas, mais especificamente os fitoterápicos;
- discutiu se há diferenças na quantidade e qualidade dos dados pertinentes para o estabelecimento de valores de PDE entre medicamentos fitoterápicos e alopáticos através de levantamento bibliográfico;
- elaborou um cálculo de PDE com fins comparativos e acadêmicos para o medicamento fitoterápico *Valeriana officinalis* e o medicamento alopático diazepam, ambos com propriedades sedativas.

2 JUSTIFICATIVA

Com a publicação da RDC 301/2019, pela ANVISA, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, determinou-se um prazo de quatro anos, com término em 2023, de transitoriedade para a substituição da avaliação toxicológica das substâncias ativas de Dose Letal 50 (DL₅₀) para Exposição Diária Permitida (PDE), nas atividades de validação de limpeza e avaliações de risco. Entretanto, apesar de já vir sendo discutido há mais de 10 anos na Europa e nos Estados Unidos, no Brasil, o PDE ainda é um conceito novo no mercado farmacêutico, gerando diversos questionamentos acerca da sua implementação.

Concomitantemente, os medicamentos fitoterápicos, ainda são alvo de muitas dúvidas e convicções equivocadas, uma vez que rege sobre eles a crença de que, por serem naturais, não trazem malefícios à saúde, quando na verdade, dependendo da sua toxicidade inerente e das condições de exposição, eles podem não ser seguros, assim como os medicamentos alopáticos e, com isso, também devem ser realizados estudos para o estabelecimento de limites toxicológicos, tais como o PDE, em sua fabricação.

Sendo assim, este trabalho fundamenta-se na realização de um estudo bibliográfico acerca dos conceitos de PDE e sua importância para os medicamentos formulados com substâncias fitoterápicas e justifica-se pela proposta de promover uma relevante discussão acerca do risco e da importância do estabelecimento de limites de segurança, para as substâncias de origem natural, estimulando os profissionais da área para a mudança do paradigma do “risco zero”, para a exposição à tais formulações e buscando avaliar se há discrepância entre fitoterápicos e alopáticos quanto ao risco toxicológico, em específico o PDE. Para embasar essa discussão, ao final do trabalho, foi realizado um cálculo com fins acadêmicos e comparativos de PDE entre o medicamento fitoterápico *Valeriana officinalis* e o alopático diazepam.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 AVALIAÇÃO DO RISCO NO CONTEXTO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

É sabido que as substâncias químicas podem produzir efeitos tóxicos, decorrentes de interações com os organismos vivos. Com isso, a Toxicologia ocupa lugar de destaque no cenário farmacêutico, com o papel que vem cumprindo através da avaliação do risco, pois somente através desse processo é possível determinar condições seguras para o uso intencional ou não de medicamentos, bem como na gestão de risco de seus processos produtivos em indústrias farmacêuticas (Santos; Reis, 2020).

Os fabricantes de medicamentos devem assegurar que os seus produtos sejam eficazes e seguros. Sendo assim, fazem parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) a avaliação e o gerenciamento dos fatores que influenciam o risco e a segurança na produção de medicamentos, dentre eles os riscos de contaminação cruzada, ou seja, a situação em que resíduos de um determinado produto entram em contato com outros lotes do mesmo ou de diferentes produtos produzidos em uma mesma planta ou instalação (Bidóia, 2018; CCOHS, 2018; Santos; Reis, 2020; *United States*, 2001; Sciencedirect, 2015).

O compartilhamento de instalações na fabricação de produtos farmacêuticos é uma possibilidade já reconhecida e aplicada, trazendo benefícios como: redução de custos, otimização de atividades produtivas e aumento de competitividade no setor farmacêutico. Ganhos necessários diante de um cenário altamente competitivo e demandado. Contudo, a contaminação cruzada, apresenta um risco maior nesse cenário, demandando ações específicas para o seu controle. Algumas dessas ações incluem a avaliação de risco, validação de limpeza e determinação de valores para limites toxicológicos (Santos; Reis, 2020; Brasil, 2023; *United States*, 2001; Sciencedirect, 2015).

A avaliação do risco toxicológico é um processo sistemático, comum ao cenário toxicológico farmacêutico, que visa identificar, caracterizar e quantificar os riscos associados à exposição de substâncias químicas, como os ingredientes farmacêuticos ativos. A avaliação do risco envolve quatro etapas principais: identificação do perigo, avaliação da dose-resposta, avaliação da exposição e caracterização do risco. O processo de avaliação de risco dos medicamentos que são produzidos em uma

indústria farmacêutica permite a criação de estratégias de gerenciamento de risco que possibilitam o desenvolvimento de um processo robusto de validação de limpeza, que irá diminuir a probabilidade de contaminações cruzadas entre os lotes (controle do risco) ao levantar características toxicológicas dos produtos fabricados (identificação do perigo) (EMA, 2014; Brasil, 2022a; *United States*, 2001; Sciencedirect, 2015).

Para compreender essas quatro principais etapas da avaliação de risco, é necessário entender e diferenciar dois conceitos muito importantes: perigo e risco. Resumidamente, o perigo é definido como a capacidade inerente de uma substância em causar efeitos adversos e nocivos ao organismo, enquanto o risco é probabilidade dessa substância causar tais efeitos. O risco está relacionado às condições de exposição, podendo ser calculada a probabilidade de o efeito nocivo ocorrer, enquanto o perigo é baseado em evidências disponíveis de estudos científicos e dados toxicológicos caracterizando as substâncias de acordo com a gravidade de seus efeitos (Ruppenthal, 2013; Buschinelli, 2020).

Além disso, a avaliação do risco deve considerar fatores como variabilidade intraespécies e interespécies, duração da exposição (aguda, subcrônica ou crônica), via de administração (oral, parenteral, dérmica ou inalatória) e populações vulneráveis, como explicado nos itens abaixo (Brasil, 2009; Brasil, 2022b).

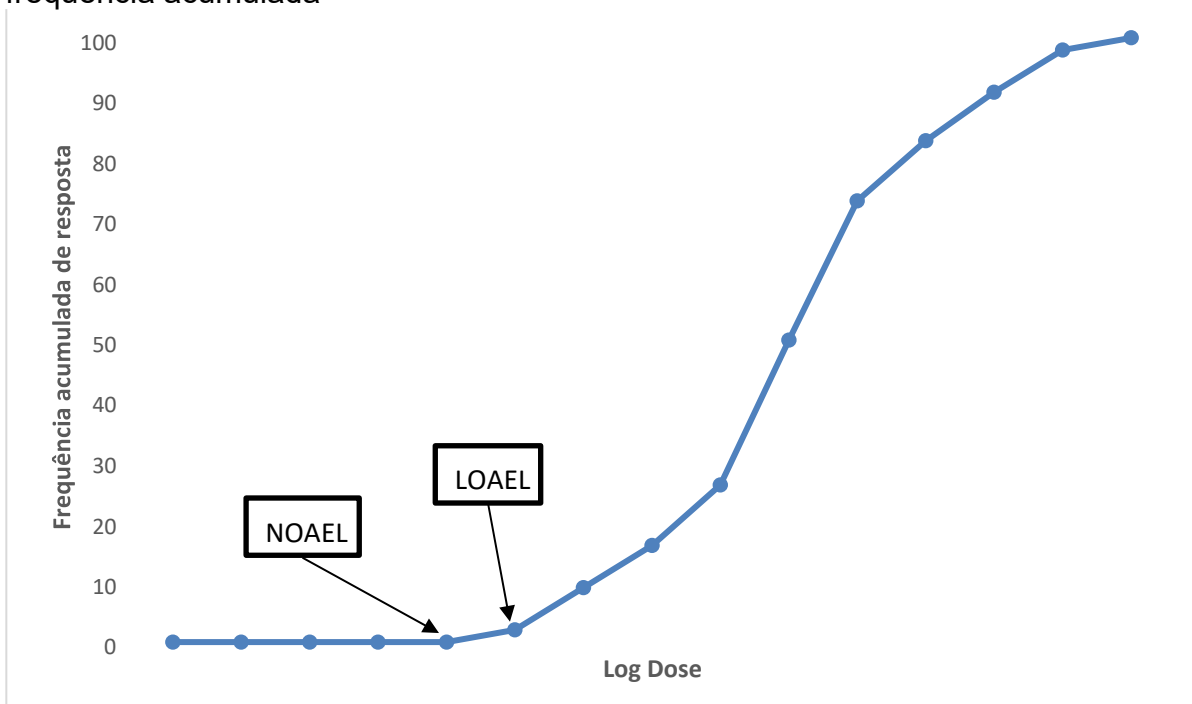
3.1.1 Identificação do Perigo

O principal objetivo da etapa de identificação do perigo é realizar a investigação e estudos acerca da substância química de interesse, de maneira a avaliar sua toxicidade e seus efeitos adversos, e como tais efeitos se manifestam nos humanos que são expostos a determinadas concentrações dessa substância. Fatores físicos e biológicos devem ser considerados nos dados utilizados para essa identificação, bem como estudos em animais ou estudos de testes *in vitro*. Uma etapa importante da identificação do perigo é a classificação da substância, como carcinogênica, neurotóxica, genotóxica, teratogênica, entre outros (Brasil, 2020a; *United States*, 2001; Sciencedirect, 2015).

3.1.2 Avaliação da Dose-resposta

Há nesse momento a determinação quantitativa do perigo identificado, através de modelos matemáticos, considerando a resposta de um organismo em decorrência da exposição a uma determinada dose da substância. De maneira resumida, ao aumentarmos ou diminuirmos a dose, aumentamos ou diminuimos a resposta e o efeito tóxico que aquela substância causa em um organismo, podendo ser evidenciado por uma curva dose-resposta, conforme Figura 1. Com isso, é possível quantificar e calcular o risco, bem como estabelecer os limites que são considerados seguros na administração e exposição de determinada substância, dados essenciais para gestão de riscos nos processos produtivos de uma indústria farmacêutica (Soares, 2020; Buschinelli, 2020; *United States*, 2001; Sciencedirect, 2015; Brasil, 2020a).

Figura 1 – Representação dos descritores toxicológicos na curva dose-resposta de frequência acumulada



Fonte: Adaptado de BUSCHINELLI (2020, p. 186).

3.1.2.1 Ponto de partida (POD)

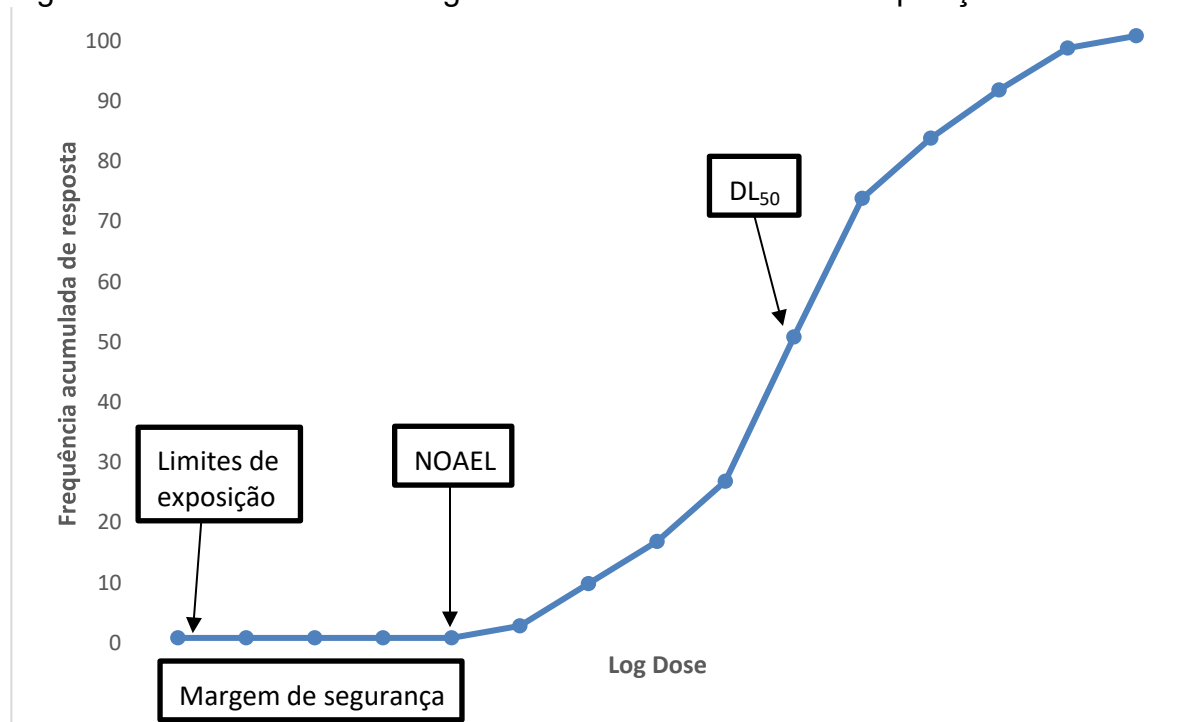
Após ser estabelecido a curva dose-resposta (conforme Figura 2), que demonstra a relação entre o efeito detectado em um organismo, comparado a variação da dose administrada de uma determinada substância, conseguimos determinar o

ponto de partida (POD), que se trata de valores toxicológicos que estipulam limites de exposição (Soares, 2020; Brasil, 2020a).

Os dois POD mais utilizados no contexto de avaliação de risco são a “maior dose que não causa efeito adverso observado” (NOAEL) e a “menor dose que causa efeito adverso observado” (LOAEL). Ambos são utilizados em cálculos matemáticos presentes na etapa de avaliação da dose-resposta, mas em nosso trabalho serão utilizados na obtenção do PDE (Soares, 2020; EMA, 2014).

Normalmente, os valores de NOAEL e LOAEL já se encontram publicados e disponíveis nas literaturas, sendo necessário apenas uma pesquisa bibliográfica para obtenção dos valores (EMA, 2014).

Figura 2 – Descritores toxicológicos de dose e os limites de exposição



Fonte: Adaptado de BUSCHINELLI (2020, p. 188).

3.1.3 Avaliação da Exposição

Neste momento, deve-se avaliar todos os aspectos relacionados à exposição da substância a determinado indivíduo ou população. Para isso, alguns critérios são levantados: rotas/vias de administração, intensidade, tempo e frequência de exposição, população exposta e incertezas do processo. Com todos os dados levantados acerca dessa exposição, se torna possível transformar esses dados em

números que serão comparados com limites de segurança, a fim de definir a caracterização do risco, diante de um cenário específico de exposição (*United States*, 2001; Sciencedirect, 2015; Brasil, 2020a).

3.1.4 Caracterização de Risco

Em resumo, é a conclusão e discussão do estudo realizado, após definição das três etapas anteriores, permitindo assim que os riscos sejam definidos e caracterizados, possibilitando que estratégias sejam traçadas para controle dos fatores de risco relacionados a essa substância. Os resultados da avaliação de risco são definidos e discutidos, e, através dessa conclusão, é possível criar uma gestão de risco eficiente, garantindo a segurança de indivíduos expostos. No contexto farmacêutico, a garantia da qualidade dos medicamentos fabricados é dada através da elaboração de processos de validação de limpeza (Buschinelli, 2020; *United States*, 2001; Sciencedirect, 2015; Brasil, 2020a).

Um ponto importante a ser mencionado é que, antes de iniciar a avaliação de risco, deve-se discutir os benefícios e malefícios já conhecidos do uso de determinada substância, considerando o objetivo de seu uso, custos, disponibilidade e conservação da matéria prima, existência de substâncias que possuam função similar, público alvo, entre outros aspectos que avaliem se há viabilidade para manipulação e comercialização de determinada substância, que justifiquem os estudos de avaliação de risco (*United States*, 2001; Sciencedirect, 2015; Brasil, 2023).

3.2 VALIDAÇÃO DE LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O processo de validação de limpeza pode ser definido como a operação que garante cientificamente que as instalações e equipamentos, utilizados na fabricação de medicamentos, estejam livres de contaminantes residuais e microbiológicos que possam afetar a qualidade e segurança do produto final (Sindusfarma, 2016; Brasil 2022a).

Uma mesma planta produtiva pode ser utilizada para a fabricação diária de diversos medicamentos, podendo ser produtos similares ou completamente diferentes. Em uma mesma linha, podemos fabricar lotes de medicamentos anti-

inflamatórios que serão seguidos da fabricação de medicamentos anti-histamínicos, por exemplo. Através do processo de validação de limpeza, é possível garantir que não haverá, acima dos limites aceitos e estabelecidos, o carregamento de resíduos do produto anterior (anti-inflamatório) para o produto subsequente (anti-histamínico), garantindo assim que, ao administrar o medicamento que virá na sequência produtiva, o paciente não estará correndo o risco de ingerir uma quantidade que possua relevância terapêutica ou toxicológica do produto anterior (Sindusfarma, 2016; PIC/S, 2018).

A contaminação cruzada não é característica exclusiva apenas de lotes de diferentes produtos, pode-se observar contaminações, tão nocivas quanto, dentro de lotes de um mesmo produto. Ao utilizar um equipamento durante um período de tempo, é comum que resíduos fiquem expostos na superfície de contato desse equipamento e, mesmo que sejam residuais do mesmo produto que será fabricado na sequência, é papel da validação de limpeza garantir que o equipamento esteja em uma condição de uso onde não teremos o carregamento residual de um lote ao outro que possa configurar um aumento de dosagem no lote subsequente, por exemplo (Brasil, 2020a; Sindusfarma, 2016).

A avaliação de risco permite que seja realizada a classificação, por meio do seu risco toxicológico, de todos os fármacos que compartilham de uma mesma linha de produção. Sendo assim, a avaliação de risco é uma fase antecessora, essencial ao processo de validação de limpeza. É através da consulta dos dados levantados em uma avaliação de risco que conseguimos categorizar cada um dos produtos e estipular critérios toxicológicos e físico-químicos de cada um deles, como: solubilidade em água, DL_{50} ou valor de PDE, dificuldade de limpeza, concentração do ativo, entre outros aspectos que possam ser considerados relevantes (Santos; Reis, 2020; Brasil, 2022a).

3.2.1 Determinação do pior caso

A primeira etapa do processo de validação de limpeza é estipular, através dos dados toxicológicos e físico-químicos, qual é o pior caso para cada equipamento produtivo. Se em um mesmo equipamento são produzidos diversos produtos diferentes, iremos compará-los quanto aos seus critérios específicos para avaliar qual o pior cenário dentre eles, ou seja, qual o mais tóxico e mais difícil de ser limpo dentre

a lista de medicamentos que passam por aquele equipamento (Sindusfarma, 2016; Mastellaro; Silva, 2022; Sehner *et al.*, 2019).

Para isso, normalmente é elaborada uma matriz de pior caso, onde todos os critérios dos fármacos serão mencionados e comparados uns com os outros para avaliar qual é o produto que apresenta maior risco e dificuldade de remoção durante a limpeza do equipamento. Essa matriz gera uma pontuação para cada fármaco, com base nas características de cada um deles. O valor de PDE, objeto deste trabalho, é um dos critérios mais relevantes nessa avaliação, pois estipula os limites de exposição para cada um dos fármacos que serão comparados, sendo quanto menor o valor de PDE específico para fórmula, maior o risco atrelado a esse produto e maior a pontuação como classificação de pior caso. Esse mesmo racional irá se repetir para os outros critérios, como solubilidade, dificuldade de limpeza entre outros (EMA, 2014; PIC/S, 2018).

Após ser finalizada a elaboração da matriz de pior caso, o fármaco que possuir a maior pontuação (maior dificuldade de limpeza em conjunto com a maior toxicidade) será considerado o pior caso daquele equipamento em específico (Sindusfarma, 2016).

3.2.2 Elaboração do procedimento de limpeza do equipamento

Deve-se criar um processo de limpeza que seja suficiente para reduzir os limites residuais e carga microbiana do pior caso, para limites aceitáveis. Entende-se que o mesmo processo poderá ser aplicado para todos os outros produtos presentes nessa rota produtiva, uma vez que a limpeza dos outros fármacos não seriam tão difíceis e críticas quanto a do pior caso (Brasil, 2022a; WHO, 2021; Sindusfarma, 2016).

Sendo assim, nessa etapa deve ser realizada a criação de um procedimento de limpeza para cada equipamento, levando em consideração a complexidade do equipamento e do produto pior caso, para elaboração de processos que sejam capazes de realizar a redução dos resíduos a limites aceitáveis (Sindusfarma, 2016).

Para isso, o procedimento deverá ser elaborado pelo time de garantia de qualidade em conjunto com a área produtiva e os operadores, para descrever todos os processos que envolvem a limpeza, como qual detergente e sanitizante deverá ser utilizado, quais as peças e áreas de contato do equipamento deverão ser limpas e

como deverão ser limpas (para limpezas que não sejam automáticas, isto é, realizadas por sistemas de limpeza automatizados, deverá estar descrito detalhadamente no procedimento como o operador deverá limpar o equipamento, incluindo a sequência de movimentos e tempos de esfregação e enxágue), quem está qualificado para realizar essa limpeza, qual tipo de solvente será utilizado, qual o tempo de secagem, quais equipamentos de proteção individual (EPI) deverão ser utilizados, entre outros detalhes que visam descrever de forma completa e instrutiva o procedimento de limpeza (Brasil, 2022a; PDA, 2012; FDA, 2020).

Após ser estabelecido o procedimento de limpeza para o equipamento, utilizando do pior caso, esse procedimento deverá ser testado e validado, pelo menos três vezes, a fim de garantir que a limpeza realizada é adequada (Brasil, 2022a; Sindusfarma, 2016).

3.2.3 Protocolo de validação de limpeza e início do estudo

Deverá ser criado um protocolo de validação de limpeza onde o profissional qualificado, membro do time de garantia de qualidade, irá elaborar um racional reunindo os dados toxicológicos do pior caso e em conjunto com as exigências regulatórias locais, de modo a descrever os testes que deverão ser submetidos ao equipamento, incluindo a amostragem por swab ou rinsagem, isto é, água de enxágue (a depender do tipo de equipamento), além dos limites toleráveis para os resultados encontrados, que serão suficientes para colocar à prova a limpeza realizada (Sindusfarma, 2016; Brasil, 2023; ICH, 2023; EMA, 2014).

Além disso, no protocolo deverá constar as especificidades das amostragens necessárias, tais como os pontos críticos do equipamento que deverão ser amostrados, quais materiais e substratos deverão ser utilizados nesse processo, quais resultados e critérios de aceitação esperados, quais metodologias validadas serão utilizadas durante a avaliação dos resultados, entre outros. Em resumo, o protocolo de validação de limpeza irá conter o racional específico, composto por testes e limites toxicológicos (entre eles o PDE), que são adequados para testar a limpeza realizada (ICH, 2023; Sindusfarma, 2016; WHO, 2021).

Após aprovação do protocolo de validação de limpeza, pode ser dado início ao estudo. O procedimento de limpeza a ser validado foi devidamente elaborado, bem

como o protocolo de testes que irão avaliar a qualidade da limpeza executada (Sindusfarma, 2016).

Deverá ser manipulado no equipamento que será avaliado um ou mais lotes do produto considerado pior caso, a depender da estratégia de validação: validação de lote único (simula a produção de apenas um lote, antes de realizar o processo de limpeza, ficando validada a limpeza de um lote único do pior caso, que irá gerar necessidade de limpeza após finalização de cada lote fabricado) ou validação em campanha (simula a produção de dois ou mais lotes antes de realizar a limpeza, validando um cenário que permita a produção de lotes subsequentes do mesmo produto, antes de realizar a limpeza do equipamento, na rotina de uso) (Sindusfarma, 2016; Brasil, 2022a).

Após a utilização do equipamento, o mesmo deverá passar pelo processo de limpeza seguindo de forma específica o procedimento de limpeza a ser validado (Sindusfarma, 2016; Brasil, 2022a).

3.2.4 Amostragem e análise dos resultados

Após finalizada a limpeza do respectivo equipamento, deverão ser realizadas as amostragens das partes críticas e superfícies de contato, com materiais e metodologia pré-estabelecida, bem como amostragens em diferentes períodos de tempo (após 15 minutos da limpeza realizada, após 24 horas, após 48 horas, após 72 horas), tudo a depender do protocolo desenvolvido e do objetivo traçado pelo mesmo. Além disso, normalmente o primeiro teste presente no protocolo é a inspeção visual, onde visa garantir que o equipamento não possui nenhuma sujidade visível após a limpeza, proveniente do princípio ativo, excipientes, agente de limpeza ou quaisquer outras substâncias que possam ter entrado em contato com o equipamento durante a produção do lote ou limpeza (PDA, 2012; ICH, 2024; EMA, 2024; PIC/S, 2018).

As amostragens realizadas deverão ser enviadas para análise nos devidos departamentos responsáveis pelo controle de qualidade, sendo elas:

- a) Análise de crescimento microbiológico: serão avaliadas nas amostras coletadas se há crescimento microbiológico dentro dos limites estipulados. As amostragens realizadas em diferentes períodos vão permitir que seja validado o “tempo de equipamento limpo”, ou seja, quanto tempo o equipamento pode ficar exposto sem a realização de uma nova limpeza, onde não há crescimento

microbiológico relevante. Os testes são normalmente realizados através da observação do crescimento de colônias em meios com substratos de enriquecimento seguido da contagem de unidades formadoras de colônia. Os testes de carbono orgânico total (TOC) e condutividade da água, apesar de não serem exclusivos da análise microbiológica, podem ser realizados complementando o resultado, uma vez que avaliam a existência de resíduos orgânicos e íons na amostragem, que pode também caracterizar a existência de biofilme;

b) Análise de recuperação de produto e agente de limpeza: deve-se verificar, através do uso de equipamentos analíticos, tais como o de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), fazendo o uso de métodos analíticos validados, qual a quantidade presente nas amostras do produto pior caso e do detergente utilizado que ficaram como resíduos e podem ser detectados após recuperação. Nesta etapa, os testes de TOC e condutividade da água também podem ser realizados para indicar matéria orgânica residual do produto ou agente de limpeza (ICH, 2024; Sindusfarma, 2016).

Com as análises realizadas e resultados aprovados em três corridas consecutivas do procedimento em estudo, pode-se concluir se o procedimento de limpeza foi adequado para garantir que os limites residuais fossem mantidos em níveis aceitáveis. Neste momento, o valor de PDE do produto pior caso é um dos principais critérios utilizados para essa avaliação, pois através dos resultados obtidos conseguimos avaliar se os valores residuais do fármaco, que foram recuperados nas análises, ficaram dentro do limite de exposição diária permitida conhecida para essa substância, garantindo assim a segurança do produto final (Brasil, 2022a; Sindusfarma, 2016; WHO, 2021).

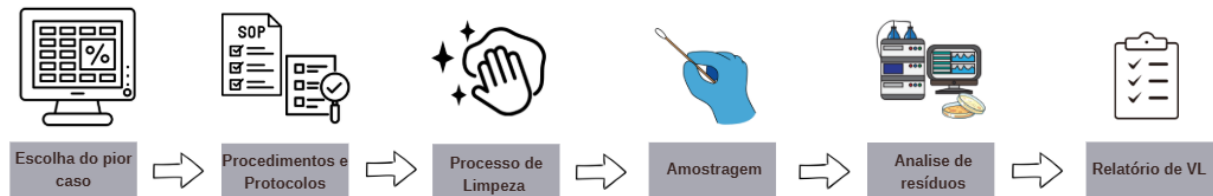
3.2.5 Relatório de validação de limpeza

Após serem finalizadas todas as análises, deverá ser elaborado um relatório trazendo todos os resultados e informações relevantes obtidos durante o processo de validação de limpeza para que o estudo seja assim concluído (Sindusfarma, 2016; PDA, 2012).

Neste momento, deve-se detalhar todo o processo realizado e, se necessário, justificar algum ponto de fragilidade do estudo identificado durante a sua execução. Qualquer fragilidade ou desvio identificado no processo, deverá ser investigado e justificado cientificamente (Brasil, 2023; Sindusfarma, 2016; ICH, 2023).

Dessa forma, o relatório deverá ser concluído aprovando o estudo e o processo realizado e, conseqüentemente, validando a limpeza daquele respectivo equipamento. Em casos de reprovação do estudo, deve-se avaliar se a falha foi no procedimento de limpeza ou equipamento, principalmente em casos de limpeza automática, e identificar os pontos de melhoria para que seja realizada uma nova avaliação (PDA, 2012; Mastellaro; Silva, 2022).

Figura 3 – Processo de validação de limpeza



Fonte: Autores, 2025.

3.3 REGULAMENTAÇÕES APLICÁVEIS AOS LIMITES TOXICOLÓGICOS

Todos os processos realizados na indústria farmacêutica devem ter como base os critérios estabelecidos pelos órgãos regulatórios, representado no Brasil pela ANVISA. São esses órgãos os responsáveis, através da publicação de diretrizes e regulamentações, pela padronização dos processos de boas práticas, gerenciamento de risco e padrões de segurança para todas as indústrias farmacêuticas existentes.

Para os processos relacionados à avaliação de risco toxicológico, estabelecimento de limites de exposição baseados em saúde e a validação de limpeza, não ocorre de maneira diferente. A ANVISA lança a cada atualização necessária, uma nova revisão da RDC, que, em conjunto com as Notas Técnicas (NT), possuem os conteúdos instrutivos e técnicos que direcionam as indústrias farmacêuticas, que fabricam medicamentos comercializados no Brasil, a seguirem critérios que garantam a segurança e eficácia de seus produtos (Santos; Reis, 2020).

3.3.1 Regulamentações brasileiras em comparação ao mundo no contexto do processo de validação de limpeza

A ANVISA não é a única agência que possui destaque no cenário regulatório, outras importantes agências como a EMA (Europa) e a Food and Drug Administration (FDA - Estados Unidos), são pioneiras em diversas ferramentas e diretrizes, sendo uma grande referência para o resto do mundo.

Assim como outras agências reguladoras, a ANVISA se baseia nos critérios estabelecidos pela EMA e FDA para estabelecimento das diretrizes nacionais. Acompanhamos uma evolução muito grande nos últimos 25 anos, no estabelecimento de gerenciamento de risco nas indústrias farmacêuticas e um dos pontos de destaque dessa evolução é o conceito de validação de limpeza, e por consequência, a avaliação de risco toxicológico dos medicamentos.




Próximo aos anos 2000, conseguimos visualizar uma diferença grande da ANVISA em comparação a EMA e FDA. No Brasil, a ANVISA trazia menções muito genéricas sobre o gerenciamento de risco e a necessidade de procedimentos que evitassem a contaminação cruzada nas fabricações, enquanto que nesse mesmo período, EMA e FDA já traziam como obrigatoriedade o controle de resíduos após a limpeza de equipamentos multiprodutos, estabelecido em limites fixos como 10ppm e 1/1000 da dose terapêutica, critério que foi adotado pela ANVISA apenas 10 anos depois, em 2010 (Brasil, 2001; Brasil, 2003; Brasil, 2010; Brasil, 2020b).

Outro momento de discrepância entre os critérios estabelecidos pelas agências ocorreu nos anos de 2014 e 2015, onde EMA e FDA estabeleciam os LEBS, representados pelo PDE como ferramenta de estabelecimento de limites residuais nos processos de validação de limpeza, enquanto que essa mesma boa prática foi introduzida apenas em 2019 pela ANVISA (EMA, 2014; WHO, 2021; Brasil, 2019a).

Mesmo com as diferenças mencionadas anteriormente, hoje a ANVISA está alinhada aos conceitos mundiais do estabelecimento de boas práticas no contexto de validação de limpeza e limites de exposição. O que permite estabelecer critérios de segurança mais adequados quanto ao gerenciamento de risco toxicológico dos medicamentos, além de promover a competitividade nacional das indústrias farmacêuticas, que, já alinhadas com diretivas internacionais, ganham maior espaço na fabricação e distribuição de medicamentos pelo mundo (Brasil, 2022a).

A figura abaixo traz um resumo dessa linha do tempo comparativa entre as diretrizes.

Figura 4 – Comparativo Brasil e Mundo ao longo dos anos

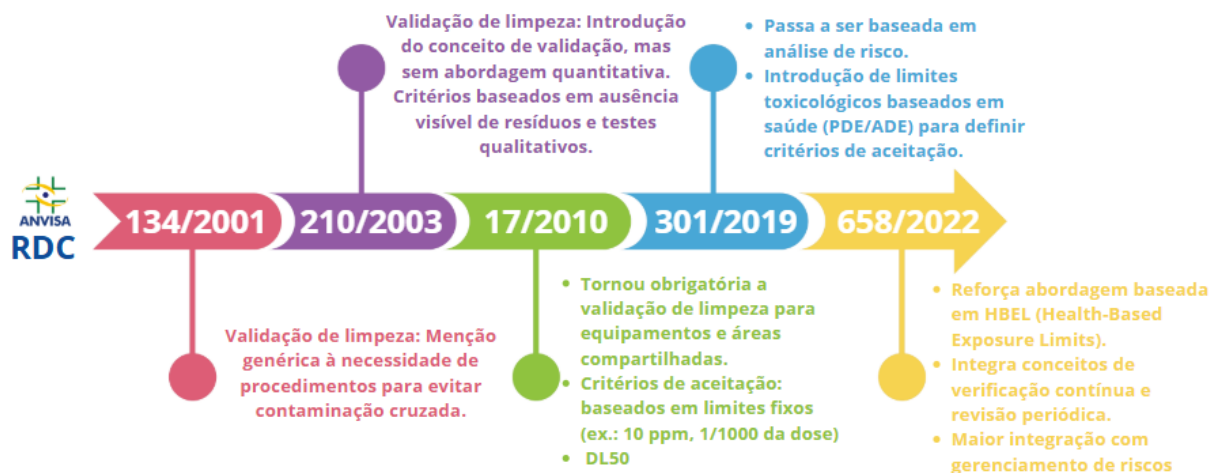
Período	EMA (Europa) 	FDA (EUA) 	ANVISA (Brasil) 
Antes de 2000	Critérios tradicionais (10 ppm, 1/1000 da dose)	Critérios tradicionais (10 ppm, 1/1000 da dose)	Procedimentos genéricos, ausência visual (RDC 134/2001)
2000-2010	GMP EU mantém critérios fixos	FDA reforça critérios fixos em guias	RDC 210/2003 – primeiros requisitos formais
2010-2014	Critérios fixos ainda predominam	FDA começa a discutir abordagem baseada em risco	RDC 17/2010 – validação obrigatória com limites fixos
2014-2015	EMA Guideline on HBEL (2014) - PDE obrigatório	FDA adota ICH Q9 (risk-based), PDE aceito como boa prática	ANVISA ainda com critérios fixos
2019	PDE consolidado como obrigatório	PDE recomendado, não formalizado	RDC 301/2019 – introdução do PDE e análise de risco
2022 em diante	PDE obrigatório + gerenciamento de risco integrado	PDE aceito, mas não exigência legal	RDC 658/2022 – PDE obrigatório, alinhado ao PIC/S

Fonte: Imagem criada com o auxílio de Inteligência Artificial.

3.3.2 Evolução da Regulamentação no Brasil

É possível visualizar na Figura 5 a evolução das RDCs que discorrem sobre as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos na indústria farmacêutica, com foco na validação de limpeza e critérios de aceitação para limites residuais.

Figura 5 – Linha do tempo das regulamentações brasileiras de Boas Práticas de Fabricação (BPF)



Fonte: Brasil, 2001; Brasil, 2003; Brasil, 2010; Brasil, 2019a; Brasil, 2022a.

É perceptível que o cenário farmacêutico nacional ganha, com o passar dos anos, mais força e qualidade na produção de seus medicamentos, ganhando ainda mais relevância mundial. Porém, à medida que novas diretrizes e ferramentas são

implementadas, temos maiores desafios presentes na rotina das indústrias para atendimento dessas regulamentações, o que gera uma maior demanda por profissionais capacitados e conteúdos científicos que garantam base de dados suficientes para adequação dos processos de gerenciamento de risco e também nas avaliações de riscos toxicológicos (Brasil, 2023).

Ao analisar o histórico de regulamentações e seus respectivos critérios, é possível compreender que, até 2010, com a RDC 134/2001 e RDC 210/2003, no Brasil não havia uma consolidação sobre o conceito de validação de limpeza e critérios quantitativos para gerenciamento dos riscos de contaminação, sendo utilizadas abordagens muito mais brandas, baseados em critérios qualitativos. O cenário muda em 2010, com a publicação da RDC 17/2010, onde a validação de limpeza se torna obrigatória, com os limites de resíduos após limpeza dos equipamentos, sendo controlados por critérios de aceitação que garantiam um controle mais eficiente e quantitativo, evitando assim de forma mais eficiente a contaminação cruzada entre os lotes produzidos e, por consequência, fornecendo uma maior segurança aos medicamentos (Brasil, 2001; Brasil, 2003; Brasil, 2010).

Outra ferramenta toxicológica que foi ainda mais explorada durante essa época foi a DL_{50} , o que trouxe cálculos mais assertivos e estratégias produtivas mais alinhadas com o perigo e toxicidade atrelada aos produtos fabricados, fortalecendo um gerenciamento de risco muito mais integrado dos produtos, desde a chegada e armazenamento dos insumos farmacêuticos até sua manipulação, e posterior distribuição, sendo considerado critérios toxicológicos em toda a gestão da cadeia produtiva e diminuindo assim a exposição a fatores de risco (Brasil, 2010).

Em 2019, com a publicação da RDC 301/2019, um grande marco para as indústrias farmacêuticas brasileiras foi introduzido, os LEBS. A partir da vigência desta RDC, as indústrias deveriam basear seus critérios de aceitação em análises de validação de limpeza, utilizando-se dos LEBS, mais especificamente utilizando como referência os valores de PDE (que é um tipo de LEBS) dos produtos considerados piores caso. Com isso, todas as indústrias deveriam possuir os valores de PDE para todos os seus produtos submetidos à ANVISA, de modo a conseguir elencar o pior caso, com base em PDE e não mais em DL_{50} , durante a elaboração da matriz de pior caso. Além disso, os limites estabelecidos como seguros nas análises de recuperação de ativo, durante o processo de validação de limpeza, também deveriam

ser baseados nos limites de PDE do ativo a ser recuperado (Brasil, 2019a; Brasil, 2019b; Brasil, 2023).

A mudança repentina gerou uma movimentação muito grande no mercado em busca de profissionais toxicologistas que fossem qualificados para elaboração dos cálculos de PDE. E em conjunto a isso, em 2020, foi lançada a Nota Técnica 276/2020 pela ANVISA, trazendo instruções de como realizar a elaboração do relatório de PDE (Brasil, 2020a).

Após três anos da vigência da RDC 301/2019, foi publicado em 2022, a RDC 658/2022, que buscava consolidar ainda mais a implementação dos LEBS, além de integralizar conceitos de revisões periódicas dos processos de validação de limpeza, a fim de se garantir uma verificação constante do status de validado, de procedimentos de limpeza, sendo necessário realizar monitoramentos e revalidações para garantir que a limpeza continua eficiente (Brasil, 2022a; Brasil, 2022b).

3.4 LIMITES TOXICOLÓGICOS NA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS

3.4.1 Dose Letal 50 (DL₅₀)

Conforme exposto nos tópicos acima, a DL₅₀ é um limite toxicológico que foi muito empregado na determinação do risco e limite de exposição às substâncias nas últimas décadas. Entretanto, ela vem gradativamente sendo substituída pelos LEBS, mais especificamente pelo PDE, nos últimos anos (EMA, 2014; Brasil, 2020a). Esse fato pode ser explicado por alguns motivos.

O primeiro deles, é o fato de que a DL₅₀ avalia apenas a toxicidade aguda, com exposição única, da substância em questão, bem como visa caracterizar a dose letal para 50% da população em estudo, devendo ser extrapolado para humanos, o que não reflete os cenários reais de exposição quando comparados com os LEBS, que visam avaliar todo o período de vida do indivíduo exposto à substância (CCOHS, 2018; Bidóia, 2018; Soares, 2020).

Além disso, por ser um limite que depende de estudos em animais de experimentação, que leva à morte dos mesmos ao final, esse parâmetro não entra em conformidade com questões éticas, bem como não se faz mais adequado para determinar a exposição à substâncias sem um limite seguro, tendo atualmente menor

eficácia para determinar limites de segurança para risco humano (Cazarin; Corrêa; Zambrone, 2004; Soares, 2020; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

Ainda assim, em alguns contextos regulatórios e acadêmicos, a DL₅₀ pode ser utilizada como referência complementar, especialmente quando não há dados mais refinados disponíveis (EMA, 2014; Brasil, 2020a).

Vale ressaltar que, quanto maior a dose necessária para causar 50% da morte do grupo experimental, menor a toxicidade aguda do xenobiótico (Soares, 2020; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021). Esse parâmetro serve de base para classificação dos agentes químicos, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação de toxicidade de produtos químicos por provável dose oral letal e adultos

CLASSIFICAÇÃO DE TOXICIDADE	DOSE LETAL	VOLUME TÍPICO
Praticamente não tóxico	Mais do que 15 g/kg	Mais de 1 L
Ligeiramente tóxico	Entre 5 g/kg e 15 g/kg	Entre 500 mL e 1 L
Moderadamente tóxico	Entre 0,5 g/kg e 5 g/kg	Entre 01 xícara de chá e 500 mL
Muito tóxico	Entre 50 mg/kg e 500 mg/kg	Entre 1 colher de chá e 1 xícara de chá
Extremamente tóxico	Entre 5 mg/kg e 50 mg/kg	Entre 7 gotas e 1 colher de chá
Supertóxico	Menos de 5 mg/kg	Menos que 7 gotas

Fonte: Adaptado de BLAIN; JEFFERSON, c 2010 *apud* BUSCHINELLI (2020, p. 181).

3.4.2 Limites de Exposição Baseados em Saúde (LEBS)

Os LEBS são parâmetros quantitativos fundamentais para controlar a exposição segura a substâncias químicas, especialmente em processos de fabricação de medicamentos, uma vez que definem o limite de exposição máxima a uma determinada substância, baseando-se em análises científicas estruturadas que utilizam dados toxicológicos, farmacológicos e clínicos para essa definição. Esses limites são essenciais para controlar riscos como a contaminação cruzada em instalações e equipamentos compartilhados, protegendo tanto os consumidores quanto os trabalhadores (EMA, 2014; Brasil, 2022a, WHO, 2021).

Além disso, os LEBS representam uma evolução significativa na gestão de riscos na indústria farmacêutica, alinhando o Brasil às práticas internacionais,

promovendo produtos seguros e eficazes e reforçando o compromisso com a saúde pública e confiança do consumidor (Brasil, 2022a; EMA, 2014).

Essa integração permite que os LEBS sejam muito utilizados como base nas decisões críticas, definições de estratégia em validações de limpeza e compartilhamento e/ou segregação de áreas produtivas, uma vez que eles contribuem para uma avaliação dos limites toxicológicos mais realista e robusta, baseados em base científica já consolidada (WHO, 2021; EMA, 2014; ICH, 2022).

Nesse contexto, os LEBS são calculados considerando parâmetros como o NOAEL ou LOAEL e fatores de incerteza, conforme estabelecido no guia ICH Q3C (R9). Essa metodologia se baseia em princípios científicos e regulatórios amplamente aceitos, sendo utilizadas em conjunto com ferramentas modernas de monitoramento (EMA, 2014; Mastellaro; Silva, 2022; WHO, 2021).

3.4.3 Exposição Diária Permitida (PDE)

Originária do inglês *Permitted Daily Exposure*, a sigla PDE, que significa Exposição Diária Permitida, se trata de um LEBS para o qual não são necessários novos estudos em animais de experimentação, uma vez que faz uso de informações já pré-estabelecidas (EMA, 2014; BPx Consultoria, 2019; Brasil, 2019b).

Sob o ponto de vista toxicológico/farmacológico, o PDE específico de uma substância é definido como uma “exposição diária máxima” (dose diária), por parte de um indivíduo, à referida substância, que improvavelmente causará efeitos adversos, considerando uma exposição diária ao longo de um tempo de vida de aproximadamente 70 anos. Vale ressaltar que o estudo e cálculo de PDE tem como foco principal a garantia da saúde de toda pessoa que entre em contato com determinada substância, enquadrando tanto o início da manipulação da cadeia de um fármaco (profissionais manipuladores) quanto o seu outro extremo, a ponta final dessa substância (o consumidor) (EMA, 2014; Bidóia, 2018; Brasil, 2022b, Brasil, 2023).

Com os valores limite definidos, é possível estabelecer um plano de gerenciamento de risco, baseado nas Boas Práticas de Fabricação, onde substâncias com valores de PDE semelhantes podem compartilhar o mesmo espaço de armazenamento ou a mesma linha de produção. Em contrapartida, substâncias com valores muito distintos, devem ser reservadas e fabricadas em diferentes áreas, sendo que, para substâncias com valores de PDE muito baixos, áreas dedicadas são

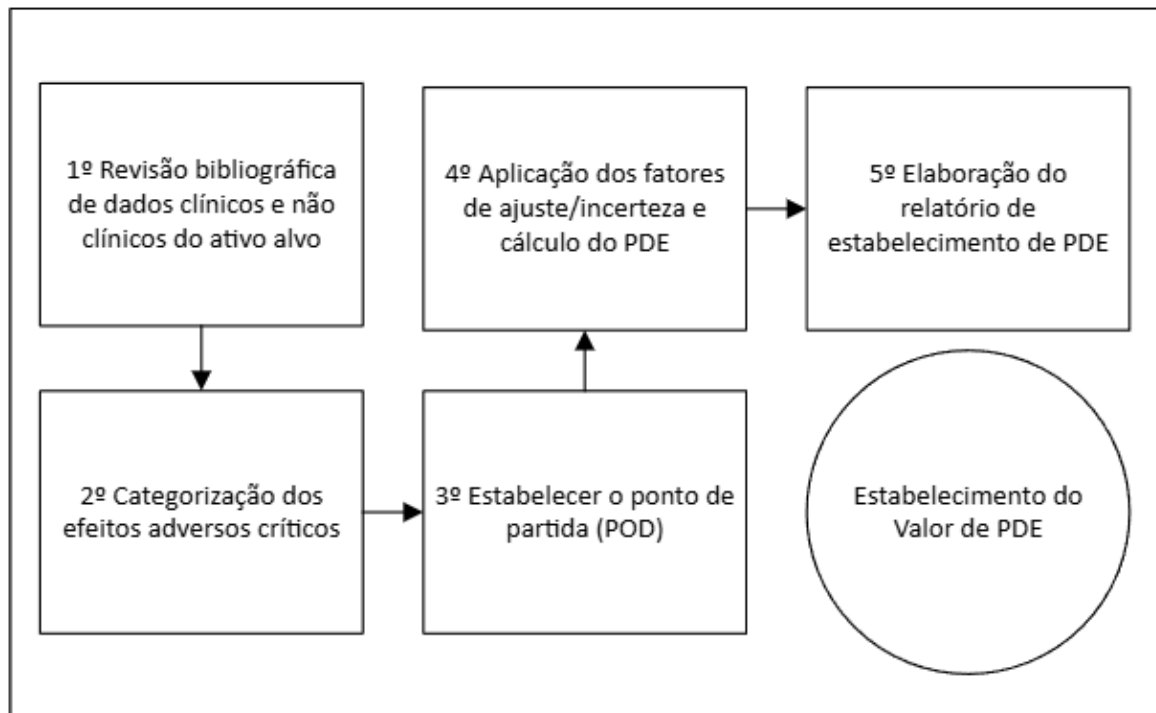
recomendadas, uma vez que não é seguro garantir a limpeza, mesmo após a validação. Essa decisão, porém, deve ter base em uma análise de risco toxicológico (PDA, 2012; Brasil, 2022a).

A determinação de um PDE envolve a identificação de perigo por meio da revisão de todos os dados relevantes, a identificação de "efeitos críticos", a determinação do NOAEL e, por último, o uso de fatores de ajuste para contabilizar várias incertezas (EMA, 2014; EMA, 2024).

3.4.3.1 Estabelecimento dos valores de PDE

A figura abaixo apresenta as principais etapas para o estabelecimento do racional técnico-científico ao qual o toxicologista deve se submeter para a elaboração do relatório de PDE.

Figura 6 – Estabelecimento do valor de PDE



Fonte: Adaptado de Mastellaro; Silva (2022, p. 11).

3.4.3.1.1 Revisão bibliográfica

Para que efetivamente se possua todos os dados necessários para o cálculo do PDE, o toxicologista deve começar com uma revisão exaustiva sobre o ativo alvo.

Esse levantamento bibliográfico abrange todo o histórico da substância, levantando informações como doses terapêuticas humanas, dados toxicológicos, farmacocinéticos e clínicos, além de informações não clínicas disponíveis. O processo inclui a busca em compêndios oficiais e estudos científicos validados, assegurando que apenas fontes confiáveis e atualizadas sejam utilizadas para embasar o cálculo (Brasil, 2022b; EMA, 2014). A busca não se limita aos dados existentes, mas também exige a identificação de lacunas científicas, como a ausência de estudos crônicos ou informações insuficientes sobre efeitos em mais de uma espécie cobaia. Esses pontos críticos devem ser sinalizados para orientar futuras pesquisas (Mastellaro; Silva, 2022).

3.4.3.1.2 Categorização dos “efeitos-críticos”

Após o levantamento bibliográfico inicial, o toxicologista deve priorizar a organização e categorização dos efeitos adversos identificados. Esta etapa envolve a identificação e mapeamento dos chamados "efeitos críticos", que são aqueles considerados mais relevantes devido à gravidade e baixa dosagem necessária para sua manifestação. A escolha desses efeitos críticos requer uma análise criteriosa dos dados disponíveis (Brasil, 2020a; EMA, 2014).

Para selecionar adequadamente os efeitos críticos, o toxicologista deve considerar diversos fatores, como a espécie humana como alvo, doenças subjacentes que podem potencializar os efeitos adversos, o tipo de estudo realizado e suas limitações, além da via de administração e das condições de exposição. Estudos clínicos e experimentais em mais de uma espécie são importantes para validar os dados obtidos. A severidade dos efeitos é especialmente relevante na análise de substâncias com potencial genotóxico, carcinogênico ou teratogênico (Santos; Reis, 2020; Mastellaro; Silva, 2022).

3.4.3.1.3 Estabelecimento do ponto de partida (POD)

Com os efeitos críticos identificados, o toxicologista deverá estabelecer o ponto de partida, para que possa ser adicionado à fórmula que permita o cálculo de PDE. Para o POD, é preferencialmente utilizado o valor de NOAEL (também podendo ser considerada uma abordagem alternativa), entretanto, qualquer POD selecionado

deverá apresentar racional científico válido. O POD define a base científica do cálculo de PDE, em conjunto com os fatores de incerteza. O NOAEL pode ser substituído pelo valor de LOAEL, caso o primeiro não esteja disponível. Para isso, é necessário que o toxicologista responsável pelo relatório justifique de forma científica e plausível os motivos da substituição (Mastellaro; Silva, 2022; PIC/S, 2018; ICH, 2024; EMA, 2014).

3.4.3.1.4 Aplicação da fórmula de PDE e dos fatores de incerteza

Ao finalizar o processo teórico de levantamento de dados, o toxicologista poderá seguir para a definição dos fatores de incerteza e respectivamente com o cálculo de PDE. Sendo assim, segundo o EMA, a fórmula do PDE pode ser expressa como:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Peso Padrão}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

onde,

PDE: Exposição Diária Permitida (mg/dia);

NOAEL: maior dose que não causa efeito (mg/kg de peso/dia);

Peso padrão: 50kg (humanos) ou 1kg (animais). O ajuste de peso pressupõe um peso corporal de um humano adulto para ambos os sexos de 50 kg. Este peso relativamente baixo fornece um fator de segurança adicional em relação aos pesos padrão de 60 ou 70 kg. É reconhecido que alguns pacientes adultos pesam menos de 50 kg, entretantos esses pacientes são considerados acomodados pelos fatores de segurança presentes na fórmula do PDE;

F1: fator de ajuste, com valores entre 1 e 12, para explicar a extrapolação entre espécies, levando em consideração a área de superfície comparativa: proporções de peso corporal para as espécies em questão e para o homem, em que a área de superfície (S) é calculada como: $S = kM^{0,67}$, onde M corresponde à massa corporal (detalhadas no Quadro 2) e considera-se a constante k como sendo 10;

F2: fator constante com o valor 10, para compensar a variabilidade entre indivíduos (idade, genética, saúde etc.). Vale ressaltar que esse valor é uma constante, isto é, nunca muda;

F3: fator que pode variar entre valores de 1, 2, 5 e 10 e que contabiliza a variação dos estudos de toxicidade de exposição de curto prazo e incertezas metodológicas;

F4: fator, com valores entre 1, 5 e 10, que pode ser aplicado em casos de toxicidade grave, como mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos e neurotoxicidade;

F5: fator variável, que pode ser aplicado se o NOAEL não estiver disponível (EMA, 2014; EMA, 2024).

Vale ressaltar que fatores de incertezas adicionais podem ser considerados se devidamente justificados por dados oficiais e racionais científicos, de maneira que o estudo ganhe maior robustez diante de suas especificidades (Mastellaro; Silva, 2022; PIC/S, 2018; ICH, 2024).

Quadro 2 – Valores usados na equação da área de superfície (S)

Peso corporal de ratos	425g	Volume respiratório de camundongos	43 L/dia
Peso corporal de ratos grávidos	330g	Volume respiratório de coelhos	1.440 L/dia
Peso corporal de camundongos	28g	Volume respiratório de porquinhos-da-índia	430 L/dia
Peso corporal de camundongos grávidos	30g	Volume respiratório de humanos	28.800 L/dia
Peso corporal de porquinhos-da-índia	500g	Volume respiratório de cães	9.000 L/dia
Peso corporal de macacos rhesus	2,5Kg	Volume respiratório de macacos	1.150 L/dia
Peso corporal de ratos	425g	Volume respiratório de camundongos	43 L/dia
Peso corporal de ratos grávidos	330g	Volume respiratório de coelhos	1.440 L/dia
Peso corporal de camundongos	28g	Volume respiratório de porquinhos-da-índia	430 L/dia

Fonte: Adaptado de EMA (2024, p. 23).

Visando facilitar os cálculos dos limites de PDE, em 2016, foram publicados pela primeira vez pela EMA, no guia ICH Q3C (R6), alguns valores já pré-estabelecidos para diversas situações que se encaixam nos fatores de incerteza e que

se mantêm na revisão vigente de 2024 (R9). No Quadro 3, podem ser observados os diferentes valores dos fatores e sua aplicação.

Quadro 3 – Valores pré-estabelecidos para os Fatores de Incerteza (FI)

F1	F2	F3	F4	F5
2: para extrapolação de cães para humanos	Um fator de 10 é geralmente dado para todos os solventes orgânicos e 10 é usado consistentemente nesta diretriz	1: para estudos que duram pelo menos metade da vida (1 ano para roedores ou coelhos; 7 anos para gatos, cães e macacos)	1: para toxicidade fetal associada à toxicidade materna	Quando apenas um LOAEL foi estabelecido, um fator de, no máximo, 10 pode ser usado considerando a gravidade da toxicidade
2,5: para extrapolação de coelhos para humanos		1: para estudos reprodutivos nos quais todo o período da organogênese é coberto	5: para toxicidade fetal sem toxicidade materna	
3: para extrapolação de macacos para humanos		2: para um estudo de 6 meses em roedores ou um estudo de 3,5 anos em não roedores	5: para um efeito teratogênico com toxicidade materna	
5: para extrapolação de ratos para humanos		5: para um estudo de 3 meses em roedores ou um estudo de 2 anos em não roedores	10: para um efeito teratogênico sem toxicidade materna	
10: para extrapolação de outros animais para humanos		10: para estudos de menor duração		
12: para extrapolação de camundongos para humanos				

Fonte: Adaptado de EMA (2024, p. 23)

3.4.3.1.5 Relatório do estabelecimento do valor de PDE

Por fim, com os dados definidos e o cálculo executado, o toxicologista deve elaborar o relatório de PDE, contemplando os dados toxicológicos e farmacológicos encontrados sobre a substância, o racional científico adotado, os fatores de incerteza empregados com justificativa para tal e estabelecendo os limites de exposição para a

substância em questão. No relatório elaborado, todas as referências utilizadas devem ter origem científica e oficial, devendo ser disponíveis e rastreáveis para qualquer consulta necessária. Além disso, o especialista responsável pelo desenvolvimento do relatório deve ser um toxicologista certificado, e todas as informações relacionadas a sua qualificação e experiência, relevantes para a determinação do cálculo de PDE, deverão estar presentes no relatório, não sendo o autodidatismo algo aceitável (Mastellaro; Silva, 2022).

A fim de garantir a maior segurança, o relatório deve refletir a abordagem mais conservadora, caso haja mais de um efeito crítico identificado, que, por consequência, gera mais de um cálculo de PDE, sendo selecionado o de menor valor. O relatório deverá conter justificativas que prevejam a extrapolação do estudo para diferentes espécies, considerando a especificidade de biodisponibilidade para cada uma delas e as respectivas vias de administração, sendo que, preferencialmente, deve haver um cálculo de PDE para cada via de administração relevante (PIC/S, 2018; EMA, 2014; Brasil, 2020a).

Esse relatório técnico servirá de base para o desenvolvimento racional e estratégias de validação de limpeza.

3.5 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

O uso de plantas para tratamento dos mais variados sintomas e patologias, seja por meio da ingestão de chás ou, até mesmo, outros modos de exposição, como o esfregar de uma folha em determinada ferida ou lesão, não faz parte apenas de crenças antigas. Muitas das tradições passadas entre gerações possuem explicações pautadas em efeitos clínicos e farmacológicos. Essas explicações variam de acordo com a planta medicinal utilizada, entretanto, apresentam sempre uma explicação científica para sua efetividade (Yunes; Pedrosa; Cechinel Filho, 2001; Toledo *et al.*, 2003; Pedroso; Andrade; Pires, 2021).

Em contrapartida, existem conceitos inadequados acerca da segurança dos medicamentos fitoterápicos, uma vez que há uma crença de que, por serem naturais, não provocam nenhum efeito adverso em nosso organismo e, dessa forma, não precisam passar por controles de qualidade ou, ao menos, ser regulamentados pela ANVISA. Sendo assim, torna-se extremamente relevante o estudo e estabelecimento

dos cálculos de PDE para essas formulações, em termos de riscos e segurança, bem como comprovação de sua eficácia (Figueiredo; Gurgel; Gurgel Júnior, 2014; Pedroso; Andrade; Pires, 2021; Yunes; Pedrosa; Cechinel Filho, 2001; Hasenclever *et al.*, 2017).

O fitoterápico é a forma farmacêutica de uma planta ou estrutura medicinal, e deve possuir em sua composição a dosagem correta do princípio ativo extraído do meio natural. Isso demonstra que a planta ou estrutura vegetal é matéria-prima e o fitoterápico a formulação ideal para o consumo, fazendo parte dele a posologia e dosagem corretas (Matheus, 2002; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

Nesse contexto, os fitoterápicos fazem parte da classe de medicamentos que são sujeitos a estudos, análises clínicas, farmacológicas e toxicológicas e controles de qualidade, devendo apresentar evidências clínicas e científicas e, obrigatoriamente, ser regulamentados pela ANVISA, de acordo com a RDC 26/2014, visando garantir seu processamento e produção legal e seguro (Yunes, Pedrosa; Cechinel Filho, 2001; Toledo *et al.*, 2003; Hasenclever *et al.*, 2017).

Assim como qualquer medicamento, a utilização dos fitoterápicos exigem cuidados, dentre eles, evitar o consumo em altas doses, que poderá ocasionar uma intoxicação, não combinar com outros medicamentos sem orientação (e nunca executar a automedicação. Os fitoterápicos também não podem e nem devem ser utilizados de maneira negligente, pois, o uso não indicado por algum especialista, a superdosagem e a automedicação são ações que podem acarretar no prejuízo à saúde do indivíduo. Não é apenas por serem naturais que os fitoterápicos não devem ser tratados como medicamentos (Pedroso; Andrade; Pires, 2021; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021; Duarte; Oliveira, 2024).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Com base no exposto acima, foi realizado um levantamento bibliográfico em livros didáticos, farmacopeias, guias nacionais e internacionais, periódicos da área, monografias, dissertações e teses disponíveis nos sítios do EMA, FDA, ANVISA, ICH, WHO, SciELO, PubMed, Periódicos Capes, Google Acadêmico e SophiA Biblioteca (UNIFAL – MG).

Para isso, foram pesquisados os seguintes descritores e/ou palavras-chave, nas línguas portuguesa e inglesa: “*permitted daily exposure*”; “exposição diária permitida”; “PDE”; “fitoterápicos”; “fitoterapia”; “*herbal*”; “*herbal medicine*”; “*risk assessment*”; “avaliação do risco toxicológico”; “toxicologia”; “*toxicology*”; “*Valeriana officinalis*”; “valeriana”; “diazepam”. Foi realizado o cruzamento de alguns desses descritores, como “*permitted daily exposure*” AND “*herbal*”, “exposição diária permitida” AND “fitoterápicos”, “PDE” AND “*Valeriana officinalis*”, “*toxicology*” AND “*Valeriana officinalis*”, “*toxicology*” AND “diazepam”, entre outros, a fim de refinar e centralizar ainda mais as buscas.

Foram incluídos nas pesquisas artigos originais ou revisões que possuam cálculos ou conceitos de PDE, LEBS e exposição diária aceitável (ADE). Além disso, foram incluídos documentos regulatórios para definições e contextualização.

Após a análise dos resultados, foram excluídos os estudos e materiais cujos dados não condiziam com o tema, que não possuíam metodologia, resumos sem desenvolvimento do texto ou que não apresentavam conclusões que agregassem aos objetivos, bem como matérias comerciais e de marketing. Além disso, qualquer estudo que trazia a sigla PDE, mas que se referia a enzimas fosfodiesterases não foram utilizados nesse comparativo. Também, foram incluídos materiais e estudos, de significativa relevância para o projeto.

Por fim, foram calculados os valores de PDE para o medicamento fitoterápico *Valeriana officinalis* e para o alopático diazepam, com base em dados toxicológicos e farmacológicos encontrados em artigos científicos e pedidos de registros referentes aos ativos, por meio da aplicação da fórmula de PDE e dos fatores de incerteza adequados, de acordo com a qualidade dos dados disponíveis, conforme Quadro 3.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira parte deste tópico demonstra os resultados obtidos a partir do levantamento bibliográfico que foi realizado com o objetivo de fazer um comparativo entre medicamentos alopáticos e fitoterápicos, quanto ao número e qualidade dos dados e estudos científicos para cada categoria de medicamentos, que permitam a realização dos cálculos de PDE ou que já forneçam as informações de PDE e limites de exposição baseados em saúde.

Na segunda parte deste tópico, com o objetivo de evidenciar se há diferenças práticas na obtenção do valor de PDE de um medicamento da classe dos fitoterápicos quando comparado a um alopático, foi realizada uma análise comparativa entre um medicamento sintético (diazepam) e um fitoterápico (*Valeriana officinalis*), ambos utilizados para condições semelhantes. Essa abordagem permite compreender não apenas os desafios técnicos, mas também a necessidade de uniformização e criterização que garantam eficácia e segurança, independentemente de qual seja a origem do medicamento.

5.1 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS vs. MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS

Os medicamentos alopáticos, amplamente conhecidos na medicina convencional, são aqueles que utilizam substâncias químicas ou sintéticas para tratar ou aliviar sintomas e doenças. Seu princípio baseia-se na oposição direta ao sintoma ou à patologia, ou seja, são desenvolvidos para agir especificamente contra agentes causadores de enfermidades ou desequilíbrios no corpo humano (Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021). Esses medicamentos são regulados por agências sanitárias, como a ANVISA, e passam por rigorosos estudos clínicos e laboratoriais para garantir sua eficácia, segurança e qualidade (Brasil, 2022a; Brasil, 2014).

Diferentemente dos medicamentos alopáticos, os fitoterápicos, como a *Valeriana officinalis*, são obtidos exclusivamente a partir de insumos vegetais ativos. Embora sejam considerados naturais, isso não significa que sejam isentos de riscos. Fitoterápicos também podem causar efeitos adversos. No Brasil, são regulamentados pela ANVISA, que exige evidências científicas de sua eficácia e qualidade (Yunes, Pedrosa; Cechinel Filho, 2001; Toledo *et al.*, 2003).

Dessa forma, são extremamente necessários estudos que avaliem o impacto regulatório e operacional da exigência do PDE, que garantam a segurança, também no contexto dos medicamentos fitoterápicos (EMA, 2022; Brasil, 2022a). No item a seguir, pode-se observar alguns resultados da comparação entre fitoterápicos e alopáticos, quanto ao volume de publicações e estudos científicos, no contexto de PDE.

5.1.1 Resultados da busca por estudos científicos realizada

Após levantamento realizado, foi evidenciada a seguinte contagem de publicações encontradas, considerando os critérios de seleção mencionados no item 4.0:

Tabela 1 – Contagem geral de publicações

Categoria do medicamento	Total de publicações
Alopático	150
Fitoterápico	30

Fonte: Autores (2025).

Dentro das 150 publicações relacionadas aos medicamentos alopáticos, há um amplo volume de estudos com foco na aplicação do PDE ao insumo farmacêutico ativo (IFA), assim como no cálculo de impurezas dos processos de validação de limpeza, sendo totalizados 101 estudos que envolvem diretamente o estabelecimento ou aplicação de PDE/LEBS a medicamentos alopáticos.

Os outros 49 estudos restantes são relacionados a estudos de metodologia de como calcular e aplicar o PDE, mas sem a menção de cálculos e limites calculados para uma substância específica.

Para os medicamentos fitoterápicos notamos um maior volume de estudos (20 no total) voltados à avaliação de contaminantes (solventes residuais e metais pesados), no produto, mas sem aplicações diretas ao PDE/LEBS.

Apenas 4 estudos estavam atrelados diretamente ao estabelecimento do PDE/LEBS ao IFA. Enquanto 6 estudos eram relacionados a metodologia de como realizar o cálculo e aplicação de PDE, mas sem cálculos numéricos específicos para determinada substância.

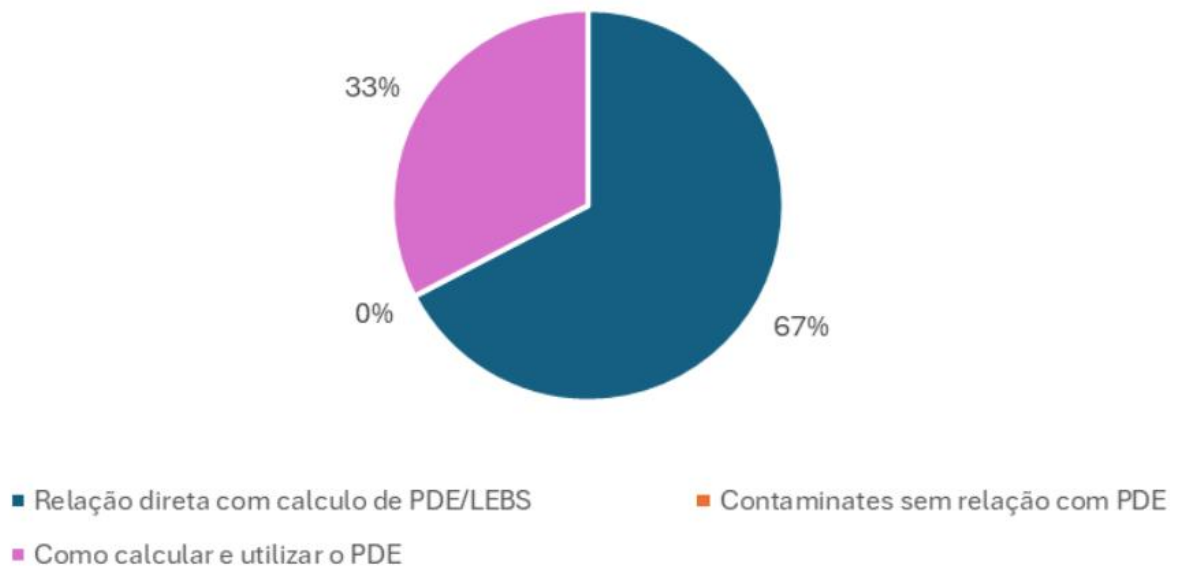
Tabela 2 – Divisão das publicações por categoria de medicamentos e foco do estudo

Categoria do medicamento	Foco do estudo			
	Estabelecimento de PDE/HBEL para IFA e/ou aplicabilidade em Validação de Limpeza	Estabelecimento de PDE/HBEL para Impureza e/ou aplicabilidade em Validação de Limpeza	Contaminantes do produto sem menção ao PDE	Metodologia para cálculo de PDE sem IFA atrelado
Alopático	62	39	0	49
Fitoterápico	4	0	20	6

Fonte: Autores, 2025.

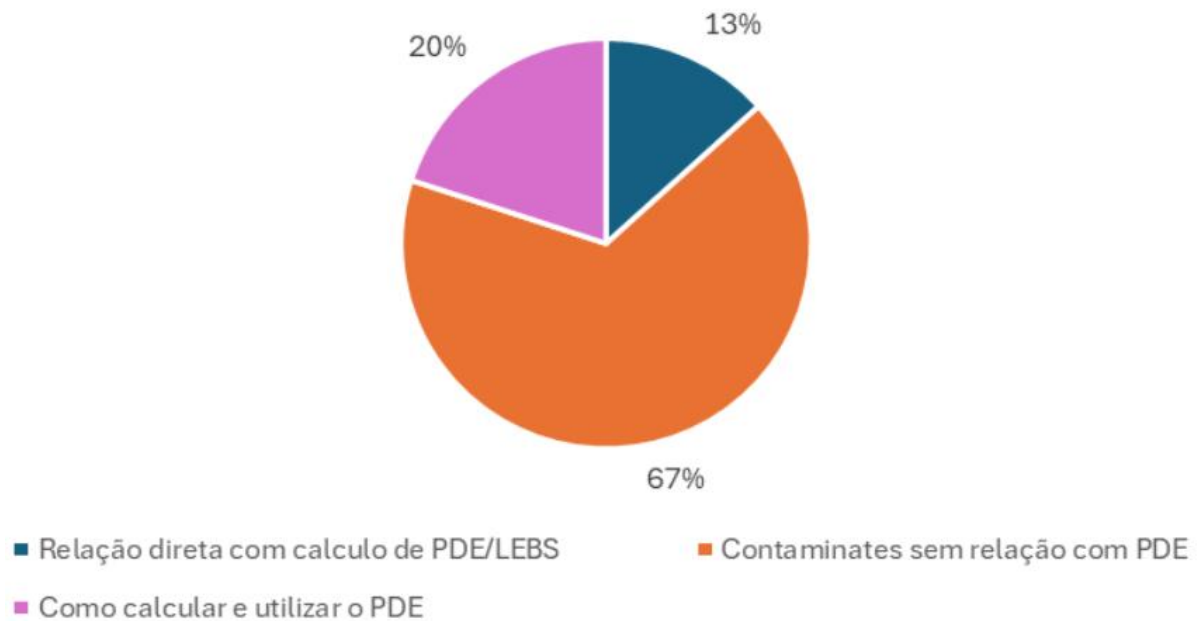
Nos gráficos abaixo, é possível observar a relação percentual dos focos de estudo em relação a categoria dos medicamentos.

Gráfico 1 – Quantidade de estudos por tema em porcentagem (%) – Medicamentos alopáticos



Fonte: Autores, 2025.

Gráfico 2 – Quantidade de estudos por tema em porcentagem (%) – Medicamentos fitoterápicos

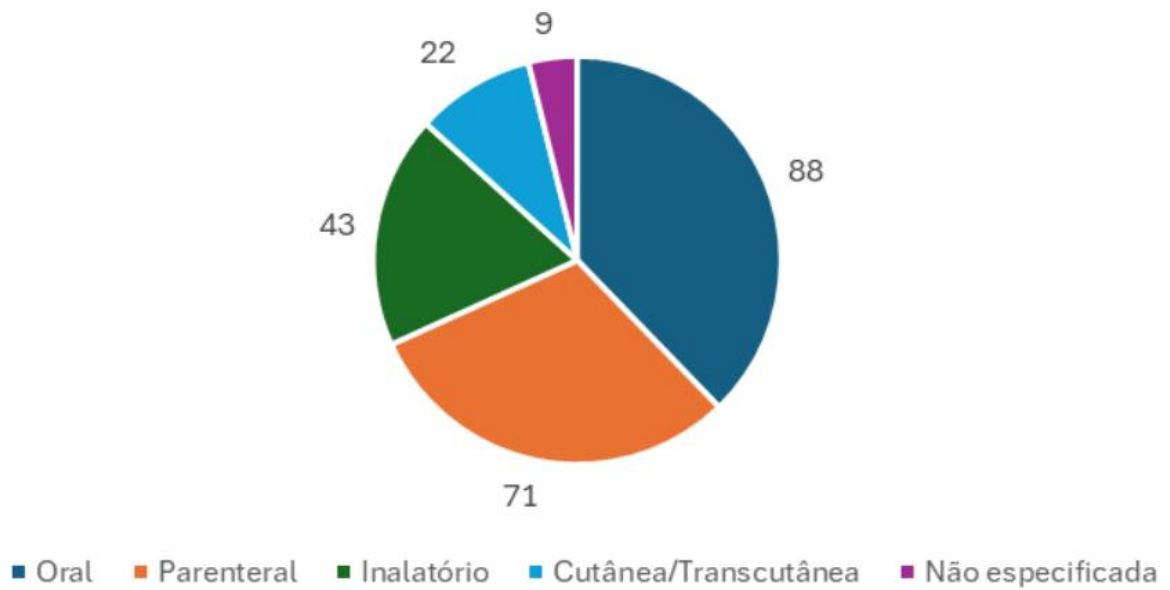


Fonte: Autores, 2025.

5.1.1.1 Dados sobre as “vias de administração” dos estudos levantados

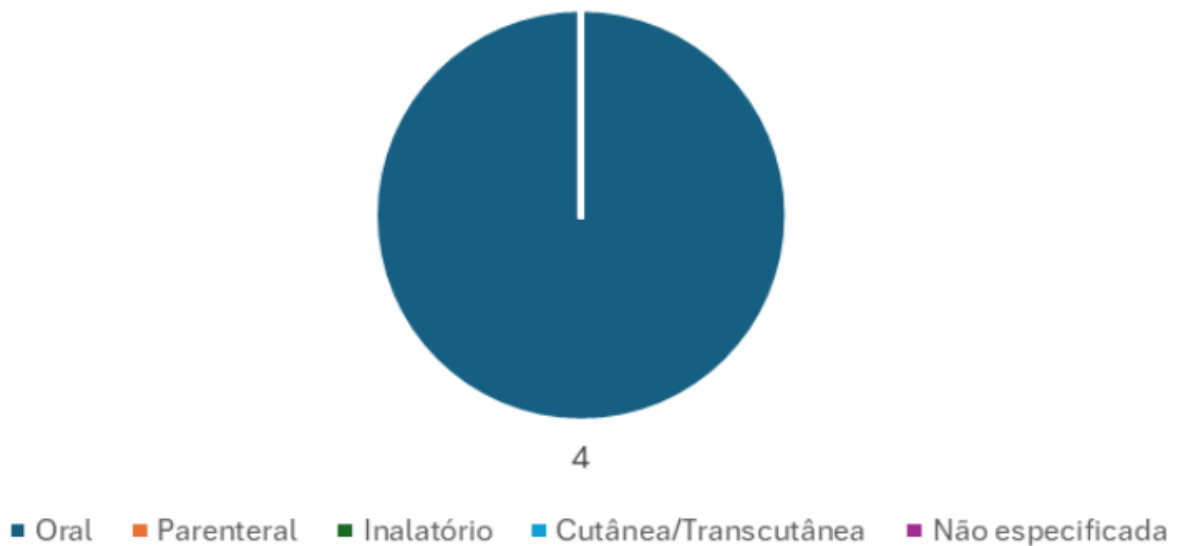
Considerando apenas os estudos que possuem relação direta com cálculo de PDE/LEBS, tanto para alopáticos e fitoterápicos, ao avaliar as vias de administração mais comuns, chegamos aos seguintes números, representados nos gráficos abaixo:

Gráfico 3 – Quantidade de estudos por via de administração (101 estudos) – Medicamentos alopáticos



Fonte: Autores, 2025.

Gráfico 4 – Quantidade de estudos por via de administração (4 estudos) – Medicamentos fitoterápicos



Fonte: Autores, 2025.

Tanto para os medicamentos fitoterápicos quanto para os alopáticos podemos notar que a maior parte dos estudos são atrelados à via de administração oral e isso pode estar relacionado à oferta dos medicamentos no mercado, pois o maior contingente de medicamentos registrados são produtos de administração oral, com

um agravante para os fitoterápicos, uma vez que as monografias oficiais recomendam tipicamente o uso oral desses medicamentos, seja por comprimidos, extratos, chás, cápsulas ou tinturas

Olhando por um racional toxicológico, os PDEs orais costumam ser menos restritivos, quando comparados aos parenterais e inalatórios. Além disso, a via oral costuma ser o ponto de partida no estabelecimento do PDE, sendo realizado ajustes quando se deseja calcular os limites de exposição para outras vias, prática aceita e devidamente instruída pelas normas europeias (EMA).

Para os medicamentos alopáticos ainda tivemos um número considerável de estudos que traziam a via de administração parenteral e inalatória. Entende-se que por possuir menor número de medicamento disponíveis para a via de administração inalatória, justifica-se que o mesmo esteja em terceiro lugar, enquanto que para a via de administração parenteral há um risco mais elevado e uma tolerância muito menor para contaminações, uma vez que pela rota parenteral temos uma biodisponibilidade alta com ausência de barreiras de absorção (primeira passagem), sendo assim se justifica um número maior de estudo quando comparado a via inalatória e cutânea.

É importante ressaltar que, para maior parte dos estudos levantados para os medicamentos alopáticos, mais de uma via de administração foi citada, o que justifica a existência de um número maior de vias de administração estudadas (233) do que número absoluto de estudo (101). Isso se dá principalmente pois o valor de PDE e LEBS é dependente da via, sendo uma prática comum estudos mencionaram mais de uma via para englobar todas as derivações de uso de um medicamento.

5.1.1.2 Dados sobre os “efeitos críticos” dos estudos levantados

Ainda considerando apenas os estudos que possuem relação direta com cálculo de PDE/LEBS, tanto para alopáticos e fitoterápicos, outro ponto foi discutido em nosso trabalho, os diferentes efeitos críticos presentes nesses estudos.

Tabela 3 – Divisão das publicações por efeito crítico e número de efeitos mencionados – Medicamentos alopáticos

(continua)	
Efeito crítico	Número de efeitos mencionados
Carcinogenicidade	50
Genotoxicidade/ Mutagenicidade	30

Tabela 3 – Divisão das publicações por efeito crítico e número de efeitos mencionados – Medicamentos alopáticos

(continuação)

Efeito crítico	Número de efeitos mencionados
Reprodutiva/Desenvolvimental	21
Hepatotoxicidade	19
Nefrotoxicidade	15
Neurotoxicidade	12
Imunotoxicidade	9
Irritação/Sensibilização cutânea	11
Respiratória/Pulmonar	8
Cardiovascular	6
Outros sistêmicos	13

Fonte: Autores, 2025.

Tabela 4 – Divisão das publicações por efeito crítico e número de efeitos mencionados – Medicamentos fitoterápicos

Efeito crítico	Número de efeitos mencionados
Carcinogenicidade	2
Genotoxicidade/ Mutagenicidade	2
Reprodutiva/Desenvolvimental	1
Hepatotoxicidade	1
Nefrotoxicidade	1
Neurotoxicidade	0
Imunotoxicidade	0
Irritação/Sensibilização cutânea	1
Respiratória/Pulmonar	0
Cardiovascular	0
Outros sistêmicos	1

Fonte: Autores, 2025.

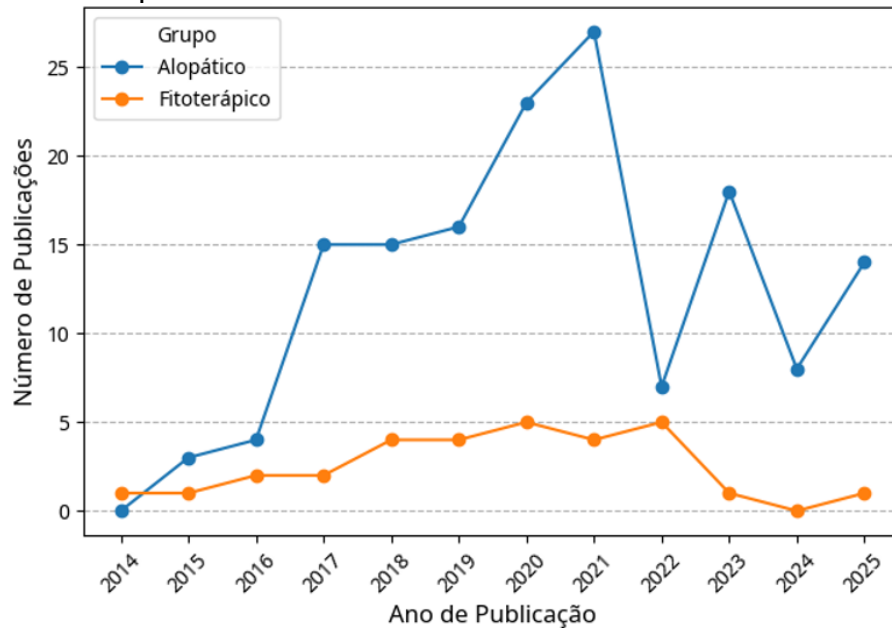
Por conta dos efeitos carcinogênicos e genotóxicos serem classificados como altamente críticos, os mesmos normalmente são considerados piores casos frequentemente, o que gera uma necessidade maior do cálculo de PDE para estipular os limites de exposição. Além disso, por regulamentações, ao se calcular o PDE, devemos considerar os pontos mais sensíveis, a fim de se ter um racional mais conservador, o que ocorre normalmente utilizando-se das substâncias com carcinogenicidade e genotoxicidade.

Assim como acontece para as vias de administração, em um único estudo pode ter mais do que um efeito crítico mencionado, uma vez que como foi explicado durante o entendimento do cálculo de PDE, todos efeitos críticos de uma substância deverão ser considerados e deverão ter seu cálculo de PDE elaborado.

5.1.1.3 Evolução do número de publicações científicas ao passar dos anos

Através do gráfico apresentado abaixo, que compara a quantidade de publicações por ano entre as duas categorias de medicamentos, observa-se que os medicamentos alopáticos apresentam, constantemente, um volume significativamente maior de publicações em comparação aos fitoterápicos.

Gráfico 5 – Evolução do número de publicações científicas sobre medicamentos alopáticos e fitoterápicos entre 2014 e 2025



Fonte: Imagem criada com o auxílio de Inteligência Artificial. (2025).

Deste modo, observa-se que a produção científica sobre o PDE é mais abundante para medicamentos alopáticos, quando comparada aos fitoterápicos, com foco na validação de limpeza. O foco das publicações relacionadas aos fitoterápicos é mais abundante em temas relacionados à avaliação de risco de contaminantes.

5.1.1.4 Discussão geral: busca por estudos científicos realizada

Essa diferença na abundância e foco dos estudos pode estar simplesmente atrelada ao desequilíbrio do número absoluto de medicamentos alopáticos registrados, que superam em muito o número de medicamentos fitoterápicos registrados. Segundo o portal da ANVISA (Datavisa), atualmente há um total de 8.202 medicamentos registrados ativamente no Brasil, onde apenas 139 são medicamentos fitoterápicos.

Outra possibilidade é a ausência da divulgação dos relatórios de PDE por parte das indústrias farmacêuticas, justamente para se manter a confidencialidade industrial. O que justificaria também termos um número absoluto de estudos tão baixo, frente ao número de formulações registradas.

Ou então, em uma outra tentativa de explicação, para essa diferença impactante nos números de estudos disponíveis entre alopáticos e fitoterápicos, há a possibilidade dos fitoterápicos não estarem sendo contemplados de forma adequada no estabelecimento científico de PDE, por haver ainda a errada interpretação, que por serem de origem natural, os medicamentos fitoterápicos não possuem toxicidade relevante que justifique uma demanda grande por material científico a fim de caracterizar os limites de exposição.

5.2 COMPARATIVO ENTRE DIAZEPAM E *Valeriana officinalis*

O comparativo entre o medicamento alopático diazepam (benzodiazepínico) e o fitoterápico *Valeriana officinalis* se faz relevante, uma vez que ambos são amplamente utilizados para o tratamento de condições semelhantes, como a ansiedade e a insônia. Além disso, também possuem mecanismos de ação semelhantes, atuando no sistema nervoso central, mais especificamente nos receptores GABA-A, promovendo uma sensação de relaxamento. No entanto, a ação do diazepam é mais específica e intensa, enquanto a *Valeriana officinalis* age de forma mais ampla e natural no organismo (EMA, 2014; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021). Dessa forma, eles apresentam diferenças significativas em sua toxicidade e impactos farmacológicos, o que levanta questões importantes sobre segurança, eficácia e regulamentação (Bidóia, 2019; EMA, 2014).

O presente estudo busca explorar os parâmetros toxicológicos de ambos os medicamentos, baseado nos conceitos de PDE, destacando a importância da aplicação de rigor técnico e científico com equidade a medicamentos alopáticos e fitoterápicos. Os riscos subestimados dos fitoterápicos, somada aos desafios enfrentados pela indústria brasileira de fitoterápicos em termos de pesquisa, regulamentação e infraestrutura, reforça ainda mais a importância em realizar esse tipo de análise comparativa (Mastellaro; Silva, 2022; Brasil, 2022b; Hasenclever *et al.*, 2017).

Abaixo, segue um quadro comparativo de alguns aspectos, tais como uso indicado, categoria medicamentosa, mecanismo de ação, toxicidade e, por fim, um introdutório para o cálculo de PDE, sobre os dois medicamentos escolhidos:

Quadro 4 – Comparativo entre os medicamentos diazepam e *Valeriana officinalis*

Aspecto	Diazepam	Valeriana officinalis
Uso indicado	Tratamento de ansiedade, insônia, espasmos musculares e epilepsia	Tratamento de insônia, ansiedade leve e estresse
Categoria medicamentosa	Benzodiazepínico (Alopático)	Fitoterápico
Mecanismo de ação	Modulador alostérico positivo dos receptores GABA-A, aumentando a ação inibitória do GABA	Atua nos receptores GABA-A, promovendo efeito sedativo e ansiolítico
Toxicidade	Pode causar dependência, depressão respiratória e efeitos colaterais graves em altas doses	Geralmente bem tolerada, mas pode causar sonolência, tontura e interações medicamentosas
Cálculo de PDE	Baseado no NOAEL de estudos toxicológicos em animais e humanos	Baseado em dados clínicos e não clínicos disponíveis, considerando a variabilidade natural

Fonte: Brasil, 2008; Brasil, 2009; Brasil, 2019c; Brasil, 2019d; Capucho, 2011; Vasconcelos *et al.*, 2024.

Com base nas informações apresentadas no Quadro 4, foram realizados cálculos de PDE para os ativos diazepam e *Valeriana officinalis*, utilizando dados extraídos de artigos toxicológicos específicos para cada substância.

É importante destacar que os valores obtidos têm caráter exclusivamente ilustrativo, sendo desenvolvidos com finalidade acadêmica e comparativa. Dessa forma, não devem ser interpretados como dados científicos definitivos, tampouco como informações validadas por profissionais habilitados em toxicologia para emissão de laudos oficiais.

5.2.1 Cálculo para diazepam

5.2.1.1 Escolha do artigo

O documento escolhido para basear esse estudo foi o pedido de registro de novo medicamento (Valtoco), que leva o diazepam como princípio ativo, submetido pelo FDA em 2018 e concedido em 2020 (FDA, 2020).

O pedido tem como objetivo principal avaliar a toxicidade sistêmica e, conseqüentemente, segurança não clínica da formulação de diazepam, por via de administração intranasal, através de testes de toxicidade crônica realizados em cães e ratos (FDA, 2020).

Como resultado dos testes, nenhum efeito adverso sistêmico ou local, que fosse relevante, foi encontrado. Também não houve nenhuma alteração significativa em órgãos ou parâmetros clínicos observados nos animais de experimentação. Alterações locais mínimas, como inflamações leves, foram atribuídas à exposição ao ativo, porém eram alterações reversíveis e não adversas (FDA, 2020).

O documento foi escolhido para seguir com o cálculo de PDE por fornecer dados toxicológicos sobre o princípio ativo empregado no estudo, bem como fornecer um valor de NOAEL resultante do estudo de toxicidade crônica.

5.2.1.2 Atribuição do NOAEL

Com base nos dados trazidos pelo pedido de registro, baseados nos estudos de toxicidade crônica em roedores, o valor de NOAEL selecionado para o diazepam foi de 8 mg/kg/dia, nos quais não foram observados efeitos adversos em doses inferiores a esse valor (FDA, 2020).

5.2.1.3 Aplicação dos fatores de incerteza (F1 a F5)

Para o cálculo do PDE, foram aplicados os fatores de incerteza (F1 a F4), de acordo com as diretrizes do EMA apresentadas no Quadro 3, que mais se encaixavam na qualidade dos dados trazidos pelo artigo, considerando as variabilidades interespecies, intraespecies, duração do estudo e toxicidade específica. Vale ressaltar

que o fator F5 não foi empregado no cálculo, uma vez que o artigo trouxe o valor de NOAEL para o diazepam. Dessa forma, os fatores utilizados foram:

F1: 5 (extrapolação de dados de roedores para humanos);

F2: 10 (variabilidade entre indivíduos humanos, considerando diferenças genéticas e fisiológicas. Vale ressaltar que esse valor já é preconizado pela fórmula, de acordo com o Quadro 3);

F3: 2 (estudo de toxicidade crônica de 6 meses);

F4: 1 (ausência de efeitos tóxicos graves como genotoxicidade ou carcinogenicidade) (FDA, 2020).

5.2.1.4 Cálculo de PDE

Aplicando os valores na fórmula:

$$PDE = \frac{8 \text{ mg/kg/dia} \times 50 \text{ kg}}{5 \times 10 \times 2 \times 1}$$

$$PDE = \frac{400}{100} = 4 \text{ mg/dia}$$

5.2.1.5 Valor de PDE para diazepam

O valor de PDE estimado obtido para o diazepam (via intranasal), considerando os dados disponíveis no documento base e os fatores de incerteza aplicados, é de 4 mg/dia.

5.2.2 Cálculo para *Valeriana officinalis*

5.2.2.1 Escolha do artigo

O artigo escolhido para esse estudo foi o “*Safety evaluation of aqueous extract from Valeriana officinalis L. roots: Genotoxicity, acute, subchronic and teratology toxicity*” (Avaliação de segurança do extrato aquoso de raízes de *Valeriana officinalis*

L.: Toxicidade de genotoxicidade, toxicidade aguda, subcrônica e teratologia), publicado no jornal de etnofarmacologia (*Journal of Ethnopharmacology*) no ano de 2024 (Bao *et al.*, 2024).

O artigo tem como objetivo principal avaliar a segurança toxicológica do extrato aquoso complexo de raízes de *Valeriana officinalis* (AEVR) através de testes de mutagenicidade (bactéria reversa, micronúcleo em camundongos e aberrações cromossômicas *in vitro*), toxicidade oral aguda em camundongos (14 dias com dose única de 96 g/kg), toxicidade oral subcrônica em ratos (90 dias com doses diárias de 0, 3, 5, 7 e 14 g/kg) e toxicidade teratogênica em ratas grávidas na mesma faixa de dose que o teste de toxicidade oral subcrônica (Bao *et al.*, 2024).

Como resultado dos testes, nenhuma mutação foi observada. Também não houve nenhuma alteração dose-dependente em parâmetros clínicos, peso corporal, órgãos, hematologia, bioquímica ou urina dos ratos e camundongos estudados (Bao *et al.*, 2024).

Um fato importante a ser mencionado, é que o extrato de *Valeriana officinalis* utilizado no estudo é um extrato complexo, isto é, possui vários compostos além da valeriana. Os compostos mencionados pelo artigo são: cinzas, açúcar reduzido, açúcares totais, proteínas, flavonoides totais, antraquinonas totais, fenois totais e acevaltrato (Bao *et al.*, 2024).

O artigo foi escolhido para seguir com o cálculo de PDE por fornecer dados toxicológicos sobre o princípio ativo empregado no estudo, bem como fornecer um valor de NOAEL resultante do estudo de toxicidade subcrônica.

5.2.2.2 Atribuição do NOAEL

Com base no estudo de toxicidade subcrônica com o extrato aquoso da raiz de *Valeriana officinalis*, o artigo trouxe um valor de NOAEL de 14 g/kg/dia em estudos subcrônicos com ratos. Este valor foi selecionado por representar a dose mais conservadora sem efeitos adversos observados nos animais de experimentação (Bao *et al.*, 2024).

5.2.2.3 Aplicação dos fatores de incerteza (F1 a F5)

Para o cálculo do PDE, foram aplicados os fatores de incerteza (F1 a F4), de acordo com as diretrizes do EMA apresentadas no Quadro 3, que mais se encaixavam na qualidade dos dados trazidos pelo artigo, considerando as variabilidades interespecies, intraespecies, duração do estudo e toxicidade específica. Vale ressaltar que o fator F5 não foi empregado no cálculo, uma vez que o artigo trouxe o valor de NOAEL para a *Valeriana officinalis*. Dessa forma, os fatores utilizados foram:

F1: 5 (extrapolação de dados de ratos para humanos);

F2: 10 (variabilidade entre indivíduos humanos. Vale ressaltar que esse valor já é preconizado pela fórmula, de acordo com o Quadro 3);

F3: 5 (estudo de toxicidade subcrônica de 90 dias);

F4: 1 (ausência de toxicidade grave, não genotóxico e não carcinogênico) (BAO *et al.*, 2024).

5.2.2.4 Cálculo de PDE

Aplicando os valores na fórmula:

$$PDE = \frac{14 \text{ g/kg/dia} \times 50 \text{ kg}}{5 \times 10 \times 5 \times 1}$$

$$PDE = \frac{700}{250} = 2,8 \text{ g/dia} = 2.800 \text{ mg/dia}$$

5.2.2.5 Valor de PDE para *Valeriana officinalis*

O valor de PDE estimado obtido para a *Valeriana officinalis*, considerando os dados disponíveis no artigo e os fatores de incerteza aplicados, é de 2.800 mg/dia.

5.2.3 Discussão geral: Comparativo diazepam e *Valeriana officinalis*

Apesar da diferença expressiva entre o valor de PDE obtido para a *Valeriana officinalis* (2.800 mg/dia) quando comparada com o valor de PDE obtido para o

diazepam (4 mg/dia), esse contraste não deve ser considerado como ausência de riscos para os fitoterápicos.

Por serem compostos naturais, o valor normalmente será maior em relação aos alopáticos, que são compostos isolados. Porém, essa discrepância também pode ser atribuída ao fato de que o extrato utilizado no estudo com a *Valeriana officinalis* era composto, sendo assim, o valor de NOAEL encontrado não pode ser considerado como apenas do princípio ativo. Além disso, a variabilidade genética presente nos compostos vegetais e falta de padronização e processamento dos extratos aumenta as incertezas quanto aos limites toxicológicos. Também deve ser considerado o fato de que o estudo foi realizado com base em toxicidade subcrônica, o que reforça a fragilidade dos dados disponíveis.

Quanto ao diazepam, a base de dados toxicológicos presente no estudo é muito mais sólida e robusta, uma vez que trata-se de um composto isolado e que possui um mecanismo de ação mais específico, sendo mais fácil avaliar a toxicidade do ativo. Além disso, o período de estudo trazido pelo material consultado (toxicidade crônica), traz uma maior confiabilidade no estudo e, conseqüentemente, no valor obtido.

Esses pontos evidenciam tópicos importantes para a compreensão dos resultados obtidos com o estudo, em conjunto com os achados do levantamento bibliográfico.

6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos, podemos concluir que, mesmo considerando um panorama geral, onde temos 8.202 medicamentos alopáticos e 139 medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil, a proporção de estudos sobre a toxicidade dos ativos é consideravelmente menor do que o esperado. Foram encontradas 150 publicações para os alopáticos e 30 para os fitoterápicos, evidenciando uma limitação na quantidade de dados toxicológicos disponíveis publicamente.

Embora parte dessa limitação possa ser atribuída à confidencialidade desses dados pelas indústrias farmacêuticas detentoras dos registros desses medicamentos, entende-se que ainda há muito espaço para pesquisas que aprofundem a base toxicológica e fortaleçam a segurança regulatória desses medicamentos. Essa análise reforça a importância da construção de dados toxicológicos robustos e da elaboração de relatórios de PDE bem fundamentados, conforme orienta a Nota Técnica nº 276/2020, e evidencia que a segurança do paciente depende não apenas do valor numérico do PDE, mas da qualidade dos dados toxicológicos e da robustez da metodologia empregada no processo.

Nesse sentido, vale ressaltar que os profissionais toxicologistas responsáveis pela elaboração dos relatórios de PDE podem fazer alterações nas fórmulas, como aumentar o número de fatores de incerteza quando devidamente justificado, porém, é importante que tenham direcionamentos e diretrizes claras que possam ser utilizados como base para que o tratamento dos dados toxicológicos seja harmonizado, de modo a compensar, matematicamente, as características singulares de alguns compostos naturais. Essa necessidade abre portas para novas pesquisas e regulamentações voltadas aos fitoterápicos, de forma a garantir uma maior segurança e, conseqüentemente, diminuir as incertezas com relação aos dados e limites toxicológicos.

Em resumo, o levantamento bibliográfico realizado neste trabalho de conclusão de curso, conclui que há limitações em relação à quantidade e robustez dos dados toxicológicos de medicamentos fitoterápicos e alopáticos disponíveis, o que reflete diretamente no emprego dos cálculos de PDE e caracterização de limites de exposição seguros. Espera-se que os dados e reflexões apresentados fomentem discussões técnico-científicas e sirvam de subsídio para futuras políticas públicas,

estudos clínicos e toxicológicos aplicados a fitoterápicos e incentivem a formação de profissionais capacitados para atuar nesse campo em expansão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAO, H., *et al.* Safety evaluation of aqueous extract from *Valeriana officinalis* L. roots: genotoxicity, acute, subchronic and teratology toxicity. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 335, p. 118687, 05 dez. 2024. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118687. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39128798/>. Acesso em: 17 mar. 2025.

BIDÓIA, F. O. **Uso de ADE e PDE na Validação de Limpeza**. São Paulo, 2018. Disponível em: <https://www.farmaceuticas.com.br/uso-de-ade-e-pde-na-validacao-de-limpeza/>. Acesso em: 10 dez. 2025.

BIDÓIA, F. O. **Cálculo de PDE: A importância da avaliação toxicológica na Validação de Limpeza**. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.farmaceuticas.com.br/calculo-de-pde-a-importancia-da-avaliacao-toxicologica-na-validacao-de-limpeza/>Acesso em: 08 dez. 2025.

BIDÓIA, F. O. **Relatório de PDE: 11 erros frequentes**. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.farmaceuticas.com.br/relatorios-de-pde-11-erros-frequentes/>. Acesso em: 23 jun. 2021.

BIDÓIA, F. O. **Gerenciamento de Risco Ocupacional x Compartilhamento de Área**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.farmaceuticas.com.br/gerenciamento-de-risco-ocupacional-x-compartilhamento-de-area/>. Acesso em: 08 dez. 2025.

BPX CONSULTORIA. **Exposição Diária Permitida (PDE/ADE) na Validação de Limpeza**. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://bpxconsultoria.com.br/exposicao-diaria-permitida/>. Acesso em: 23 jun. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 134, de 29 de maio de 2001**. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 24, 31 maio 2001. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/comunicacao/acao/abrirTextoAto?acao=abrirTextoAto&link=S&tipo=RDC&numeroAto=00000134&seqAto=222&valorAno=2001&orgao=ANVISA/MS&cod_modulo=310&cod_menu=9882. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 210, de 4 de agosto de 2003**. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 23, 6 ago. 2003. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/comunicacao/acao/abrirTextoAto?acao=abrirTextoAto&link=S&tipo=RDC&numeroAto=00000210&seqAto=000&valorAno=2003&orgao=RDC/DI/ANVISA/MS&cod_modulo=310&cod_menu=9882. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância**. Brasília: Anvisa, 2008.

Disponível em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2893724/Diretrizes+para+o+Gerenciamento+do+Risco+em+Farmacovigil%C3%A2ncia>. Acesso em: 25 mar. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Plano de Farmacovigilância e Minimização de Risco**. Brasília: Anvisa, 2009. Disponível em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/farmaco3.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 73, 19 abr. 2010. Disponível em:

https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&link=S&tipo=RDC&numeroAto=00000017&seqAto=000&valorAno=2010&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&cod_modulo=310&cod_menu=9882. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 maio 2014. Disponível em:

<https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000026&seqAto=000&valorAno=2014&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS>. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 301, De 21 De Agosto De 2019**. Brasília: Anvisa, 2019.

Disponível em:

https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000301&seqAto=000&valorAno=2019&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=true. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública nº 653/2019**. 4. ed. Brasília: Anvisa, 2019. Disponível em:

<https://www.farmaceuticas.com.br/wp-content/uploads/2019/07/4%C2%AAvers%C3%A3o-do-Perguntas-Respostas-CP-653-1.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para organização do documento técnico comum (CTD) para o registro e pós-registro de**

medicamentos. Brasília: Anvisa, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/91575/files/Guia%20CTD.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira: volume 1 e 2, 6ª edição.** Brasília: Anvisa, 2019. Disponível em: <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/140> e <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/798>. Acesso em: 25 mar. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica nº276/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA.** Brasília: Anvisa, 2020. Disponível em: https://www.farmacenticas.com.br/wp-content/uploads/2020/12/NOTA_T%C3%89CNICA_N%C2%BA_276_2020_SEI_COI-dezembro-4.pdf. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Convergência regulatória: iniciativas e documentos.** Brasília: ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/arquivos/1558json-file-1>. Acesso em: 10 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 658, De 30 De Março De 2022.** Brasília: Anvisa, 2022. Disponível em: https://anvisaegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000658&seqAto=000&valorAno=2022&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desltem=&desltemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=true. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas e Respostas – RDC nº 658, de 2022: Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** Brasília: Anvisa, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/perguntas-e-respostas/perguntas-e-respostas-rdc-301-de-2019.pdf>. Acesso em: 04 jun. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia nº 62/203 – Guia de Gerenciamento de Riscos da Qualidade.** Brasília: ANVISA, 2023. Disponível em: https://pdf.datalegis.net/files/oqu9as1ippqmp3i4pof07i0v80_1765554768.pdf. Acesso em: 11 dez. 2025.

BUSCHINELLI, J. T. P. **Toxicologia ocupacional.** São Paulo: Fundacentro, 2020.

CAPUCHO, H. C. Near miss: quase erro ou potencial evento adverso? **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 19, n. 5, p. [02 telas], 2011. Disponível em: <https://revistas.usp.br/rlae/article/download/4440/5862/6741>. Acesso em: 17 ago. 2024.

CAZARIN, K. C. C.; CORRÊA, C.L.; ZAMBRONE, F.A.D. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. **SciELO**, [S.l.: s.n], 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/DGHYZ8YZhqs3TS7SP4Dm8Fv/?lang=pt>. Acesso em: 26 ago. 2021.

CCOHS – CANADIAN CENTRE FOR OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY. **What is a LD50 and LC50?**. [S.l.: s.n], 2018. Disponível em: <https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>. Acesso em: 22 jul. 2021.

DUARTE, M. K. C; OLIVEIRA, J. G. Segurança e eficácia do uso de fitoterápicos utilizados na prática clínica: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, v. 11, n. 1, p. 481–499, 2024. DOI: 10.35621/23587490.v11.n1.p481-499. Disponível em: https://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_32/Trabalho_34_2024.pdf. Acesso em: 14 set. 2024.

EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities**. Londres: EMA, 2014. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities_en.pdf. Acesso em: 08 dez. 2025.

EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Final guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products – Revision 3**. Londres: EMA, 2011. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-guideline-quality-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf. Acesso em: 09 dez. 2025.

EMA – European Medicines Agency. **Guideline on the quality of herbal medicinal products**. Londres: EMA, 2022. Disponível em: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/final-guideline-quality-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf. Acesso em: 08 dez. 2025.

EMA – European Medicines Agency. *ICH Q3C (R9) Guideline on impurities: guideline for residual solvents*. EMA/CHMP/ICH/82260/2006. Amsterdam, 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r9-residual-solvents-scientific-guideline>. Acesso em: 02 fev. 2025.

ESTEVEES, C. O. *et al.* Medicamentos fitoterápicos: prevalência, vantagens e desvantagens de uso na prática clínica e perfil e avaliação dos usuários. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 99, n. 5, p. 463–472, set./out. 2020. Disponível em: <https://revistas.usp.br/revistadc/article/view/160705/166344>. Acesso em: 08 dez. 2025.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Pharmacology Review: NDA 211635**. Silver Spring, MD, 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211635Orig1s000PharmR.pdf. Acesso em: 17 mar. 2025.

FIGUEIREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 381–400, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/physis/2014.v24n2/381-400/>. Acesso em: 08 dez. 2025.

HASENCLEVER, L. *et al.* A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2559-2569, ago. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/zVj9LSKrBbFwkpRXnpbN3kh/?lang=pt>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ICH – *International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use*. **ICH Harmonised Guideline: Quality Risk Management Q9(R1). Step 4 adoption**, 18 jan. 2023. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2022_1219.pdf. Acesso em: 10 dez. 2025.

ICH – *International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use*. **ICH Guideline Q3C (R9): Impurities: Guideline for Residual Solvents**. Geneva: ICH, 2024. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C%28R9%29_Guideline_MinorRevision_2024_2024_Approved.pdf. Acesso em: 17 mar. 2025.

MASTELLARO, R.; SILVA, D. **Relatório de PDE – Permitted Daily Exposure / Exposição Diária Permitida**. São Paulo: Sindusfarma, 2022. ISBN 978-85-60162-

76-5. Disponível em:

https://sindusfarma.org.br/uploads/capas%20de%20livros/VOL34_Relatorio_PDE.pdf
f. Acesso em: 23 abr. 2023.

MATHEUS, L. **Avaliação da Segurança e Eficácia de Fitoterápicos**. 2002. 127f. Dissertação (Mestre em Ciências na área de Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2002. Disponível em:
<https://arca.fiocruz.br/items/4a5f37ba-a33a-49fd-a896-8fef3dc6a5c0>. Acesso em: 10 jul. 2023.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2021.

PDA – PARENTERAL DRUG ASSOCIATION. **Points to Consider for Cleaning Validation**. Bethesda: PDA, 2012. Disponível em:
https://store.pda.org/tableofcontents/tr2912_toc.pdf. Acesso em: 29 jun. 2021.

PEDROSO, R. S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312021310218>. Acesso em: 02 fev. 2025.

PIC/S – PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities**. [S.l.: s.n], 2018. Disponível em: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/PI_046_1_PICS_Guideline_on_Exposure_Limits.pdf. Acesso em: 31 out. 2021.

RUPPENTHAL, J. E. **Toxicologia**. Santa Maria: Colégio Técnico Industrial - UFSM, 2013. Disponível em:
https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/413/2018/11/17_toxicologia.pdf. Acesso em: 10 dez. 2025.

SANTOS, C. E. M.; REIS, R. Toxicologia Regulatória: determinação de limites toxicológicos e gerenciamento de risco de qualidade no contexto da indústria farmacêutica. In: PEIXE, T.S. *et al.* **Toxicologia: Tópicos Aplicados**. Curitiba: Brazil Publishing, 2020, p. 437-479.

SCIENCEDIRECT. **Toxicological Risk Assessment**. [S.l.]: Elsevier, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/toxicological-risk-assessment>. Acesso em: 09 dez. 2025.

SEHNER, C.; SCHWIND, M.; TUSCHL, G.; LOVSIN BARLE, E. *What to consider for a good quality PDE document?*. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 24, n. 7, p. 803-811, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1592188>. Acesso em: 07 out. 2024.

SINDUSFARMA. **Qualificações e validações**: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica. v. 17. São Paulo: Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo, 2016.

SOARES, V. **Aula Toxicologia - DL50, NOEL e IDA**. [S.l.: s.n], 2020. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=NIQZ0x6OvFM&t=430s>. Acesso em: 22 jul. 2021.

TOLEDO, A. C. O. *et al.* Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, Bragança Paulista, v.21, n.1/2, p. 7-13, jan./dez. 2003. Disponível em: <http://200.220.139.210:8080/sgq/leis/d/10.pdf>. Acesso em: 08 dez. 2025.

UNITED STATES. National Center for Biotechnology Information. **Toxicology and Risk Assessment: Principles and Applications**. Bethesda: NCBI Bookshelf, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10201/>. Acesso em: 09 dez. 2025.

VASCONCELOS, M. L. C. *et al.* **Avaliação da metodologia Trigger Tool para detecção de reações adversas em um hospital sentinela no Brasil**. Medicina (Ribeirão Preto), Ribeirão Preto, v. 57, n. 4, 2024. Disponível em: <https://revistas.usp.br/rmrp/article/view/217016>. Acesso em: 02 fev. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Points to consider when including health-based exposure limits (HBELs) in cleaning validation**. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fifty-seventh report. Geneva: WHO, 2021. (WHO Technical Report Series, No. 1033, Annex 2). Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs1033-annex2-points-to-consider-when-incl-hbels-in-cleaning-validation.pdf?sfvrsn=5ee0cd8a_1&download=true. Acesso em: 10 dez. 2025.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 147–152, jan. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/xKJp5JFgRDh7wbsfLD5kKVR/?lang=pt>. Acesso em: 08 dez. 2025.