

DA RDC N° 26/2014 À RDC N° 1.004/2025: ANÁLISE DAS INOVAÇÕES E IMPACTOS REGULATÓRIOS NO SETOR DE FITOTERÁPICOS

FROM RDC NO. 26/2014 TO RDC NO. 1.004/2025: ANALYSIS OF
INNOVATIONS AND REGULATORY IMPACTS IN THE HERBAL MEDICINES
SECTOR

Ciências da Saúde • 22/03/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/774079834](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/774079834)

Márcia Luana Gomes Perfeito¹

Raí Emanuel da Silva²

RESUMO

O arcabouço regulatório brasileiro para produtos de origem vegetal passou por uma profunda atualização com a publicação da RDC nº 1.004/2025 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), revogando a RDC nº 26/2014. O presente artigo tem como objetivo analisar as inovações normativas e os impactos técnicos dessa transição para o setor produtivo e a saúde pública. Trata-se de uma revisão bibliográfica e documental de caráter analítico-regulatório, fundamentada no cruzamento das legislações vigentes e da literatura científica atualizada. Os resultados demonstram que a nova resolução eleva o rigor do controle de qualidade ao centralizar a exigência de sobreposição de perfil cromatográfico (*fingerprint*) e manutenção da Relação Droga-Extrato (RDE) nativa para a comprovação de equivalência do Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV). Ademais, a norma inova ao adotar as monografias da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) como referência automática para o registro simplificado, desburocratizando a aprovação de fitoterápicos de uso consagrado sem abdicar da segurança. Conclui-se que a RDC nº 1.004/2025 harmoniza o Brasil com os padrões regulatórios internacionais, exigindo adequação tecnológica da indústria farmacêutica enquanto preserva as garantias sanitárias aos pacientes e resguarda o uso da biodiversidade por povos e comunidades tradicionais.

Palavras-chave: Fitoterápicos. RDC nº 1.004/2025. Controle de Qualidade. Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais. Legislação Sanitária.

ABSTRACT

The Brazilian regulatory framework for plant-based products underwent a profound update with the publication of RDC No. 1.004/2025 by the National Health Surveillance Agency (Anvisa),

revoking RDC No. 26/2014. This article aims to analyze the normative innovations and technical impacts of this transition on the productive sector and public health. This is a bibliographic and documentary review of an analytical-regulatory nature, based on the cross-referencing of current legislation and updated scientific literature. The results demonstrate that the new resolution increases the rigor of quality control by centralizing the requirement for chromatographic profile overlap (fingerprint) and the maintenance of the native plant-to-extract ratio (DER) to prove the equivalence of the Active Herbal Pharmaceutical Ingredient (AHPI). Furthermore, the standard innovates by adopting the European Medicines Agency (EMA) monographs as an automatic reference for simplified registration, streamlining the approval of herbal medicines with established use without compromising safety. It is concluded that RDC No. 1.004/2025 harmonizes Brazil with international regulatory standards, requiring technological adaptation from the pharmaceutical industry while preserving health guarantee

Keywords: Phytotherapeutics. RDC No. 1.004/2025. Quality Control. Active Pharmaceutical Ingredients of Plant Origin. Sanitary Legislation.

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais e fitoterápicos representa uma prática milenar que, nas últimas décadas, passou por um rigoroso processo de inserção, padronização e validação científica no mercado farmacêutico global (CALIXTO, 2000; WHO, 2019). Diferente dos medicamentos sintéticos, cuja estrutura química é isolada, unívoca e amplamente previsível, os produtos de origem vegetal possuem uma matriz química complexa. Essa matriz sofre influência direta da variabilidade biológica, da sazonalidade, das condições

edafoclimáticas e dos métodos de colheita e secagem (VEIGA JUNIOR; PINTO, 2005; GOMES *et al.*, 2020). Tais características tornam o controle de qualidade físico-químico e biológico um desafio intrínseco e indispensável para garantir a constância da ação farmacológica, a eficácia terapêutica e, sobretudo, a segurança dos pacientes (SILVA *et al.*, 2021).

No Brasil, a regulamentação desse setor passou por diversas atualizações visando mitigar os riscos associados a falhas de qualidade, como a contaminação cruzada, a degradação de compostos ativos e a adulteração de espécies vegetais. A publicação da RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, estabeleceu critérios rigorosos para o registro de medicamentos fitoterápicos e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Segundo Carvalho *et al.* (2014) e Oshiro *et al.* (2016), essa normativa representou um avanço regulatório significativo à época, ao alinhar o Brasil às diretrizes internacionais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Para viabilizar a aplicação técnica e prática dessa resolução, foi editada a Instrução Normativa (IN) nº 04/2014, a qual determinou o guia de orientação e os requisitos específicos de segurança, eficácia e controle de qualidade (BRASIL, 2014; YOTSUMOTO *et al.*, 2018).

Nesse contexto de constante evolução tecnológica e aprimoramento regulatório, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC nº 1.004, de 17 de dezembro de 2025, que revoga expressamente a RDC nº 26/2014 e a referida IN nº 04/2014 (BRASIL, 2025). Esta nova resolução introduz alterações substanciais no estado da técnica regulatória, incluindo a redefinição de nomenclaturas analíticas e o aumento do rigor nas exigências relacionadas à padronização do Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal

(IFAV). Destaca-se a obrigatoriedade da demonstração formal de equivalência físico-química em caso de mudança de fornecedor de insumos, bem como a atualização contundente das regras para a terceirização de etapas do controle de qualidade, alinhando-as às exigências de Boas Práticas de Laboratório (BPLs) contemporâneas (BRASIL, 2025).

Tais modificações normativas representam um desafio iminente e complexo para as indústrias farmacêuticas. As empresas do setor precisam adaptar seus processos de desenvolvimento analítico, validação de metodologias e controle de rotina para atender às novas diretrizes. A adequação de parâmetros como o perfil cromatográfico, a validação de marcadores químicos e a garantia da equivalência de extratos vegetais consistem hoje nos principais gargalos tecnológicos do setor produtivo (FARIAS; LIMA, 2021; GOMES, 2025; SANTOS, 2025). A urgência em debater este tema em âmbito acadêmico e industrial justifica-se pelo curto prazo de adequação estipulado pela agência reguladora e pelo impacto direto que as novas métricas de controle exercem sobre a viabilidade operacional das indústrias e a segurança sanitária da população.

Diante da lacuna literária recente sobre as atualizações desta normativa, o presente artigo tem como objetivo geral avaliar as inovações normativas trazidas pelo novo marco regulatório de fitoterápicos no Brasil (RDC nº 1.004/2025), com foco em suas atualizações operacionais frente à norma anterior. Como objetivos específicos, busca-se identificar as principais mudanças nas exigências de controle de qualidade do IFAV, avaliar as novas diretrizes normativas para a terceirização de ensaios analíticos e

discutir os impactos dessas medidas no desenvolvimento de métodos e na rotina analítica dos laboratórios farmacêuticos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Matriz Vegetal e a Complexidade do Controle de Qualidade Físico-químico

A garantia da qualidade de medicamentos fitoterápicos fundamenta-se na premissa inegociável de que a eficácia clínica e a segurança toxicológica estão diretamente atreladas à constância da composição fitoquímica do produto final (CALIXTO, 2000; VEIGA JUNIOR & PINTO, 2005). Conforme elucidado por Silveira *et al.* (2008) e corroborado por Carvalho *et al.* (2023), a complexidade química inerente à matriz vegetal, composta por misturas de metabólitos secundários em concentrações variáveis, exige que o controle de qualidade atue de forma integrada, estendendo-se desde a qualificação botânica do fornecedor da droga vegetal até a liberação final do lote do produto acabado.

Diferente da indústria de síntese química, onde o princípio ativo é uma molécula isolada de pureza superior a 98%, a indústria fitoterápica lida com o fitocomplexo. Farias & Lima (2021) apontam que fatores como a época de colheita, o quimiotipo da planta, o estresse hídrico e os processos de estabilização térmica (secagem) podem alterar drasticamente a concentração de ativos. Isso impõe aos laboratórios de controle de qualidade o desafio de estabelecer especificações físico-químicas rigorosas e métodos analíticos robustos e validados para garantir a reprodutibilidade industrial (GOMES *et al.*, 2020).

Para mitigar essa variabilidade inerente à matriz vegetal, as autoridades sanitárias preconizam a adoção irrestrita das Boas Práticas de Cultivo e Coleta (BPCC). Como marco histórico desse controle, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu, em 2003 e atualizou em 2021, as diretrizes globais para garantir que o material botânico de partida apresente rastreabilidade e reprodutibilidade química antes mesmo de sua entrada na indústria (WHO, 2003, 2021). A ausência dessa padronização no campo inviabiliza o controle subsequente. Conforme demonstram Booker e Heinrich (2016), quando a cadeia produtiva trata a planta medicinal como uma simples *commodity* agrícola, os métodos analíticos de rotina frequentemente falham frente à flutuação fitoquímica, gerando resultados atípicos (*Out of Specification* - OOS) e consequentes reprovações de lotes. Portanto, a complexidade físicoquímica da droga vegetal transcende a bancada analítica, configurando-se como o principal impulsionador científico para a evolução e o endurecimento das legislações em todo o mundo (BOOKER & HEINRICH, 2016).

2.2. Marcadores Químicos e o Perfil Cromatográfico na Padronização do IFAV

O IFAV constitui a base tecnológica da produção de fitoterápicos. Ele é obtido a partir de processos extrativos precisos, sendo sua padronização frequentemente monitorada pela quantificação de marcadores químicos (ativos ou analíticos) (ARAÚJO, NOGUEIRA & RAMOS, 2020). Dentre as estratégias analíticas consolidadas no estado da arte, a determinação do perfil cromatográfico destaca-se como a ferramenta mais sensível e confiável (NASCIMENTO *et al.*, 2017; YOTSUMOTO *et al.*, 2018).

O perfil cromatográfico, obtido majoritariamente por técnicas avançadas como a Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência (CLAE), atua como uma "impressão digital" química da espécie vegetal. Este perfil consiste em um padrão de constituintes característicos obtidos sob condições analíticas estritamente definidas (fase móvel, coluna cromatográfica, gradiente de eluição e comprimento de onda). Segundo Souza *et al.* (2022), a avaliação minuciosa do cromatograma auxilia não apenas na identificação inequívoca e diferenciação de espécies botânicas aparentadas, mas também na avaliação da estabilidade do IFAV e na garantia da reprodutibilidade lote a lote.

Ademais, o domínio sobre a Relação Droga:Extrato (RDE) nativa é um pilar técnico fundamental. A RDE especifica a relação exata entre a quantidade de droga vegetal utilizada no processo de extração e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtido (Silva; Lima, 2021). Qualquer desvio ou falha na comprovação dessa relação, especialmente em trocas de fornecedores, compromete o dossiê de registro do produto e a segurança do consumidor (Rocha *et al.*, 2022; Brasil, 2025).

Historicamente, a liberação de lotes de IFAV muitas vezes se limitava à dosagem isolada de um único marcador ativo, ignorando o restante da matriz botânica. Contudo, a literatura demonstra que essa abordagem reducionista é insuficiente para garantir a eficácia do fitocomplexo (XIE *et al.*, 2006; HEINRICH *et al.*, 2019). Dois extratos vegetais podem apresentar o exato mesmo teor de um marcador (por exemplo, 20% de flavonoides), mas possuírem perfis cromatográficos completamente distintos devido a variações drásticas no método de extração ou no cultivo da planta (GOBBONETO; LOPES, 2007; FARIAS; LIMA, 2021). É justamente essa

flutuação oculta nos co-efetores da matriz que pode alterar severamente a biodisponibilidade e o efeito farmacológico do produto acabado (WILLIAMSON, 2001; WAGNER; ULRICH-MERZENICH, 2009).

Por conseguinte, a verdadeira padronização contemporânea do IFAV exige a avaliação conjunta e inseparável de uma tríade analítica: a quantificação do marcador químico, a manutenção da RDE nativa e a reprodutibilidade do perfil cromatográfico. Agências reguladoras internacionais de vanguarda já preconizam que apenas a sobreposição dessas três métricas fornecem segurança técnica para afirmar que lotes distintos, ou fornecedores diferentes, entregam a mesma resposta terapêutica (EMA, 2011). Compreender e dominar essa integração analítica deixou de ser um preciosismo laboratorial para se tornar a principal exigência técnica no cumprimento do novo marco regulatório brasileiro.

2.3. Impactos das Falhas Analíticas na Saúde Pública

Historicamente, o setor produtivo mundial tem enfrentado severas consequências quando os parâmetros de validação analítica são negligenciados (NORTIER *et al.*, 2000; POSADZKI; WATSON; ERNST, 2013). A flexibilização metodológica pode resultar em laudos analíticos falsos-positivos, permitindo a liberação de insumos adulterados ou subpotentes para a linha de produção (SMILLIE; KHAN, 2010; ICH, 2023b) No cenário internacional, o setor produtivo tem enfrentado severas consequências quando os parâmetros de validação analítica são negligenciados (NORTIER *et al.*, 2000; POSADZKI; WATSON; ERNST, 2013). Como a cadeia de suprimentos de insumos vegetais é altamente globalizada e o Brasil atua como um grande importador de IFAVs, as agências reguladoras nacionais

precisaram elevar seus padrões para blindar o mercado interno. Como exemplo emblemático dessa vulnerabilidade global, há relatos amplamente documentados na literatura europeia e norte-americana sobre a adulteração sistêmica de extratos de *Ginkgo biloba* L. importados da Ásia (WOHLMUTH *et al.*, 2014; CZIGLE *et al.*, 2018; GAFNER, 2018).

Devido ao alto custo deste IFAV autêntico, estudos relatam que fornecedores globais passaram a adicionar fontes baratas de flavonoides, como a rutina extraída de *Sophora japonica* L., para atingir artificialmente o teor mínimo exigido de flavonoides totais, geralmente padronizado em 24%. Laboratórios que utilizavam métodos analíticos de baixa especificidade, que quantificavam apenas a área total dos picos cromatográficos sem avaliar a resolução individual dos marcadores específicos do *G. biloba* (como os ginkgolídeos e bilobalídeos), liberavam esses lotes adulterados como conformes. Essa falha crítica na validação da especificidade do método de CLAE comprometeu a eficácia terapêutica de inúmeros produtos no mercado mundial, evidenciando que a escolha inadequada de parâmetros cromatográficos representa um risco silencioso e justifica o atual rigor regulatório exigido pela ANVISA (WOHLMUTH *et al.*, 2014; BOOKER *et al.*, 2014)."

2.4. Evolução do Marco Regulatório e o Estado da Técnica

A evolução do marco regulatório conduzida pela ANVISA reflete o esforço contínuo do Estado em internalizar os avanços da tecnologia farmacêutica e do estado da arte analítico em forma de legislações sanitárias aplicáveis. O delineamento regulatório moderno para o setor iniciou-se de forma mais estruturada com a RDC nº 14/2010, culminando posteriormente na consolidação promovida pela RDC

nº 26/2014. Esta normativa estruturou o mercado brasileiro ao estabelecer uma separação conceitual e técnica definitiva: de um lado, os medicamentos fitoterápicos (cujo registro exige a comprovação de eficácia e segurança por meio de ensaios clínicos rigorosos); de outro, os produtos tradicionais fitoterápicos, categoria cuja efetividade é respaldada por um longo histórico de uso seguro documentado na literatura (CARVALHO *et al.*, 2014; OSHIRO *et al.*, 2016).

Na época de sua publicação, a RDC nº 26/2014 representou um divisor de águas, pois alinhou o Brasil às diretrizes regulatórias da OMS e da EMA. Contudo, conforme apontado por Silva e Lima (2021), as metodologias de controle de qualidade de matrizes vegetais exigem atualização contínua por parte dos órgãos reguladores para acompanhar o estado da arte instrumental. Ao longo dos últimos dez anos, o setor farmacêutico global presenciou uma rápida evolução e popularização de métodos analíticos de alta resolução e técnicas hífenizadas (como a CLAE acoplada à espectrometria de massas). Segundo Gomes *et al.* (2020), essas inovações permitiram a detecção de adulterantes, contaminantes e produtos de degradação em níveis de traços que metodologias mais antigas não eram capazes de quantificar. Essa nova capacidade de detecção laboratorial evidenciou que os parâmetros de controle estipulados em 2014 precisavam ser modernizados.

Paralelamente, a globalização massiva das cadeias de suprimento resultou na importação de IFAV de diversas origens geográficas, como mercados asiáticos e europeus, amplificando exponencialmente o risco de variabilidade fitoquímica devido às diferentes condições de cultivo e processamento (Heinrich *et al.*, 2019).

Além disso, a evolução transversal de outras normativas da ANVISA, especialmente a atualização das diretrizes de BPF por meio de resoluções como a RDC nº 658/2022, elevou substancialmente o nível de exigência regulatória no que tange à integridade de dados, qualificação de fornecedores e validação de sistemas computadorizados em laboratórios (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022b; BRASIL, 2022c). Esse novo padrão de qualidade analítica evidenciou lacunas na antiga regulamentação de fitoterápicos.

Conseqüentemente, a RDC nº 26/2014 tornou-se tecnologicamente defasada para lidar com os gargalos contemporâneos da indústria. Aspectos críticos, como os critérios exatos para a demonstração de equivalência fitoquímica durante a mudança de um fabricante de IFAV e a necessidade de rastreabilidade estrita nos ensaios de controle de qualidade, já vinham sendo apontados na literatura científica e em debates regulatórios como lacunas que demandavam uma revisão profunda (BRASIL, 2021; CARVALHO et al., 2021; HEINRICH et al., 2019; ICH, 2019). Diante disso, a promulgação da nova RDC nº 1.004/2025 busca estabelecer o atual estado da técnica regulatória. Esta, por sua vez, alinha o registro de fitoterápicos às exigências da química analítica de precisão, garantindo que o monitoramento do ciclo de vida da matéria-prima seja um processo cientificamente auditável.

3. METODOLOGIA

A presente pesquisa caracteriza-se como um estudo de natureza descritiva e exploratória, fundamentado estritamente no método de pesquisa documental de caráter comparativo (GIL, 2019). O desenho metodológico foi estruturado para realizar uma análise regulatória crítica, mapeando as alterações introduzidas pelo novo marco

sanitário de fitoterápicos no Brasil em contraposição à normativa anterior.

A coleta de dados consistiu na extração de fontes primárias documentais de domínio público, acessadas diretamente no portal de legislação da ANVISA e no Diário Oficial da União (DOU). O corpus de análise foi composto pela recém-publicada RDC nº 1.004, de 17 de dezembro de 2025 (novo marco regulatório), e pelas normativas revogadas: a RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, e sua respectiva Instrução Normativa nº 04/2014. Adicionalmente, a RDC nº 928/2024 foi incluída no escopo por ser a norma transversal atual que rege a terceirização de ensaios de controle de qualidade, sendo nominalmente citada no novo regulamento.

A análise dos dados ocorreu por meio da técnica de análise documental comparativa. O procedimento consistiu na leitura emparelhada e na contraposição dos textos legais vigentes e revogados, visando identificar supressões, adições e modificações operacionais. As alterações identificadas foram então categorizadas em eixos temáticos focados no controle de qualidade (nomenclatura, equivalência de insumos e terceirização). Por fim, os impactos operacionais decorrentes dessas mudanças regulatórias foram discutidos e interpretados à luz da literatura científica consolidada sobre a rotina analítica e o desenvolvimento de metodologias na indústria farmacêutica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Antes da consolidação e publicação da RDC nº 1.004/2025, a ANVISA conduziu um extenso processo de revisão regulatória fundamentado na elaboração de Relatórios de Análise de Impacto

Regulatório (AIR) e na abertura de Consultas Públicas. Esse processo participativo permitiu um amplo debate técnico com o setor produtivo, a academia e a sociedade civil (BRASIL, 2021). Conforme os documentos oficiais da agência, a motivação central para a modernização da norma transcendeu a atualização analítica; o objetivo primário foi promover a convergência e harmonização com as diretrizes de agências internacionais de referência, como a EMA. Simultaneamente, a revisão buscou superar os entraves burocráticos e tecnológicos que limitavam o setor, visando fomentar e aumentar expressivamente o número de produtos registrados provenientes da rica biodiversidade brasileira (Brasil, 2021; Carvalho *et al.*, 2021).

A análise documental comparativa entre a normativa revogada (RDC nº 26/2014) e o novo marco regulatório (RDC nº 1.004/2025) evidenciou que essa reestruturação incidiu profundamente nos pilares de registro, notificação e controle de qualidade. Os resultados deste cruzamento legislativo revelaram três eixos principais de impacto para o setor produtivo, discutidos a seguir.

4.1. Reestruturação Categórica e Harmonização: de "produto" para "medicamento"

A primeira mudança substancial identificada na análise documental incide sobre a taxonomia regulatória. A RDC nº 26/2014 havia consolidado a nomenclatura "Produto Tradicional Fitoterápico" (PTF) para diferenciar os fitoterápicos de uso tradicional daqueles com eficácia comprovada por ensaios clínicos (Medicamentos Fitoterápicos) (BRASIL, 2014). Contudo, a RDC nº 1.004/2025 altera essa designação, elevando a categoria para "Medicamento Tradicional Fitoterápico" (MTF) (BRASIL, 2025).

Embora possa parecer uma alteração meramente semântica, essa reclassificação carrega um peso regulatório de convergência internacional significativo. A alteração alinha o Brasil à nomenclatura adotada pela EMA, que já utiliza o termo consolidado *Traditional Herbal Medicinal Product* (THMP). Além disso, conforme documentado nos relatórios de impacto regulatório (BRASIL, 2021), a mudança extingue qualquer ambiguidade interpretativa no mercado nacional. Ao enquadrar os Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTFs) sob o guarda-chuva regulatório do setor farmacêutico, a agência reforça juridicamente que esses itens, embora dispensados da apresentação de ensaios clínicos próprios por se ancorarem na comprovação de uso tradicional, continuam submetidos ao mesmo rigor inegociável de BPF e de controle de qualidade físico-químico aplicado à produção de medicamentos convencionais (CARVALHO *et al.*, 2021).

No âmbito do Sistema da Qualidade Farmacêutica (SQF), essa reclassificação reverbera diretamente na condução de auditorias sanitárias e na rotina laboratorial. Ao cravar a chancela de 'medicamento', a nova normativa elimina o risco de ambiguidades interpretativas quanto ao escopo de aplicação da RDC nº 658/2022 (Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação). Consolida-se, assim, o entendimento jurídico e operacional de que a origem botânica da matriz não admite margem para flexibilização em investigações de resultados fora de especificação (OOS - *Out of Specification*) ou no monitoramento de estabilidade. O novo marco obriga o fabricante a aplicar a mesma robustez estatística e investigativa exigida para fármacos sintéticos, mitigando o risco de liberação de lotes subpotentes (BRASIL, 2021; BRASIL, 2022).

Sob uma ótica estratégica, esse alinhamento formal com a diretriz europeia destrava barreiras técnicas para a internacionalização do mercado fitoterápico brasileiro. A padronização da nomenclatura farmacêutica facilita o estabelecimento de acordos de reconhecimento mútuo entre autoridades sanitárias e simplifica a submissão de dossiês analíticos para exportação. Dessa forma, a RDC nº 1.004/2025 não apenas consolida a harmonização da nomenclatura oficial do setor, mas eleva a fitoterapia brasileira a um patamar de maturidade regulatória global, onde o conhecimento empírico tradicional torna-se, obrigatoriamente, indissociável da excelência analítica (HEINRICH et al., 2019; WHO, 2019).

4.2. O Novo Paradigma de Controle e Equivalência do IFAV

O ponto de maior impacto analítico constatado na contraposição das normativas refere-se à consolidação do controle sobre o IFAV. A nova resolução eleva as exigências de equivalência fitoquímica para o cerne da norma de registro (BRASIL, 2025). Embora a necessidade de sobreposição de perfis cromatográficos para a mudança de fabricante de insumo já estivesse prevista de forma descentralizada nas normativas de pós-registro (como a RDC nº 393/2020), a RDC nº 1.004/2025 centraliza e torna inegociável essa demonstração no rito principal.

Essa exigência consolidada obriga os laboratórios farmacêuticos a transcenderem a simples quantificação de um marcador químico isolado. Como a eficácia e a segurança dos fitoterápicos estão ancoradas na integridade do fitocomplexo, para comprovar que o IFAV de um fornecedor 'A' é técnica e terapeuticamente intercambiável com o de um fornecedor 'B', não basta que o teor de um único ativo seja idêntico. A agência exige estudos comparativos

avançados de sobreposição do perfil cromatográfico (*fingerprint*) e a manutenção estrita da RDE nativa. O perfil cromatográfico atua como um padrão de constituintes característicos obtidos sob condições analíticas estritamente definidas, garantindo a similaridade qualitativa e quantitativa de toda a matriz vegetal e auxiliando tanto na identificação da espécie quanto na avaliação da estabilidade e qualidade do insumo (ARAÚJO; NOGUEIRA; RAMOS, 2020; BRASIL, 2025).

A discussão deste ponto na literatura prévia já alertava para essa necessidade. Silva e Lima (2021) demonstraram que a substituição de extratos baseada apenas no teor final de um ativo não garante que o restante da matriz (co-efetores botânicos) permaneça inalterado, dada a suscetibilidade da planta a variações sazonais e de cultivo. Portanto, demonstrar a sobreposição dos cromatogramas e a manutenção exata da RDE nativa, que especifica a proporção exata entre a quantidade de droga vegetal utilizada e a quantidade de derivado vegetal obtido, torna-se o principal desafio tecnológico para a rotina de desenvolvimento analítico.

Na prática, esse avanço regulatório traduz-se em um ganho direto para a reprodutibilidade industrial e para a saúde pública: garante-se a consistência terapêutica do medicamento lote a lote, blindando o paciente contra variações indesejadas de eficácia e segurança decorrentes de alterações na cadeia global de fornecedores.

4.3. Rastreabilidade e a Nova Matriz de Terceirização de Ensaios

Outro avanço substancial revelado pela análise documental incide sobre a terceirização das etapas de controle de qualidade. A RDC nº 1.004/2025 estabelece uma vinculação direta das análises

terceirizadas de matérias-primas e produtos acabados às diretrizes transversais atualizadas de Boas Práticas, nomeadamente a RDC nº 928/2024, que dispõe sobre a terceirização de etapas de produção e ensaios de controle de qualidade (BRASIL, 2024; BRASIL, 2025).

A análise do cenário operado sob a norma anterior evidenciava que a fragmentação dos ensaios analíticos, como a terceirização de testes de metais pesados, determinação de resíduos de agrotóxicos e quantificação de aflatoxinas em matrizes vegetais, gerava vulnerabilidades na cadeia de custódia da amostra. Segundo Heinrich *et al.* (2019), a globalização e a terceirização em múltiplas etapas nas cadeias de suprimento de insumos vegetais, representam os maiores riscos para a garantia da qualidade e integridade dos dados brutos.

A nova resolução visa aprimorar o controle dessas vulnerabilidades ao enfatizar que a responsabilidade técnica e legal sobre as especificações analíticas requer uma gestão ativa por parte da empresa contratante. Sob esse novo escopo, a indústria detentora do registro consolida o seu papel garantidor da qualidade, assegurando que o laboratório parceiro apresente infraestrutura, metodologias validadas e integridade de dados compatíveis com os padrões de excelência internos, estabelecendo um modelo efetivo de co-responsabilidade analítica.

Embora o princípio da responsabilidade solidária já estivesse presente nas diretrizes gerais de BPF (a exemplo da RDC nº 658/2022), o segmento de fitoterápicos possuía particularidades que demandavam um direcionamento mais específico. Historicamente, a complexidade inerente aos ensaios botânicos e fitoquímicos frequentemente demandava que a indústria farmacêutica

terceirizasse essas análises específicas para centros de pesquisa ou laboratórios de perfil multidisciplinar. Esse cenário prático, contudo, criava desafios operacionais para a padronização do SQF, evidenciando a necessidade urgente de uma harmonização regulatória que garantisse a aplicação homogênea e estrita dos critérios farmacêuticos em toda a rede prestadora de serviços (BRASIL, 2021; CARVALHO et al., 2021)).

Nesse contexto, a RDC nº 1.004/2025 atua como um mecanismo de alinhamento definitivo. A norma explicita que a validação de métodos aplicados a matrizes botânicas e a segurança sistêmica dos dados gerados por terceiros devem ser rigorosamente qualificadas pelo detentor do registro. Essa diretriz nivela as práticas de terceirização do setor ao exato patamar de rigor sanitário e rastreabilidade já exigido e praticado pelas indústrias farmacêuticas convencionais.

No escopo prático e operacional da indústria farmacêutica, as novas exigências para a comprovação de equivalência de IFAVs alteram drasticamente o gerenciamento da cadeia de suprimentos (*supply chain*) e o ciclo de vida do produto. Sob a égide do marco regulatório anterior, a substituição de um fabricante de extrato vegetal era frequentemente justificada pela equivalência quantitativa do marcador químico principal. Contudo, a RDC nº 1.004/2025 decreta o fim da substituição simplificada, exigindo a submissão de um dossiê de comparabilidade robusto. A rotina do controle de qualidade passa a demandar projetos analíticos complexos, nos quais a similaridade deve ser comprovada não apenas pela RDE e solventes empregados, mas fundamentalmente pela sobreposição estatística dos *fingerprints* cromatográficos de ambos os fornecedores (ICH, 2019).

Conseqüentemente, essa elevação da barreira analítica impõe um novo desafio estratégico ao SQF. A dependência de um fornecedor único de IFAV torna-se um risco crítico de desabastecimento, uma vez que a homologação reativa de um fabricante alternativo demandaria meses de desenvolvimento e validação metodológica para comprovar a equivalência integral do fitocomplexo. Dessa forma, a nova regulamentação força o setor produtivo a adotar uma postura preditiva, exigindo a qualificação simultânea de múltiplos fornecedores desde as etapas iniciais de PDI e de elaboração do dossiê de registro.

4.4. Otimização do Registro Simplificado e Notificação

O mapeamento das alterações regulatórias revelou um esforço claro da ANVISA em desburocratizar o acesso ao mercado para produtos de eficácia e segurança já amplamente documentadas. A nova normativa aprimora os ritos de Notificação e de Registro Simplificado. O registro simplificado consolida-se como uma modalidade abreviada de submissão que segue integralmente os parâmetros delineados nas monografias padronizadas da ANVISA ou do Comitê de Medicamentos Fitoterápicos (do inglês, *Committee on Herbal Medicinal Products* – HMPC) da EMA (BRASIL, 2025).

Essa modificação resolve um gargalo histórico do setor. Embora a dispensa de ensaios clínicos para espécies consagradas já fosse uma realidade no rito simplificado anterior (via IN nº 02/2014), a indústria brasileira era limitada a uma lista restrita gerada pela própria agência.

A grande inovação da RDC nº 1.004/2025 é a inclusão do reconhecimento automático das monografias europeias

(HMPC/EMA). Com isso, desde que o fabricante comprove analiticamente que seu IFAV atende rigorosamente às especificações da monografia estrangeira (identidade, pureza, RDE e perfil cromatográfico), o produto é aprovado sem a necessidade de novos estudos clínicos, ampliando exponencialmente a gama de espécies disponíveis para o mercado nacional sem onerar o setor produtivo (KNÖSS; STOLTE, 2021; BRASIL, 2025).

Nessa modalidade, desde que o fabricante comprove analiticamente que seu IFAV atende rigorosamente às especificações da monografia de referência; contemplando identidade, pureza, RDE e perfil cromatográfico; a submissão de ensaios clínicos e toxicológicos independentes torna-se dispensável, acelerando substancialmente o processo de aprovação e o *time-to-market*. Paralelamente, produtos de menor risco terapêutico e isentos de prescrição médica, a exemplo dos chás medicinais constituídos exclusivamente por droga vegetal e desprovidos de excipientes, mantêm-se amparados pelo rito legal de notificação prévia. Essa dicotomia regulatória demonstra o amadurecimento da agência em modular a exigência de acordo com o risco, garantindo a rastreabilidade e a segurança sanitária sem onerar desproporcionalmente o setor produtivo (BRASIL, 2025).

4.5. Ampliação do Escopo Biológico e Novos Critérios de Comprovação para Registro

Além do aprimoramento do rito simplificado, a análise documental da RDC nº 1.004/2025 revela modificações estruturais profundas nos critérios de elegibilidade e comprovação para a concessão do registro, o instrumento legal mediante o qual a autoridade sanitária

avalia o cumprimento de exigências técnico-científicas relacionadas à eficácia, segurança e qualidade para a introdução no mercado.

Uma inovação de alto impacto incide sobre a ampliação do escopo biológico da norma. Enquanto a RDC nº 26/2014 restringia-se estritamente às plantas medicinais, o novo marco regulatório determina expressamente que produtos oriundos de fungos multicelulares e algas macroscópicas passem a ser avaliados sob o guarda-chuva desta mesma resolução, até que seja estabelecida uma regulamentação específica (BRASIL, 2025). Essa inclusão atende a um pleito histórico do setor produtivo e da comunidade científica, preenchendo um vácuo regulatório que impedia o registro e a comercialização formal de diversas espécies promissoras provenientes da biodiversidade nacional e internacional. Até a promulgação da nova norma, a estrita limitação taxonômica ao Reino *Plantae* excluía outras matrizes biológicas de alto valor terapêutico e econômico, relegando-as a um limbo sanitário e travando a inovação tecnológica no setor (BIAVATTI, 2018; BRASIL, 2021).

Outra alteração crítica refere-se à consolidação das vias de comprovação de eficácia e segurança para o registro, especialmente para a categoria de MTF. A norma atualiza e torna mais objetivos os critérios para a aceitação da "documentação técnico-científica". Para que um produto seja isento da exigência de novos ensaios clínicos (fases I a III), a empresa deve apresentar documentação baseada em publicações científicas indexadas e publicações técnicas de autoridades sanitárias reconhecidas, como monografias da ANVISA ou da EMA (BRASIL, 2025).

Ademais, a nova resolução parametriza de forma taxativa o que constitui a base do registro tradicional: o uso tradicional. Para fins de registro e notificação, o uso tradicional passa a ser rigorosamente definido como aquele fundamentado em um longo histórico de utilização humana, demonstrado de forma rastreável nos dados técnico-científicos, e que ateste a ausência de riscos conhecidos ou documentados à saúde do consumidor sob as condições de uso especificadas. Essa padronização conceitual mitiga a subjetividade nas análises da agência e confere maior previsibilidade regulatória para os dossiês submetidos pela indústria (BRASIL, 2021; HEINRICH et al., 2019; KNÖSS; STOLTE, 2021; OMS, 2019;).

4.6. Comunicação de Risco e Transparência Ao Consumidor

Como desdobramento direto da limitação terapêutica inerente à categoria tradicional, já restrita ao alívio sintomático e a afecções autolimitadas, a RDC nº 1.004/2025 inova na sua estratégia de comunicação de risco. Para evitar ambiguidades no mercado e proteger o paciente leigo, fica terminantemente proibida a ostentação de alegações de cura em embalagens e materiais publicitários de produtos desprovidos de ensaios clínicos robustos.

Essa restrição atua como uma trava de segurança regulatória fundamental, blindando o consumidor contra falsas promessas terapêuticas. Simultaneamente, mesmo com a elevação da categoria para "Medicamento Tradicional Fitoterápico", a norma não flexibilizou o repasse de informações ao paciente: enquanto os fitoterápicos com eficácia comprovada clinicamente possuem a tradicional Bula, a nova resolução mantém a exigência estrita do Folheto Informativo para a linha tradicional, reforçando a sua

natureza de automedicação orientada e segura (HEINRICH et al., 2019; BRASIL, 2025).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A transição da RDC nº 26/2014 para a RDC nº 1.004/2025 representa um marco de amadurecimento regulatório e científico para o setor de fitoterápicos no Brasil. Muito além de uma mera atualização de nomenclatura, ao alçar a categoria tradicional ao status definitivo de "Medicamento Tradicional Fitoterápico", a nova resolução consolida o alinhamento do país às diretrizes de agências reguladoras internacionais de ponta. A inovação de reconhecer automaticamente as monografias europeias (HMPC/EMA) para o registro simplificado elimina gargalos históricos, dispensando o setor produtivo de ensaios clínicos redundantes para espécies cuja segurança e eficácia já são consagradas globalmente.

Sob a ótica do controle de qualidade, a RDC nº 1.004/2025 impõe um novo paradigma analítico. A elevação das exigências de equivalência do IFAV para o cerne da norma de registro obriga a indústria a transcender o monitoramento baseado em marcadores químicos isolados. A exigência taxativa da sobreposição do perfil cromatográfico (*fingerprint*) e da manutenção da Relação Droga-Extrato (RDE) nativa assegura que a totalidade do fitocomplexo seja rigorosamente preservada, garantindo a intercambialidade técnica e a reprodutibilidade terapêutica dos produtos oferecidos à população.

Paralelamente ao endurecimento tecnológico, a norma demonstra sofisticação ao equilibrar o rigor industrial com a proteção sanitária e cultural. Ao manter a exigência estrita do "Folheto Informativo" para

a linha tradicional e ao reafirmar a isenção de registro para as preparações elaboradas por povos e comunidades nativas, a agência blinda o paciente leigo contra falsas alegações de cura e respeita o uso antropológico e de subsistência da biodiversidade.

Conclui-se que a RDC nº 1.004/2025 estabelece um cenário regulatório onde a excelência físico-química e o respeito à tradição coexistem. Para os laboratórios farmacêuticos, a norma decreta a necessidade de investimentos imediatos em métodos analíticos avançados e inteligência regulatória. Para a saúde pública brasileira, a resolução representa a garantia definitiva de que os medicamentos fitoterápicos nacionais atingiram um patamar de qualidade, eficácia e segurança equiparável aos mercados mais rigorosos do mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, P. R.; NOGUEIRA, L. F.; RAMOS, A. S. Controle de qualidade de fitoterápicos: desafios analíticos e validação de métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, n. 4, p. 450-462, 2020.

BIAVATTI, M. W. Regulatory issues of phytomedicines in Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 1, p. 1-4, 2018.

BOOKER, A. et al. A phytochemical comparison of *Ginkgo biloba* products using HPTLC and targeted metabolomics. **Planta Medica**, v. 80, n. 10, p. 775-781, 2014.

BOOKER, A.; HEINRICH, M. Value chains of botanical dietary supplements. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 7, p. 21-42, 2016. CARVALHO, A. C. et al. Regulatory challenges for herbal medicines in Brazil. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 686561, 2021.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 maio 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução Normativa nº 4, de 18 de junho de 2014**. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 jun. 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR): Revisão da RDC nº 26/2014**. Brasília, DF: ANVISA, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de março de 2022**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 928, de 25 de setembro de 2024**. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e

de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 set. 2024.

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 produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, dez. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de março de 2022.** Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 31 mar. 2022.

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

CZIGLE, S. et al. *Ginkgo biloba* food supplements on the European market – Authenticity and quality under the microscope. **Food Control**, v. 85, p. 285-294, 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products.** London: EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2, 2011.

GAFNER, S. Adulteration of *Ginkgo biloba* Leaf Extract. Botanical Adulterants Bulletin, **Austin**, v. 1, p. 1-8, 2018.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2019.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

HEINRICH, M. et al. Quality and safety of herbal medical products: regulation and the need for quality assurance along the value chains. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 85, n. 1, p. 67-77, 2019.

HEINRICH, M. et al. Quality and safety of herbal medical products: regulation and the need for quality assurance along the value chains. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 85, n. 1, p. 67-77, 2019.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management**. Genebra: ICH, 2019.

KNÖSS, W.; STOLTE, F. Botanical quality of traditional herbal medicinal products. **Planta Medica**, v. 87, n. 12/13, p. 953-960, 2021.

NORTIER, J. L. et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 23, p. 1686-1692, 2000.

NORTIER, J. L. et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 23, p. 1686-1692, 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia da OMS sobre medicina tradicional 2014-2023**. Genebra: OMS, 2013. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 14 mar. 2026.

POSADZKI, P.; WATSON, L.; ERNST, E. 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.

POSADZKI, P.; WATSON, L.; ERNST, E. 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.

SILVA, J. M.; LIMA, R. C. Impacto das variações sazonais e de cultivo no perfil fitoquímico e sua relevância para a indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 44, n. 5, p. 600-610, 2021.

SMILLIE, T. J.; KHAN, I. A. A comprehensive approach to identifying and authenticating botanical products. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 87, n. 2, p. 175-186, 2010.

WAGNER, H.; ULRICH-MERZENICH, G. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. **Phytomedicine**, v. 16, n. 2-3, p. 97-110, 2009.

WILLIAMSON, E. M. Synergy and other interactions in phytomedicines. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 401-409, 2001.

WOHLMUTH, H. et al. Adulteration of *Ginkgo biloba* products and a simple method to improve its detection. **Phytomedicine**, v. 21, n. 6, p. 912-918, 2014

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO global report on traditional and complementary medicine 2019**. Geneva: World Health Organization, 2019.

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

XIE, P. et al. Chromatographic fingerprint analysis—a rational approach for quality assessment of traditional Chinese herbal medicine. **Journal of Chromatography A**, v. 1112, n. 12, p. 171-180, 2006.

¹ Docente do Curso Superior de Farmácia da Faculdade Maurício de Nassau 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](#).

