REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

IMPACTO DAS BOAS PRÁTICAS DE CULTIVO E COLHEITA (BPCC) NA QUALIDADE E PADRONIZAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS VEGETAIS (IFAV)

IMPACT OF GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICES (GACP) ON THE QUALITY AND STANDARDIZATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS OF PLANT ORIGIN

Ciências da Saúde • 21/03/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/774061692

Márcia Luana Gomes Perfeito[1]

Raí Emanuel da Silva[2]

José Lopes Pereira Júnior[3]

RESUMO

A crescente expansão do mercado de fitoterápicos impõe desafios analíticos complexos à indústria farmacêutica, exigindo um rigoroso controle de qualidade que deve retroceder da bancada laboratorial para as etapas agrícolas primárias. O Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV), por possuir uma matriz química multidimensional, é altamente suscetível a estresses edafoclimáticos e falhas no manejo. Diante disso, esta revisão integrativa da literatura objetiva analisar como a padronização do cultivo afeta a qualidade industrial. O estudo fundamenta-se em diretrizes da Organização Mundial da Saúde, na nova Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 1.004/2025 da ANVISA e em artigos científicos indexados. A literatura evidencia que o rigor no campo atua como pilar para assegurar a rastreabilidade botânica e evitar adulterações toxicológicas severas. Adicionalmente, atesta-se que as práticas agronômicas refletem de maneira direta na reprodutibilidade do perfil cromatográfico e na constância da Relação Droga:Extrato (RDE), fatores essenciais para a aprovação de registros. Conclui-se que a integração indissociável entre as Boas Práticas de Cultivo e Coleta (BPCC) e as Boas Práticas de Fabricação (BPF) é uma exigência técnica inegociável, servindo como alicerce para validar metodologias analíticas robustas e viabilizar a inovação tecnológica segura.

Palavras-chave: Boas Práticas de Cultivo. Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais. Controle de Qualidade. Fitoterápicos.

ABSTRACT

The growing expansion of the herbal medicine market imposes complex analytical challenges on the pharmaceutical industry, requiring strict quality control that must trace back from the laboratory bench to the primary agricultural stages. The Active Pharmaceutical Ingredient (API) of plant origin, possessing a

multidimensional chemical matrix, is highly susceptible to edaphoclimatic stresses and handling failures. Therefore, this integrative literature review aims to analyze how cultivation standardization affects industrial quality. The study is based on guidelines from the World Health Organization (WHO), on the new Collegiate Board Resolution (RDC) No. 1,004/2025 from ANVISA, and indexed scientific articles. The literature demonstrates that rigor in the field acts as a pillar to ensure botanical traceability and prevent severe toxicological adulteration. Additionally, it is attested that agronomic practices directly reflect on the reproducibility of the chromatographic profile and the consistency of the Drug-to-Extract Ratio (DER), essential factors for registration approval. It is concluded that the inseparable integration between Good Agricultural and Collection Practices (GACP) and Good Manufacturing Practices (GMP) is a non-negotiable technical requirement, serving as a foundation to validate robust analytical methodologies and enable safe technological innovation.
Keywords: Good Agricultural Practices. Active Pharmaceutical Ingredients. Quality Control. Herbal Medicines.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais, seja na forma de planta fresca, utilizada logo após a colheita sem processo de secagem, ou como droga vegetal, contendo substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após rigorosos processos de estabilização e secagem, constitui a base fundamental para a produção de Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV). Diante do contínuo crescimento do mercado global de produtos de origem natural, a exigência por documentação técnico-científica robusta e comprovação incontestável de segurança e eficácia tornou-se o eixo

central das agências reguladoras em todo o mundo (NIKAM *et al.*, 2012).

No Brasil, esse cenário foi recentemente reestruturado e elevado a um novo patamar de exigência técnica com a publicação do novo marco regulatório, consolidado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 1.004, de 17 de dezembro de 2025, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atualizou e definiu normas ainda mais rigorosas para o registro de medicamentos fitoterápicos e a notificação de medicamentos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2025).

Diferentemente das moléculas sintéticas obtidas por reações controladas, os derivados vegetais, que englobam produtos de extração, fracionamento ou purificação, apresentam uma matriz química altamente complexa e multidimensional. Conforme elucidado por Klein-Júnior e Souza (2021), a transição das técnicas tradicionais de avaliação farmacognóstica para abordagens analíticas do "estado da arte" evidenciou de maneira inequívoca que o perfil cromatográfico do IFAV é drasticamente influenciado por fatores extrínsecos do campo, como tipo de solo, regime pluviométrico, época de colheita e manejo agrícola. Diante dessa vulnerabilidade inerente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu em 2003 e tem atualizado as diretrizes de Boas Práticas de Cultivo e Coleta (BPCC) (do inglês *Good Agricultural and Collection Practices - GACP*) em 2021, visando padronizar as etapas mais primárias da cadeia produtiva, a fim de mitigar as variações fitoquímicas antes do seu uso na indústria (WHO, 2003, 2021).

O controle de qualidade analítico, físico-químico e microbiológico na rotina da indústria farmacêutica é estritamente dependente da

conformidade da matéria-prima agrícola. A literatura científica recente corrobora que a ausência de implementação das BPCC resulta em graves falhas de qualidade ao longo de toda a cadeia produtiva de fitomedicamentos. Desvios críticos, como adulterações botânicas intencionais ou acidentais, presença residual de pesticidas e contaminações microbiológicas severas, não apenas impactam o rendimento do processo extrativo industrial e o cálculo da Relação Droga:Extrato (RDE), mas representam um risco direto e substancial à segurança do paciente (BOOKER *et al.*, 2012). Tais falhas têm o potencial nocivo de transformar produtos originalmente voltados para o tratamento de doenças de baixa gravidade em vetores agressivos de agravos à saúde pública (POSADZKI *et al.*, 2013).

Nesse contexto desafiador, a integração contínua entre as etapas agronômicas de campo e a produção industrial torna-se indispensável. O presente artigo tem como objetivo revisar de forma crítica a literatura acerca do impacto da implementação das BPCC na garantia da qualidade e na padronização analítica dos IFAVs. Desta forma, o estudo tenta demonstrar que a transição obrigatória de um cultivo agrícola empírico para um modelo de excelência farmacêutica não é apenas uma formalidade burocrática, mas uma necessidade técnica inegociável para a manutenção da constância química, da segurança terapêutica e da estrita conformidade regulatória, fornecendo subsídios para que a indústria farmoquímica conduza um processo produtivo conforme desde a cadeia produtiva até o produto final.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. A Transição do Cultivo Agrícola Tradicional para o Padrão Farmacêutico

Historicamente, a obtenção de plantas medicinais baseava-se majoritariamente no extrativismo silvestre e em práticas de agricultura empírica. Contudo, a evolução do rigor regulatório e analítico no setor de produtos de origem natural impôs uma necessária mudança de paradigma: a matéria-prima vegetal não pode mais ser tratada como uma simples *commodity* agrícola, mas sim como o reator biológico primário para a obtenção de um IFAV (ATANASOV et al., 2021; LUBBE & VERPOORTE, 2011; WHO, 2003).

Diferente da síntese química convencional, onde os parâmetros de reação são estritamente controlados em reatores industriais fechados, a biossíntese dos metabólitos secundários ocorre no campo. Essa realidade impõe um desafio crítico ao setor de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PDI): a qualidade do produto final deve ser "construída" desde a seleção botânica da semente ou muda, e não apenas testada no final do processo fabril (KLEIN-JÚNIOR & SOUZA, 2021). É neste cenário que as BPCC atuam como o elo estrutural primário da qualidade.

A implementação sistemática das BPCC assegura que a identidade botânica correta, incluindo gênero, epíteto específico, autor, subespécie ou variedade, seja estabelecida e mantida, mitigando riscos de falhas primárias que comprometeriam irremediavelmente toda a cadeia produtiva subsequente. As diretrizes globais mais recentes estabelecem que o limite entre as BPCC e as Boas Práticas de Fabricação (BPF) é contínuo e indivisível. O processamento pós-colheita primário, que engloba a estabilização, a secagem e a redução granulométrica para a conversão da planta fresca em droga vegetal, exige infraestrutura e Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) que já dialogam diretamente com o rigor das BPF industriais (WHO, 2021).

2.2. Fatores Edafoclimáticos e o Impacto no Perfil Cromatográfico e na Relação Droga:extrato (RDE)

A qualidade, a segurança e a eficácia de uma preparação vegetal estão intrinsecamente ligadas à sua composição fitoquímica. O perfil cromatográfico (*fingerprint*), o qual é definido como um padrão de constituintes característicos obtido sob condições analíticas definidas, tornou-se a ferramenta de excelência para a identificação da espécie, diferenciação de adulterantes e avaliação da estabilidade (BRASIL, 2025). Contudo, a biossíntese desses marcadores químicos é altamente responsiva a estresses ambientais (YANG et al., 2018; THAKUR et al., 2019).

Fatores edafoclimáticos, como tipo de solo, índice pluviométrico, temperatura e radiação solar, bem como variáveis agronômicas, como época e horário de colheita, exercem impacto direto na concentração dos principais ativos (NIKAM *et al.*, 2012). Sem a padronização imposta pelas BPCC, a variabilidade lote a lote torna-se um obstáculo severo. Alterações na concentração de ativos na planta afetam diretamente o cálculo e a constância da RDE nativa, que expressa a proporção exata entre a quantidade de droga vegetal utilizada e a quantidade de derivado vegetal obtido (EMA, 2010). Uma matéria-prima inconstante resulta em uma RDE flutuante, inviabilizando a reprodutibilidade industrial e o atendimento às especificações de registro exigidas por autoridades sanitárias (MUYUMBA *et al.*, 2021).

2.3. O Estado da Arte no Controle Analítico: do Preparo de Amostra à Validação

Quando a matéria-prima agrícola não é controlada, a indústria farmoquímica enfrenta dificuldades crônicas na reprodutibilidade do método analítico, especialmente no uso de técnicas de alta resolução, como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM). O controle de qualidade analítico moderno exige mais do que a simples injeção de amostras; ele demanda um preparo de amostra rigoroso para extrair adequadamente os compostos da complexa matriz vegetal, além do uso de padrões de referência certificados para a construção de curvas analíticas confiáveis (KLEIN-JÚNIOR & SOUZA, 2021).

O desenvolvimento de metodologias analíticas robustas, preconizado pelo guia *International Council for Harmonisation* (ICH Q14), e posteriormente validadas segundo os estritos parâmetros do guia ICH Q2(R2), tais como especificidade, linearidade, precisão e exatidão, pressupõe que a matriz possua um nível mínimo de constância (ICH 2023a, 2023b). Sem a rastreabilidade garantida pelas BPCC, os métodos analíticos falham na rotina de Controle de Qualidade (CQ), gerando resultados atípicos (OOS - *Out of Specification*) e reprovações de lotes que impactam financeiramente a indústria e desabastecem o mercado (BOOKER; HEINRICH, 2016; FDA, 2022; ICH, 2022).

2.4. Falhas de Qualidade e Impactos na Saúde Pública: Estudos de Caso

O controle de qualidade (CQ) em produtos de origem vegetal não tem apenas a finalidade burocrática de atestar a conformidade técnica para a liberação de lotes; sua função primordial e inegociável é a proteção da saúde pública. A falha na identificação botânica e o

manejo inadequado no campo, frequentemente decorrentes da ausência de BPCC podem resultar em desastres sanitários globais (BOOKER *et al.*, 2012).

Historicamente, a importância crítica do controle físico-químico rigoroso foi evidenciada de forma trágica na década de 1990, com o clássico caso ocorrido na Bélgica. Houve a substituição inadvertida da espécie correta *Stephania tetrandra* S. Moore pela espécie nefrotóxica *Aristolochia fangchi* Y.C.Wu ex L.D.Chow & S.M.Hwang em formulações magistrais voltadas para o emagrecimento. A ausência de um perfil cromatográfico padronizado e a falha na rastreabilidade botânica da matéria-prima importada resultaram em dezenas de casos severos de nefropatia e fibrose renal progressiva, causados pela presença do ácido aristolóquico (VANHERWEGHEM *et al.*, 1993). Mais recentemente, estudos como o de Ademiluyi *et al.* (2020) demonstraram que a aplicação de perfis cromatográficos acoplados à análise de componentes principais é capaz de diferenciar até mesmo raízes de *S. tetrandra* silvestres das cultivadas artificialmente, provando o valor indispensável das tecnologias analíticas na prevenção de adulterações.

Além dos riscos de natureza química, a negligência nas práticas de colheita e pós-colheita expõe a droga vegetal a graves contaminações biológicas. Um caso paradigmático ocorreu nos Estados Unidos em 2018, envolvendo a contaminação sistêmica de produtos de origem vegetal (Kratom) por cepas de *Salmonella*. A gravidade da falha no controle microbiológico ao longo da cadeia produtiva foi tamanha que, diante da recusa do fabricante em realizar o recolhimento voluntário dos lotes, a *Food and Drug Administration* (FDA) utilizou, pela primeira vez em sua história, a

autoridade legal para emitir uma ordem de *recall* obrigatório (*mandatory recall*) para um produto desta categoria (U.S. FDA, 2018).

Estes episódios reais atestam de forma categórica que as doenças de baixa gravidade, que poderiam ser tratadas de forma segura com produtos tradicionais fitoterápicos, podem se tornar vetores de risco à vida se a cadeia produtiva falhar na interface campo-indústria. O controle microbiológico, a pesquisa de resíduos de agrotóxicos e a determinação de metais pesados devem ser vistos não como etapas isoladas de bancada laboratorial, mas como o coroamento de um sistema de garantia da qualidade que se inicia obrigatoriamente no preparo do solo (WHO, 2021).

3. METODOLOGIA

Este estudo corresponde uma pesquisa de revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e exploratório. Este método científico permite a síntese metodológica de múltiplos estudos publicados, proporcionando uma compreensão abrangente e aprofundada sobre um fenômeno específico da área farmacêutica e regulatória, possibilitando cruzar evidências científicas robustas com diretrizes normativas. Para a condução sistemática do estudo, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: "*Qual o impacto da implementação das Boas Práticas de Cultivo e Colheita (BPCC) na garantia da qualidade, padronização analítica e segurança sanitária dos Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV)?*".

O levantamento bibliográfico foi realizado durante o mês de fevereiro de 2026, utilizando as bases de dados eletrônicas científicas de alto impacto na área da saúde: SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed/MEDLINE. Adicionalmente, de modo a

garantir o perfeito alinhamento com o cenário legal e regulatório mais atual, realizou-se uma busca documental rigorosa nos portais oficiais da OMS, da ANVISA, da FDA e do ICH e EMA. Para a estratégia de busca nas bases de dados, utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus correspondentes na língua inglesa no Medical Subject Headings (MeSH): "Boas Práticas de Cultivo" (Good Agricultural Practices), "Controle de Qualidade" (Quality Control), "Fitoterápicos" (Herbal Medicine) e "Cromatografia" (Chromatography). Os descritores foram combinados estrategicamente utilizando os operadores booleanos AND e OR, estruturando a seguinte chave de busca principal para a recuperação dos dados: (Good Agricultural Practices OR GACP) AND (Herbal Medicine OR Active Pharmaceutical Ingredients) AND (Quality Control OR Chromatography).

Os critérios de inclusão adotados para a seleção da amostra bibliográfica foram: artigos científicos originais e de revisão de literatura disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas português ou inglês, que abordassem de forma direta ou complementar a interface entre o cultivo agrícola primário, o processamento de derivados vegetais e o controle de qualidade analítico em ambiente industrial. O recorte temporal estabelecido priorizou publicações e atualizações legislativas lançadas nos últimos dez anos, contudo, estudos clássicos e de relevância histórica inquestionável para a fundamentação de casos paradigmáticos de falhas de qualidade foram excepcionalmente incluídos quando estritamente necessários para a consolidação teórica do artigo.

Por fim, os critérios de exclusão abrangeram resumos publicados em anais de congresso, monografias, teses e dissertações não publicadas na forma de artigos em periódicos indexados por pares,

publicações duplicadas nas diferentes bases de dados pesquisadas e estudos focados exclusivamente em ensaios de farmacologia clínica, sem qualquer correlação com o controle de qualidade analítico, a padronização botânica ou as etapas de cultivo e processamento do IFAV. A seleção dos estudos seguiu um fluxo padronizado em duas etapas sequenciais: inicialmente procedeu-se à triagem primária por meio da leitura criteriosa de títulos e resumos; e, em uma segunda etapa, realizou-se a leitura na íntegra dos manuscritos considerados elegíveis para a subsequente extração dos dados e tabulação para análise e discussão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

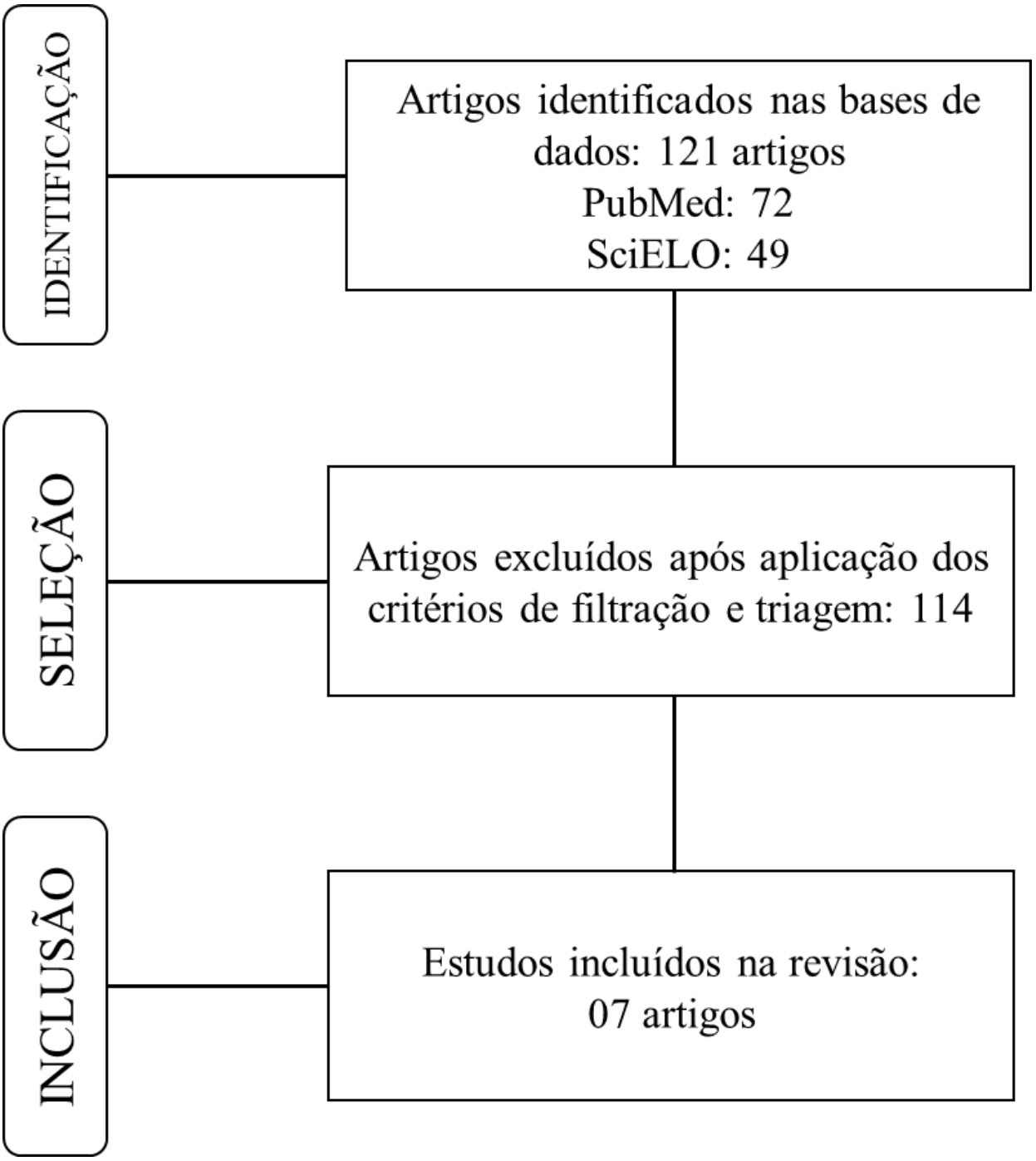
4.1. Seleção dos Estudos e Caracterização da Amostra

A busca estruturada nas bases de dados eletrônicas científicas resultou em um total inicial de 121 publicações, sendo 72 rastreadas na base PubMed e 49 na base SciELO. Após a aplicação criteriosa dos filtros e dos critérios de inclusão e exclusão delineados na metodologia, além da triagem temática por leitura de títulos e resumos, constatou-se que os 49 artigos retornados pelo SciELO não abordavam a interface exata entre as práticas de cultivo e o rigor do controle de qualidade analítico exigido pela indústria, sendo, portanto, excluídos. Na base PubMed, apenas 7 artigos científicos de alto impacto atenderam integralmente a todos os critérios e compuseram a amostra final desta revisão. Esse quantitativo final reduzido revela uma expressiva escassez de literatura científica que trate desse tema em específico, evidenciando uma lacuna significativa nas pesquisas sobre a integração direta entre o manejo no campo e as exigências da bancada analítica. A estes estudos, somaram-se os marcos regulatórios e guias oficiais vigentes (OMS,

ICH, FDA, ANVISA) que fundamentam as exigências analíticas da indústria farmacêutica contemporânea.

O detalhamento quantitativo do fluxo de seleção nas bases de dados encontra-se expresso no fluxograma 1. Ademais, as principais características metodológicas; como autoria, ano de publicação, periódico e foco principal dos 7 artigos científicos selecionados para a fundamentação empírica desta discussão estão consolidadas na Tabela 1.

Fluxograma 1. Fluxo de seleção dos artigos nas bases de dados.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Tabela 1. Características dos artigos científicos selecionados.

Autores (Ano)	Título do Estudo	Periódico	Foco Principal
MYKHAILENKO *et al.* (2022)	Innovative GACP Approaches for Obtaining the Quality Iris hybrida Leaves for the Pharmaceutical Industry	Chemistry & Biodiversity	Implementação de métodos de cultivo alinhados às diretrizes de BPCC da OMS para suprir a

			demanda industrial.
ORMAN *et al.* (2022)	Quality assessment of African herbal medicine: A systematic review and the way forward	Fitoterapia	Revisão sistemática sobre abordagens metodológicas e controle de qualidade rigoroso de fitoterápicos.
ZHANG *et al.* (2021)	Comparison of the guidelines on good agricultural and collection practices in herbal medicine of the European Union, China, the WHO, and the United States of America	Pharmacological Research	Comparativo global das diretrizes de BPCC (União Europeia, China, OMS e EUA) e impacto na segurança.
GOVINDARAGHAVAN, (2008)	Quality assurance of herbal raw materials in supply chain: challenges and opportunities	Journal of Dietary Supplements	Desafios na cadeia de suprimentos, evidenciando as BPCC como exigência rígida da indústria.
ZHANG et al. (2021)	Construction status and development strategy of GAP bases for Chinese herbal medicine	Zhongguo Zhong Yao Za Zhi	Bases de cultivo (BPCC) caracterizadas como a fonte primária e insubstituível do controle de qualidade.

CHEN *et al.* (2022)	A general procedure for establishing composite quality evaluation indices based on key quality attributes of traditional Chinese medicine	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	Proposição de índices de avaliação e controle de qualidade baseados em atributos-chave da matéria-prima.
CHENG et al. (2024)	Evaluating the impact of ecological factors on the quality and habitat distribution of *Lonicera japonica* Flos using HPLC and the MaxEnt model	Frontiers in Plant Science	Uso de CLAE para evidenciar o impacto direto de fatores ecológicos e ambientais no perfil cromatográfico.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise da literatura incluída revelou três eixos principais de discussão, que convergem para a dependência da reprodutibilidade industrial em relação ao manejo agrícola: o impacto ecológico na cromatografia e na RDE, a implementação global das BPCC frente à segurança da cadeia de suprimentos e a rastreabilidade imposta pelos novos marcos legais.

4.2. Impacto Ecológico e Agronômico no Perfil Cromatográfico e Avaliação de Qualidade

Os estudos analisados apontam que a variabilidade natural da matriz vegetal, quando submetida a condições ambientais sem padronização, representa um dos maiores gargalos práticos para os setores de PDI. O estudo conduzido por Cheng *et al.* (2024) avaliou minuciosamente e de forma inovadora como fatores ecológicos impactam a qualidade da espécie *Lonicera japonica* Flos., os

pesquisadores desenvolveram um método de avaliação que combina a CLAE com a modelagem de distribuição ambiental (modelo matemático *MaxEnt*). O estudo provou cientificamente que as variáveis do habitat e do clima ditam a biossíntese dos metabólitos secundários e, por consequência direta, alteram drasticamente o perfil cromatográfico da planta.

Esse achado corrobora de forma cabal a tese de que a ausência da implementação estrita das BPCC destrói qualquer tentativa prévia de padronização fitoquímica. Mykhailenko *et al.* (2022) reforçam essa premissa ao demonstrarem abordagens de BPCC aplicadas para a obtenção de folhas de *Iris hybrida* com a qualidade exigida pela indústria farmacêutica. Os autores atestam que a demanda global crescente por compostos ativos de origem vegetal só pode ser suprida com métodos de cultivo estritamente alinhados às diretrizes da OMS. Quando essa padronização falha no campo, a concentração de ativos despenca. No ambiente industrial, isso força a equipe técnica a alterar o cálculo da RDE nativa para tentar atingir as especificações de registro, utilizando massas muito maiores de planta, o que frequentemente gera lotes atípicos e reprovações (MYKHAILENKO *et al*., 2022)

Para lidar com essa imensa complexidade fitoquímica, Chen *et al.* (2022) propuseram um procedimento geral para estabelecer índices compostos de avaliação de qualidade, utilizando o Alcaçuz (ou *Licorice,* em inglês), *Glycyrrhiza glabra* L, como matriz modelo. O estudo focou no monitoramento dos chamados atributos-chave de qualidade (*Key Quality Attributes* - KQA) da matéria-prima. Ficou evidente na literatura que o controle analítico moderno exige uma abordagem multivariada; a qualidade deve ser intrinsecamente construída (*Quality by Design*) desde o preparo do solo. Tentar

validar um método analítico seguindo as exigências de robustez do guia ICH Q14 e os parâmetros estritos do ICH Q2(R2) torna-se um esforço financeiro e científico inócuo se o IFAV chegar à bancada do laboratório sem homogeneidade lote a lote (CHEN *et al.,* 2022).

4.3. Estratégias Globais de BPCC e a Segurança na Cadeia de Suprimentos

A literatura consultada atesta que a garantia da qualidade na cadeia de suprimentos de matérias-primas vegetais apresenta desafios colossais que ultrapassam as fronteiras dos laboratórios. Govindaraghavan (2008) argumenta que a indústria de fitomedicamentos tem evoluído de forma independente para criar sistemas extremamente rígidos de garantia da qualidade, superando a desconfiança histórica e o viés do modelo bioquímico tradicional. Essa rigidez operacional não é um preciosismo industrial, mas uma necessidade de saúde pública global. Orman *et al*. (2022), em sua abrangente revisão sistemática sobre fitoterápicos africanos, demonstraram que o estabelecimento de um controle de qualidade metodológico e padronizado é urgente e indispensável para suportar a Cobertura Universal de Saúde (*Universal Health Coverage*), garantindo que populações inteiras tenham acesso a tratamentos que sejam genuinamente seguros e eficazes (ORMAN *et al*. 2022).

Para superar os gargalos produtivos e evitar adulterações catastróficas, como o clássico caso da substituição nefrotóxica da *S. tetrandra* ou a contaminação por *Salmonella* que gerou *recall* obrigatório pelo FDA, Zhang *et al*. (2021b) publicaram um amplo estudo sobre o status de construção das bases de BPCC focado na medicina herbal chinesa. Os autores concluíram categoricamente

que essas bases padronizadas de cultivo são a verdadeira "fonte" do controle de qualidade. Segundo o estudo, garantir a segurança e a eficácia exige que o rigor técnico retroceda da bancada dos equipamentos de CLAE e CG-EM diretamente para o solo do produtor rural. Esse movimento reflete uma exigência sanitária em escala mundial (ZHANG *et al.*, 2021b).

Zhang *et al.* (2021a) realizaram uma comparação aprofundada das diretrizes de BPCC da União Europeia, da China, da OMS e dos Estados Unidos. O estudo revelou que as maiores agências reguladoras do mundo estão convergindo rapidamente para a adoção de parâmetros equivalentes de controle na origem. Ao analisar essas normativas, os autores evidenciaram que o foco regulatório global migrou da simples análise do produto final para a mitigação de riscos no campo. Essa harmonização exige o monitoramento estrito e documentado de contaminantes críticos, como metais pesados, carga microbiana, micotoxinas e resíduos de agrotóxicos logo nas etapas de plantio, manejo e secagem (ZHANG *et al.*, 2021a).

Na prática da indústria farmacêutica, a análise conduzida por Zhang *et al.* (2021a) demonstra que a cadeia de suprimentos internacional não comporta mais fornecedores com padrões agrícolas fragmentados. Para que um IFAV circule em mercados altamente regulados, a conformidade documental e analítica com as BPCC atua como um requisito primário. Sem essa padronização prévia, o setor produtivo fica exposto a reprovações sucessivas de lotes por desvios toxicológicos ou fitoquímicos, inviabilizando o processo antes mesmo que a amostra seja submetida à avaliação laboratorial.

4.4. A Interface GACP-BPF e a Rastreabilidade Sob a Égide da RDC Nº 1.004/2025

A promulgação do novo marco legal, a RDC nº 1.004/2025 pela ANVISA, representa uma quebra de paradigma sem precedentes no cenário regulatório brasileiro, pois extingue de forma definitiva o isolamento histórico entre a produção agrícola e o processamento industrial. Ao estabelecer textualmente em suas disposições gerais a obrigatoriedade da adoção das BCPP em estrita contiguidade às BPFs, a agência reguladora sacramenta uma mudança estrutural: a matriz vegetal deixa de ser tratada como uma simples *commodity* agrícola para assumir o status rigoroso de IFAV de alta complexidade (BRASIL, 2025).

O ponto nevrálgico dessa resolução e que reverbera diretamente nos setores de PDI, reside na atribuição direta de responsabilidade. O marco normativo imputa ao solicitante do registro (a indústria farmacêutica) a responsabilidade primária e intransferível pela qualidade do IFAV. Na prática da Garantia da Qualidade, isso decreta o fim da tolerância jurídica para desvios fitoquímicos baseados na justificativa de sazonalidade ou falhas de fornecedores não auditados. Para o cumprimento da legislação, o controle de qualidade é forçado a retroceder das bancadas cromatográficas para o solo, exigindo que o setor produtivo monitore ativamente o manejo, a colheita e a secagem da planta medicinal fresca (BRASIL, 2025).

A literatura científica analisada evidencia que essa exigência regulatória de rastreabilidade de ponta a ponta é a única via técnica viável para sustentar o registro de um fitoterápico. A manutenção de um perfil cromatográfico reprodutível, condição indispensável para a

identificação inequívoca da espécie botânica e para os estudos de estabilidade, depende intrinsecamente da padronização prévia das variáveis edafoclimáticas (CHENG *et al.*, 2024; KLEIN-JÚNIOR & SOUZA, 2021). De modo análogo, a constância da RDE nativa torna-se inalcançável em matrizes oriundas de cultivos não padronizados. Quando as BCPP falham, a proporção de marcadores químicos oscila criticamente, forçando a indústria a manipular massas variáveis de droga vegetal para atingir os limites do registro, resultando em lotes atípicos (MONAGAS *et al.*, 2022; BRASIL, 2025).

Desta forma, a interface BPCC-BPF consolidada pela RDC nº 1.004/2025 transforma o controle de qualidade analítico. Este deixa de atuar como uma barreira reativa de reprovação de lotes para se tornar um processo desenhado e proativo (*Quality by Design*). Sem a garantia de que a matéria-prima ingressante atende aos rígidos atributos-chave de qualidade exigidos pela ANVISA, qualquer esforço empreendido pela indústria para validar métodos analíticos modernos sob as premissas de robustez dos guias ICH Q14 e Q2(R2) torna-se tecnicamente obsoleto e financeiramente inócuo (ICH, 2022; BRASIL, 2025).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A transição irreversível da matéria-prima vegetal, que deixa de ser tratada como uma simples *commodity* agrícola para assumir o status de um IFAV de alta complexidade, exige uma profunda ruptura de paradigmas em toda a cadeia produtiva. A presente revisão integrativa demonstrou, com base em literatura científica de alto impacto e na análise de marcos regulatórios globais, que a qualidade fitoquímica, a segurança microbiológica e a eficácia terapêutica de um fitomedicamento são atributos estritamente

dependentes e indissociáveis das condições de cultivo, manejo e colheita.

A implementação sistemática das BPCC consolida-se como o alicerce insubstituível sobre o qual repousam as BPF industriais. A pesquisa evidenciou que fatores ecológicos e agronômicos impactam diretamente a biossíntese de metabólitos secundários, alterando marcadores críticos de processo, como a constância do perfil cromatográfico e o cálculo da RDE. Compreende-se que, sem a prévia padronização no campo, o esforço industrial para desenvolver e validar metodologias analíticas robustas, exigência central de guias internacionais como o ICH Q14 e Q2(R2) na rotina do CQ, torna-se ineficaz frente à alta e imprevisível variabilidade da matriz botânica.

Adicionalmente, a evolução das normativas sanitárias globais e brasileiras, materializadas pelas exigências estritas da nova RDC nº 1.004/2025 da ANVISA, evidencia que a rastreabilidade botânica, geográfica e legal deixou de ser um mero diferencial competitivo mercadológico para se tornar uma exigência sanitária inegociável. Conclui-se, portanto, que o investimento primário e contínuo na adequação do campo às diretrizes da OMS é a estratégia central, definitiva e mais eficaz para mitigar riscos de contaminações, prevenir graves adulterações botânicas e viabilizar a inovação tecnológica sustentável. Somente a união inquebrável entre a excelência agronômica e o rigor analítico laboratorial garantirá que os produtos de origem vegetal continuem a promover a saúde pública com total segurança e excelência científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEMILUYI, A. O. et al. Differentiation between wild and artificial cultivated *Stephaniae tetrandrae radix* using chromatographic and flow-injection mass spectrometric fingerprints with the aid of principal component analysis. **Food Science & Nutrition**, v. 8, n. 8, p. 4165-4175, 2020.

ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200-216, 2021.

BOOKER, A. et al. Value networks of herbal medicines: report from a perspective of quality and safety. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, n. 3, p. 556-566, 2012.

BOOKER, A.; HEINRICH, M. Value chains of botanical dietary supplements. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 7, p. 21-42, 2016.

BRASIL. Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 15, a alínea j do Artigo 8º, e a alínea c do Artigo 10 da Convenção sobre Diversidade Biológica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 1.004, de 17 de dezembro de 2025. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de medicamentos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2025.

CHEN, J. et al. A general procedure for establishing composite quality evaluation indices based on key quality attributes of

traditional Chinese medicine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 207, p. 114415, 2022.

CHENG, J. et al. Evaluating the impact of ecological factors on the quality and habitat distribution of *Lonicera japonica* Flos using HPLC and the MaxEnt model. **Frontiers in Plant Science**, v. 15, p. 1397939, 2024.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products**. London: EMA/HMPC, 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production: Guidance for Industry**. Silver Spring: FDA, 2022.

GOVINDARAGHAVAN, S. Quality assurance of herbal raw materials in supply chain: challenges and opportunities. **Journal of Dietary Supplements**, v. 5, n. 2, p. 176-212, 2008.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Harmonised Guideline: Analytical Procedure Development Q14**. Geneva: ICH, 2023a.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Harmonised Guideline: Validation of Analytical Procedures Q2(R2).** Geneva: ICH, 2023b.

KLEIN-JÚNIOR, L. C. & SOUZA, M. R. Quality Control of Herbal Medicines: From Traditional Techniques to State-of-the-art

Approaches. **Planta Medica**, v. 87, n. 12/13, p. 964-988, 2021.

LUBBE, A.; VERPOORTE, R. Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. **Industrial Crops and Products**, v. 34, n. 1, p. 785-801, 2011.

MUYUMBA, N. W. et al. Quality control of herbal drugs and preparations: The methods of analysis, their relevance and applications. **Talanta Open**, v. 4, p. 100070, 2021.

MYKHAILENKO, O. et al. Innovative GACP Approaches for Obtaining the Quality *Iris hybrida* Leaves for the Pharmaceutical Industry. **Chemistry & Biodiversity**, v. 19, n. 4, p. e202200149, 2022.

NIKAM, P. H. et al. Future trends in standardization of herbal drugs. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 6, p. 38-44, 2012.

ORMAN, E. et al. Quality assessment of African herbal medicine: A systematic review and the way forward. **Fitoterapia**, v. 162, p. 105287, 2022.

POSADZKI, P. et al. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 3, p. 295-307, 2013.

THAKUR, M. et al. Improving production of plant secondary metabolites through biotic and abiotic elicitation. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, v. 12, p. 1-12, 2019.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA orders mandatory recall for Kratom products due to risk of salmonella. Press Release.** Silver Spring, MD: FDA, April 3, 2018.

VANHERWEGHEM, J. L. et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. **The Lancet**, v. 341, n. 8842, p. 387-391, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants.** Geneva: World Health Organization, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO guidelines on good manufacturing practices for herbal medicines**. Annex 2, TRS No. 1033. Geneva: World Health Organization, 2021.

YANG, L. et al. Response of plant secondary metabolites to environmental factors. **Molecules**, v. 23, n. 4, p. 762, 2018.

ZHANG, M. et al. Comparison of the guidelines on good agricultural and collection practices in herbal medicine of the European Union, China, the WHO, and the United States of America. **Pharmacological Research**, v. 167, p. 105533, 2021a.

ZHANG, W. J. et al. Construction status and development strategy of GAP bases for Chinese herbal medicine. **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, v. 46, n. 21, p. 5555-5559, 2021b.

---

[1] Docente do Curso Superior de Farmácia da Faculdade Uninassau *Campus* Parnaíba. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) *Campus* Teresina. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Coordenador do Curso Superior de Farmácia do Grupo Educacional Afya *Campus* Parnaíba. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail