

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FARMANGUINHOS
CENTRO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS
SILVANA GOMES DE ARAUJO**

**PERSPECTIVAS E DESAFIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE
FITOTERÁPICOS COM PLANTAS MEDICINAIS DA MATA ATLÂNTICA
PARA USO VETERINÁRIO**

Rio de Janeiro

2013

SILVANA GOMES DE ARAUJO

**PERSPECTIVAS E DESAFIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE
FITOTERÁPICOS COM PLANTAS MEDICINAIS DA MATA ATLÂNTICA
PARA USO VETERINÁRIO**

**Monografia apresentada ao Curso de Pós-
Graduação *Lato Sensu* como requisito para
obtenção do título de Especialista em
Gestão da Inovação em Fitomedicamentos**

Orientador: Prof. Valério Francisco Morelli, MSc.

Co-orientador (a): Prof. Denise de Melo Bobány, MSc.

Rio de Janeiro

2013

SILVANA GOMES DE ARAUJO

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Gestão de Inovação em Fitomedicamentos

Orientador: Valério Francisco Morelli, MSc.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Valério Francisco Morelli, MSc., FIOCRUZ

Orientador

Prof. Marcelo Neto Galvão, DSc., FIOCRUZ

Membro

Cristiane Silva Silveira, DSc., FIOCRUZ

Membro

Dedico a Deus, por iluminar meus caminhos em todos os momentos da minha vida;

A meus pais, pelo incentivo durante toda a minha vida estudantil e profissional;

Aos meus familiares, pelo apoio durante a realização do trabalho;

A meus animais, por ser a razão de todo o meu esforço para o meu crescimento profissional como Médica Veterinária.

Agradecimentos

A meus pais, Ademilde Soares Gomes de Araujo e Silvio Antonio Graça de Araujo, pelo exemplo de luta, amor, estímulo, compreensão durante a minha vida;

A minha irmã, Mayara Gomes de Araujo e minha sobrinha Melissa de Araujo Bastos, pela amizade, carinho e apoio;

Aos meus familiares, tanto os que estão próximos quanto os que estão distantes de mim, pelo carinho, amor, e apoio durante todos os momentos;

A minhas avós, Stella Maris de Alencastro Graça Araujo e Maria de Lurdes Soares dos Anjos, e ao meu tio, Sérgio José de Alencastro Graça Araujo, por terem participado diretamente durante toda a minha vida acadêmica;

A equipe do “pet shop @nimal.com”, o qual vem exercendo um excelente trabalho de desenvolvimento e crescimento no ramo veterinário, promovendo conforto e satisfação para os seus clientes, tendo como foco a promoção da saúde e o bem-estar animal.

A todos os meus amigos, inclusive, Carlos Alberto Ramalho, Jordana da Rosa, Diego Muniz, Eliana Gulão, Bianca Monteiro e Adônis Moreira, pela amizade e por acreditar na minha capacidade profissional na busca por novas formas de tratamento no ramo veterinário ainda pouco explorado;

A meu orientador, prof. Valério Francisco Morelli, pela dedicação, apoio, estímulo e por acreditar na concretização deste trabalho;

A minha co-orientadora, prof^a. Denise de Mello Bobány, pelo apoio e auxílio durante o trabalho;

Ao corpo docente do curso de Pós-Graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos;

A toda equipe do Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde (NGBS) pelo excelente trabalho desenvolvido durante o curso;

Aos alunos da turma Fito 2011, do curso de Pós-Graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos, pela prazerosa convivência durante este

período, além da troca de conhecimentos interdisciplinares, o que contribuiu a cada dia num melhor entendimento sobre o funcionamento da cadeia de fitoterápicos e o seu desenvolvimento, proporcionando a integração entre os diferentes saberes e os participantes desta rede;

A meus animais, pela alegria que me trazem todos os dias, pela mais fiel companhia e aprendizado diário;

Aos meus pacientes e seus proprietários, pela confiança, carinho e fonte de pesquisa para a descoberta de novos efeitos terapêuticos a partir do uso das plantas medicinais em seus tratamentos;

In memoriam aos parentes que faleceram;

In memoriam ao estudante de medicina veterinária, Gustavo Beckmann e ao médico veterinário, Patrick Reis, pelo conhecimento adquirido e por todos os anos felizes de convivência, os quais me estimulam a cada dia continuar trabalhando em prol da pesquisa e desenvolvimento do setor veterinário, respeitando e valorizando sempre os nossos pacientes.

In memoriam ao meu cão Spike, o qual é o símbolo do meu esforço, aprendizagem, luta, amor a medicina veterinária e razão para descoberta de novos tratamentos alternativos para as afecções, que os fármacos existentes ainda não são capazes de curar;

In memoriam aos meus animais e aos que convivi, os quais me trouxeram muitas alegrias e aprendizados;

In memoriam aos pacientes que faleceram;

A todos que participaram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho;

Meus sinceros agradecimentos.

"A mente que se abre a uma nova
ideia jamais voltará ao seu tamanho
original."

Albert Einstein

RESUMO

A necessidade de ampliar as opções terapêuticas, utilizando recursos da biodiversidade, para cura e prevenção de doenças de alta incidência tanto na medicina veterinária quanto humana, impulsionam o desenvolvimento do setor fitoterápico neste segmento de mercado, uma vez que a indústria farmacêutica veterinária está em constante crescimento mercadológico no país, sendo vista como uma oportunidade de investimento em pesquisa e desenvolvimento de uma nova linha de produtos naturais. Devido à constante preocupação com a geração de um maior arsenal terapêutico de menor efeito colateral, somado a importância estratégica de inovação no mercado farmacêutico, este trabalho foi realizado a partir de um levantamento bibliográfico descritivo de característica qualitativa apresentando os principais fatores relevantes aos incentivos e limitações para introdução de fitoterápicos no mercado veterinário a partir do bioma Mata Atlântica. Nesta abordagem discute um dos principais gargalos encontrados em relação à diferença quanto ao aspecto regulatório deste processo e a necessidade de articulação entre todos os agentes envolvidos para alavancar o setor industrial farmacêutico veterinário.

Palavras-chave: fitoterápico, medicamento de origem vegetal, Mata Atlântica, mercado veterinário.

ABSTRACT

The need to expand the therapeutic options using biodiversity resources, to cure and prevent diseases of high incidence in both veterinary and human medicine, drive the development of the phytotherapeutic industry in this market segment since the veterinary pharmaceutical industry is constantly market growth in the country and is seen as an opportunity for investment in research and development of a new line of natural products. Due to the constant concern with the generation of a greater therapeutic arsenal of lesser side effect, added the strategic importance of innovation in the pharmaceutical market, this study was conducted from a bibliographic descriptive qualitative characteristic presenting the main factors relevant to the incentives and limitations for introduction the phytotherapics in the veterinary market from the Atlantic Forest biome. This approach discusses one of the major bottlenecks found in relation to the difference in the regulatory aspect of this process and the necessity of coordination between all stakeholders to leverage the veterinary pharmaceutical industry.

Keywords: Phytotherapeutic, Medicinal Vegetable, Atlantic Forest, Veterinary market.

Lista de figuras

	Página
Figura 1: Cadeia farmacêutica: elos constituintes	22
Figura 2: População de Animais no país	33
Figura 3: Requisitos para obtenção do registro para produção de medicamentos para fitoterápicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).	73
Figura 4: Cadeia produtiva de plantas medicinais: caracterização geral	75
Figura 5: Desenvolvimento de um novo fármaco: dos primeiros passos de um laboratório à comercialização	77
Figura 6: Mata Atlântica e seus remanescentes	85
Figura 7: <i>Cecropia hololeuca</i> em sistema agroflorestal	89
Figura 8: <i>Cecropia glaziovii</i>	91
Figura 9: <i>Vernonia polyanthes</i>	93
Figura 10: <i>Passiflora alata</i>	95
Figura 11: Muda de <i>Passiflora alata</i>	95
Figura 12: <i>Schinus terebinthifolius</i>	97
Figura 13: <i>Eugenia uniflora</i>	100
Figura 14: Folha de <i>Eugenia uniflora</i>	100

Lista de gráficos

	Página
Gráfico 1: O Mercado Pet 2010	34

Lista de quadros

	Página
Quadro 1: Ranking em vendas das empresas de saúde animal, 1996, 2002, 2004-2007.	26
Quadro 2: Principais legislações que regulamentam o setor farmacêutico veterinário no Brasil	47
Quadro 3: Alguns exemplos de medicamentos desenvolvidos a partir de produtos naturais	57
Quadro 4: Categorias terapêuticas para fitoterápicos	67
Quadro 5: O processo de P&D e introdução de um novo medicamento no mercado	79
Quadro 6: Espécies vegetais mais registradas junto à ANVISA	81
Quadro 7: Número de patentes de acordo com cada espécie	123
Quadro 8: Efeito das plantas medicinais nas doenças de maior ocorrência	125

Lista de tabelas

	Página
Tabela 1: Faturamento do setor veterinário	36

Lista de abreviaturas e siglas

AIM - Autorização de introdução no mercado;

ALANAC - Associação dos laboratórios farmacêuticos nacionais;

ANFALPET - Associação Nacional de Fabricantes de Produtos para Animais de Estimação;

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

CEME - Central de Medicamentos;

CGEN - Conselho de Gestão do Patrimônio Genético;

CPV - Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários;

EMEA - European Medicines Agency;

ESCOPE - Cooperativa Científica Europeia para a Fitoterapia;

FAO - Food and Agriculture Organization;

FDA - Food and Drug Administration;

F&A – Fusão e Aquisição;

IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis;

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial;

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento;

MS – Ministério da Saúde;

NGBS – Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde;

OIE - Organização Mundial de Saúde Animal;

OMS - Organização Mundial de Saúde;

OTC – Over-the counter (medicamentos de venda livre);

PAF – Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos;

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento;

PLC - Projetos de Lei da Câmara;

PLS – Projeto de Lei do Senado;

PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares;

PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos;

PPPM - Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais;

PPS - Produtos para Promoção da Saúde;
RDC - Resolução de Diretoria Colegiada;
RE - Resoluções Específicas;
RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS;
SINDAN - Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal;
SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária;
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde;
SUS - Sistema Único de Saúde;
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais;
Unesp - Universidade Estadual Paulista;
UNICEF - Fundação das Nações Unidas para a Infância;
VICH - International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements
for Registration of Veterinary Medicinal Products;

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	18
1.1 JUSTIFICATIVA	20
1.2 OBJETIVOS	20
1.2.1 Objetivo geral	20
1.2.2 Objetivos específicos	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 PANORAMA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA VETERINÁRIA	22
2.1.1 Fusões e Aquisições entre as indústrias farmacêuticas veterinárias	24
2.1.2 Contexto mercadológico dos medicamentos veterinários	27
2.1.2.1 Medicamentos “ <u>over-the-counter</u> ” (OTC) veterinários	31
2.1.3 Aspectos econômico, demográfico e sócio-cultural do mercado de saúde animal	32
2.1.4 Medicina comparativa: humana x veterinária	38
2.1.4.1 A participação do Médico Veterinário na Saúde Pública	44
2.1.4.1.1 <i>A educação da Medicina Veterinária brasileira para a formação na Saúde pública</i>	45
2.1.5 Aspecto político-jurídico do mercado farmacêutico de uso veterinário	47
2.2 PLANTAS MEDICINAIS E SEU CONTEXTO MERCADOLÓGICO	55
2.2.1 Uso irracional das plantas medicinais	60
2.2.1.1 Uso da fitoterapia em um plano terapêutico	63
2.2.1.1.1 <i>Fitoterapia popular</i>	63
2.2.1.1.2 <i>Fitoterapia tradicional</i>	64
2.2.1.1.3 <i>Fitoterapia Científica Ocidental</i>	64

2.2.1.1.4 <i>Prescrição de fitoterápicos</i>	65
2.2.2 Visão político-jurídico do mercado fitoterápico	68
2.2.2.1 <i>Elaboração e registro de medicamentos fitoterápicos</i>	71
2.2.3 Bioprospecção do potencial fitoterápico do bioma Mata Atlântica	84
2.2.3.1 <i>Exemplos de plantas medicinais da Mata Atlântica com potencial uso terapêutico</i>	88
2.2.4 Plantas medicinais no mercado veterinário	100
3 METODOLOGIA	106
3.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	107
3.2 ANÁLISE DOS DADOS COLETADOS	108
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	109
4.1 INTRODUÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO MERCADO VETERINÁRIO A PARTIR DO BIOMA MATA ATÂNTICA	109
4.1.1 Incentivos e limitações	109
4.1.2 Principais produtos de acordo com as principais afecções	115
4.1.3 Espécies vegetais do bioma Mata Atlântica com potencial de participar da P&D de fitoterápicos no mercado veterinário	119
4.1.3.1 <i>Fatores relacionados ao processo de inovação no setor saúde animal</i>	127
5 CONCLUSÃO	134
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é o país que tem a segunda maior população de animais domésticos do mundo. Em 2011, esse contingente correspondia a 34,3 milhões de cães, 18,3 milhões de gatos e 51,08 milhões de outros animais domésticos (ANFALPET, 2011a). Este fato faz com que o Brasil se mantenha na posição econômica de segundo lugar mundial em mercado pet, perdendo apenas para os Estados Unidos. De acordo com a Associação Nacional de Fabricantes de Produtos para Animais de Estimação (ANFALPET) e o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN), o nosso país também tem estrutura e capacidade de produção para se tornar o segundo maior exportador de artigos deste segmento.

Para atender este mercado existem inúmeros produtos terapêuticos e cosméticos. Assim cresce o interesse pelas indústrias veterinárias em inovar na sua forma de produção investindo em tecnologia de uso sustentável, de forma que proporcione uma vida melhor, com comodidade e bem-estar para os animais e para o homem.

O interesse crescente estimula a busca pela diminuição dos efeitos colaterais causados pela alopatia, o que poderá contribuir para um aumento no consumo de fitoterápicos que atualmente representam cerca de 6,7% do mercado total de medicamentos (OZAKI; DUARTE; MORUMBI, 2006)

O Brasil detém a maior biodiversidade mundial, sendo uma fonte inesgotável de matéria-prima, e apenas 1% do mercado de fitoterápico no País é voltado para o setor veterinário (SILVA, 2011). Tal fato representa uma oportunidade para este setor de investir em um novo segmento de mercado ainda pouco explorado, o que fornece vantagens competitivas frente aos concorrentes, uma vez que a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um medicamento fitoterápico representa uma inovação radical, diferentemente do que ocorre de costume na indústria farmacêutica veterinária que se baseia em uma inovação incremental.

Porém, a P&D de fitoterápicos apresenta perspectivas e desafios ao longo de sua cadeia para se tornar uma potente arma de crescimento industrial veterinário. Mas, para que isso ocorra, primeiramente é imprescindível o entendimento de todos os fatores que envolvem estes entraves e que possa gerar a falta de estímulo e investimento neste segmento inovador.

Sendo assim, este trabalho se baseia em uma análise bibliográfica que tem como objetivo verificar a introdução de fitoterápicos no mercado veterinário, a partir da identificação dos principais desafios e incentivos para o desenvolvimento dos mesmos, assim como a seleção de seis espécies vegetais do bioma Mata Atlântica presentes na lista do RENISUS e da farmacopeia oficial que contemplem o projeto de Pesquisa & Desenvolvimento de fitoterápicos veterinários, além da identificação dos principais efeitos terapêuticos de acordo com as espécies vegetais selecionadas com base na epidemiologia das afecções de maior ocorrência tanto nos animais quanto nos humanos.

1.1 JUSTIFICATIVA

O mercado farmacêutico veterinário está em constante crescimento, na busca por novas moléculas para as mais diversas afecções que acometem os animais de estimação; no entanto, doenças como a hipertensão, obesidade, diabetes dentre outras são de grande rotina na clínica de pequenos animais, assim como são as principais que acometem os humanos. Sendo assim, plantas do bioma Mata Atlântica, como a *Cecropia hololeuca*, *Cecropia glaziovii*, *Vernonia polyanthes*, *Passiflora alata*, *Schinus terebinthifolius* e *Eugenia uniflora*, possuem efeitos terapêuticos relatados em literaturas científicas para essas afecções, tornando-as potentes fontes de pesquisa para se tornarem promissores fitoterápicos, uma vez que são poucos os alopáticos veterinários existentes para estes fins.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral:

Realização de um diagnóstico sobre perspectivas e desafios para introdução de medicamentos de origem vegetal no mercado veterinário.

1.2.2 Objetivos específicos:

Identificação dos principais incentivos e limitações para o desenvolvimentos de produtos fitoterápicos de uso veterinário a partir do bioma Mata Atlântica.

Seleção de seis espécies vegetais do bioma Mata Atlântica presentes na lista do RENISUS e na farmacopéia oficial que contemplem o projeto de Pesquisa & Desenvolvimento de fitoterápicos veterinários

Identificação dos principais efeitos terapêuticos de acordo com as espécies vegetais selecionadas com base na epidemiologia das afecções de maior ocorrência.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PANORAMA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA VETERINÁRIA

A cadeia produtiva farmacêutica veterinária é idêntica à humana, pois os dois setores compartilham muitos fármacos na sua terapêutica. Assim, várias empresas de produtos para a saúde animal são também empresas da indústria farmacêutica humana por diluir os elevados custos de P&D (pesquisa e desenvolvimento), aumentar a diversificação das atividades, e elevar os lucros com as vendas dos produtos veterinários para reinvestir parte na mesma unidade de negócio e parte na unidade de negócio de medicamentos humanos (CAPANEMA *et al.*, 2007; SILVA, 2009). A Pfizer e a Novartis, por exemplo, possuem uma divisão de saúde animal e uma divisão de saúde humana, a Bayer possui uma divisão de *Consumer Care* (medicamentos isentos de prescrição) e de saúde animal (SILVA, 2009).

As duas cadeias produtivas farmacêuticas, veterinária e humana, são representadas por quatro elos (figura 1), conforme o conjunto de atividades e as competências tecnológicas envolvidas em cada um deles (CAPANEMA *et al.*, 2007).

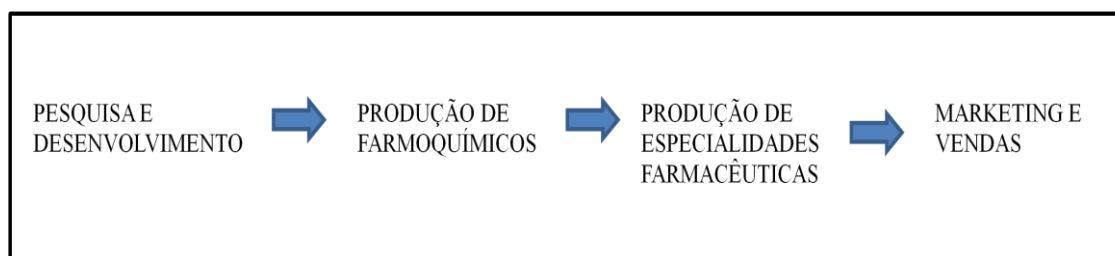


Figura 1. Cadeia farmacêutica: elos constituintes.

Fonte: Adaptado de Capanema *et al.* (2007).

A indústria veterinária é caracterizada por dois modelos de empresas: grandes empresas internacionais químico-farmacêuticas, com atuação global,

que convivem regionalmente com empresas nacionais de pequeno porte. As primeiras caracterizam-se por liderar o processo de inovação e as segundas por serem seguidoras (WAACK, 2000; CAPANEMA *et al.*, 2007; SILVA, 2009). Sendo assim, laboratórios farmacêuticos veterinários multinacionais desenvolvem pesquisas próprias para novas moléculas e com moléculas já existentes para humanos, que poderão ser utilizadas em animais. Já os laboratórios nacionais se dedicam a trabalhar com moléculas já existentes e de eficácia comprovada para uso em animais (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2006).

Um aspecto particular da indústria internacional é a existência de nichos abertos a empresas nacionais que atendem às necessidades locais, o que contribui para atender melhor e pessoalmente cada cliente, enfrentar menos concorrentes e atingir altas margens de lucro, uma vez que os clientes estão dispostos a pagar mais a uma empresa especializada em atender suas necessidades (SILVA, 2009).

Quanto aos mercados nacionais, sua estrutura individual varia de acordo com uma combinação de fatores que incluem o clima, a ocorrência de doenças típicas da região e a importância individual das diferentes espécies na agropecuária de cada país. Mais de 85% das vendas globais na indústria de saúde animal ocorrem em apenas 15 países, sendo os Estados Unidos líder de venda, concentrando uma margem de 36% do mercado mundial, seguido do Brasil, em segundo lugar no mercado *pet* (CAPANEMA *et al.*, 2007; SILVA, 2009).

Para alcançar esta liderança de vendas no mercado mundial iniciaram-se os processos de fusões e aquisições nas empresas de produtos veterinários, o que cada vez mais motiva o investimento em P&D, geração de novos produtos e competitividade mercadológica (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2006).

2.1.1 Fusões e Aquisições entre as indústrias farmacêuticas veterinárias

O processo de fusões e aquisições (F&A) tem sido muito intenso nos últimos anos. Ele tem implicações na consolidação de várias indústrias, com efeitos na relação de poder entre fornecedores e clientes (WAACK, 2000).

A década de 90 foi marcada por intenso crescimento no volume de fusões e aquisições tanto no mercado internacional quanto no Brasil, o que pode ser explicado em parte pela globalização. No Brasil, foram registradas mais de mil operações de fusões e aquisições no período entre 1990 e 1999, se consideradas todas as atividades (SOUSA; SOUSA, 2008).

Segundo Capanema *et al.* (2007), dentre as indústrias em que houve grande número de F&A, destaca-se a de produtos veterinários, que teve início nas décadas de 1980 e 1990, sendo motivadas pela necessidade de recursos e sinergias para P&D especialmente de produtos biotecnológicos (vacinas); reforço de portfólio de produtos; ampliação geográfica da área de atuação; reestruturação organizacional; transformação e consolidação como *global players* (empresa internacional); exploração de complementaridades de distribuição em mercados emergentes; exploração de competências específicas em distribuição, promoção e imagem em segmentos específicos; rapidez na entrada em novos mercados e transformação de empresas de nicho em corporações com portfólios mais abrangentes (WAACK, 2000; SILVA, 2009).

Outras motivações para as fusões e aquisições são as pressões econômicas e de regulamentação como a redução da quantidade de fármacos (especialmente antibióticos e hormônios) nos produtos de proteína animal e pressões ambientais relacionadas a resíduos da produção (especialmente suínos e aves) além de questões sobre biossegurança envolvendo produtos de engenharia genética (SILVA, 2009).

Os elementos acima citados são importantes para a definição de estratégias para a indústria, pois a mesma é afetada pelas regras que regem

os sistemas agroindustriais, aos quais se destinam os produtos, e com isso, as pressões econômicas levam à concentração das indústrias (WAACK, 2000).

Apesar da concentração industrial, o mercado veterinário é muito segmentado. Os produtos, agrupados por categoria farmacêutica (biológicos, fármacos e suplementos nutricionais), são destinados a diferentes segmentos animais (bovinos de carne, leite, suínos, aves, eqüinos, cães, gatos e outras espécies). Nestes segmentos, os produtos são destinados a diferentes tipos de clientes, divididos segundo o grau de tecnificação da produção. A distribuição por espécie é bastante equilibrada, diferente da distribuição por categoria de produtos, onde há uma forte concentração dos aditivos nos alimentos, seguido dos antiparasitários e anti-infecciosos (WAACK, 2000).

No entanto, os segmentos de mercado com maiores expectativas de crescimento são o dos animais de companhia, segundo o critério de espécies, e o das categorias de produtos antiparasitários e biológicos. Este fato se deve a um consenso na indústria que cães e gatos passam a serem membros adicionais das famílias. Com isso, a preocupação com a extensão e qualidade de vida desses animais passa a ser oportuna para a indústria veterinária (WAACK, 2000; NATÉRCIA, 2006).

Devido a um intenso movimento de fusões e aquisições no setor farmacêutico veterinário, permitiram grandes mudanças no posicionamento das empresas no mercado conforme se verifica no quadro 1. Em 1996 a Schering-Plough Animal Health gerava uma receita de apenas 196 milhões de dólares, menos da metade necessária para se posicionar entre as dez empresas líderes do mercado. A Intervet também estava fora dessa lista das empresas líderes em venda, porém, atualmente essas empresas subiram no ranking em razão das aquisições ocorridas desde então (ANIMAL PHARM REPORTS, 2007 b).

Rank	1996	2002	2004	2005	2006	2007
1	Pfizer	Merial	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Schering-Plough & Intervet (combinadas)
2	Bayer	Pfizer	Merial	Merial	Merial	Pfizer
3	Merk Ag vet	Intervet	Intervet	Intervet	Intervet	Merial
4	Novartis	Bayer	DSM	Bayer	Bayer	Bayer
5	Rhône Mérieux	Elanco	Bayer	Fort Dodge	Novartis	Novartis
6	Elanco	Schering-Plough	BASF	Elanco	Fort Dodge	Fort Dodge
7	Hoechst Roussel vet	Fort Dodge	Fort Dodge	Schering - Plough	Schering-Plough	Elanco
8	Fort Dodge	Novartis	Elanco	Novartis	Elanco	IDEXX
9	Mallinckrodt	Pharmacia	Schering-Plough	IDEXX	Virbac	Dechra
10	Pharmacia & Upjohn	Virbac	Novartis	Virbac	Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim Vetmedica

Quadro 1. Ranking em vendas das empresas de saúde animal, 1996, 2002, 2004-2007.

Fonte: Adaptado de Silva (2009).

Como foi visto no quadro (1), a Pfizer ocupou primeiro lugar no ranking por vários anos consecutivos, sendo uma aquisição de sucesso. Porém, em 2007, a mesma empresa encontrava-se em segundo lugar no ranking mundial, e em primeiro lugar no mercado nacional. Esta liderança se deve ao investimento em inovação, principalmente para o segmento de pets, proporcionando novas soluções terapêuticas, maior eficácia, maior praticidade para o dono dos animais e contribuindo para aumentar o bem-estar e proporcionar uma vida saudável aos pets (SILVA, 2009).

Em relação ao segmento de animais de produção, a empresa Merial se destaca como líder na produção de vacinas contra febre aftosa, sendo livre de proteínas estruturais, o que não ocasiona resultados falsos positivos, fator de inovação importante que destaca esta empresa das demais, tendo grande potencial competitivo no mercado. Somado a isso, o mercado de produção de vacinas contra esta doença está em constante crescimento, devido ao interesse dos pecuaristas em atender as exigências de sanidade animal, o que

atrai diversas empresas estrangeiras em comercializar e importar este tipo de vacina (WAACK, 2000; SILVA, 2009).

Um estudo realizado por Waack (2000) entre os anos de 1990 e 1998, sobre o desenvolvimento das empresas após o processo de F&A, demonstrou que é duvidosa a eficácia do processo de F&A na indústria veterinária, uma vez que as empresas que passaram por este intenso processo não tiveram desempenhos superiores às que apresentaram menor envolvimento. Sendo assim, o mesmo autor considera que apesar da intensidade da fusão e aquisição de empresas, ainda não há evidências quanto ao retorno dos investimentos realizados, considerando que o processo de F&A da indústria veterinária é dirigido por suas fraquezas, orientado especialmente para suprir novos produtos. A questão central é que o processo de P&D se tornou tão custoso que apenas empresas muito grande e com atuação global podem sustentá-lo. Com isso, a questão da escala de P&D pode não ser fator crítico para a área farmacêutica humana, porém ter relevância para a área da veterinária.

Somado a isso, deve-se levar em consideração que a operação de F&A ocorre por várias razões, como econômicas, estratégicas, financeiras e fiscais, mas independente da razão envolvida, é um processo irreversível que ocorre não só entre empresas de segmentos diferentes, assim como entre empresas de países e continentes diferentes, o que deve ser levado em consideração à integração da cultura das organizações envolvidas para o sucesso das operações, pois este é um fator que pode gerar disputa de gerências e declínio das operações de F&A (SOUSA; SOUSA, 2008).

2.1.2 Contexto mercadológico dos medicamentos veterinários

De acordo com a legislação, o artigo 25 do Decreto 5.053 de 22 de abril de 2004 (BRASIL, ATOS DO PODER EXECUTIVO N. 77, 2004), produtos de uso veterinário são definidos como toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada destinada a prevenir, diagnosticar,

curar ou tratar doenças dos animais, independentemente da forma de administração, incluindo os antissépticos, os desinfetantes de uso ambiental, em equipamentos e em instalações de animais, os pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, higienizem, embelezem, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas e os produtos destinados à higiene e ao embelezamento dos animais.

Além disso, segundo Capanema *et al.* (2007), a legislação brasileira classifica os medicamentos de uso veterinário como:

- Medicamento de referência: produto inovador, registrado no órgão federal competente e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente por ocasião do registro;
- Medicamento similar: é o medicamento que tem o fármaco, a concentração, a forma farmacêutica, a via de administração, a posologia e a indicação terapêutica iguais aos do medicamento de referência (ou de marca), mas não tem sua bioequivalência com o medicamento de referência comprovada.

Já o medicamento genérico é o produto em que foi comprovada a sua bioequivalência com um produto de referência e, por isso, é com este intercambiável. Para que a sua produção e, conseqüentemente, o seu registro sejam autorizados, é necessária a expiração da proteção patentária ou a sua renúncia, pelo dono da patente ou, ainda, de outros direitos de exclusividade que porventura incidam sobre o medicamento de referência. O medicamento genérico ainda precisa ter comprovada sua eficácia, segurança e qualidade (CAPANEMA *et al.*, 2007).

Sendo assim, os produtos farmacêuticos veterinários, podem ser agrupados por classe farmacêutica (biológicos, fármacos e suplementos nutricionais) e direcionados a diferentes segmentos de animais, divididos em grandes animais e pequenos animais (*pet*). Os grandes animais abrangem as espécies equídeas, ruminantes, aves de produção e suínos. Já o segmento *pet* abrange as espécies dos caninos, felinos, aves ornamentais, roedores e alguns

répteis, estes últimos são considerados animais exóticos (CAPANEMA *et al.*, 2007; SILVA, 2009).

De acordo com o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal (SINDAN) o mercado de medicamentos veterinários está dividido em:

- **Biológicos:** denominação de produtos terapêuticos obtidos com base em organismos vivos ou derivados destes, como soros, vacinas, antitoxinas e antígenos;
- **Antimicrobianos:** substâncias que inibem o crescimento de microrganismos ou o destroem. Quando esses agentes são originalmente produzidos por espécies de microrganismos, são denominados antibióticos. Quando são produzidos de forma sintética, denominam-se quimioterápicos;
- **Ectoparasiticidas:** substâncias utilizadas para o tratamento de ectoparasitoses (parasitas externos) causados por moscas, ácaros, pulgas e carrapatos;
- **Endectocidas:** substâncias que atacam os principais ectoparasitos e endoparasitos que atacam os animais. Com o aparecimento de focos de resistência, os endectocidas são a primeira opção no controle das endo/ectoparasitoses;
- **Endoparasiticidas:** substâncias farmacêuticas utilizadas no controle de parasitas internos, tais como vermes;
- **Terapêuticos:** substâncias químicas utilizadas para a prevenção e o tratamento de doenças, tratamentos endócrinos, sintomas inflamatórios, entre outros. Nesse grupo estão incluídos antiinflamatórios, analgésicos e hormônios (natural e sintético);
- **Tônicos/fortificantes:** produtos utilizados para restabelecer e reestruturar o estado geral do animal.
- **Desinfetantes:** indicado para higienização de instalações e equipamentos de criação dos animais em geral. Nessa classe terapêutica encontram-se também os antissépticos utilizados para a desinfecção de ferimentos nos animais;

- Dermatológicos: substâncias indicadas para a prevenção e tratamentos de doenças de pele;
- Outros: nessa categoria encontram-se vários tipos de produtos, como suplementos nutricionais e embelezadores.

A maioria dos fármacos veterinários foram inicialmente desenvolvidos para potencial uso em humanos. Após o início da década de 90, as empresas de medicamentos para pet que já tinham um portfólio de medicamentos de uso humano consagrado no mercado, viram a oportunidade de utilizar o mesmo fármaco para introduzi-los no mercado pet, o que impulsionou o intenso crescimento neste período (OLIVEIRA;OLIVEIRA, 2006; SILVA, 2009).

Apesar disso, o custo e o tempo de se desenvolver e registrar uma versão para uso veterinário de um fármaco estabelecido na terapêutica humana é muito menor do que os custos associados com compostos desenvolvidos a partir do zero. Além disso, a margem de lucro é substancial quando é o primeiro produto de uma classe terapêutica a ser lançado no mercado (SILVA, 2009).

No entanto, o desenvolvimento de medicamentos veterinários deve lidar com desafios além da variedade dentro da espécie com experimentado em estudo em humanos. Os principais desafios são (SILVA, 2009):

- Enorme diversidade em espécies, tamanho, comportamento, necessidades metabólicas, e expectativa de vida entre espécies animais;
- Diferenças nos perfis farmacocinéticos e de toxicidade entre espécies e raças;
- Amplo espectro de agentes patogênicos que produzem diferentes manifestações de doenças sobre diferentes condições e variações sazonais;
- Diferentes práticas de criação animal, que inclui uma variedade de cenários nos quais os animais são mantidos, estendendo-se desde animais de companhia em casa até amplos rebanhos;
- Incapacidade de comunicação direta com o paciente animal e de educá-lo;

- Restrições financeiras, associadas ao valor do animal a ser tratado. Por exemplo, o custo é um fator de maior impacto na decisão de compra para o segmento de rebanhos do que para o segmento *pet*. O custo também é um fator crítico no mercado de vacinas, principalmente para rebanhos;
- Nível de conveniência de uso, aplicação;
- Restrições anatômicas e fisiológicas peculiares a espécies individuais de animais;
- Interesse de saúde pública;
- Permanência de resíduos de medicamentos nos derivados da pecuária (carne, leite, ovos).

Apesar dos inúmeros desafios que o mercado de medicamentos veterinário apresenta, o mesmo continua em ascensão, fazendo parte do grupo de empresas que tem maior crescimento econômico do mundo (NATÉRCIA, 2006).

2.1.2.1 Medicamentos “over-the-counter” (OTC) veterinários

Os medicamentos (OTC), também chamados de medicamentos de venda livre, são isentos da necessidade de prescrição médica para serem adquiridos. Os produtos OTC consistem em: ectoparasiticidas, endoparasiticidas, shampoos e produtos de higiene medicamentosos ou não, podem conter um fármaco como antissépticos, antifúngicos, bactericidas, suplementos vitamínicos, minerais, homeopáticos e fitoterápicos (SILVA, 2009).

A classificação em OTC ou não, é de acordo com a legislação de cada país, como, por exemplo, nos Estados Unidos alguns medicamentos contendo antibióticos na sua composição utilizados em grandes animais, são considerados OTC pela FDA (Food and Drug Administration). Porém, na maioria dos outros países é preciso prescrição para adquiri-los (ANIMAL PHARM REPORT, 2007 c).

Há um grande número de pessoas que procuram medicamentos OTC veterinários, em pet shops e supermercados, devido à facilidade de aquisição, por não precisar de prescrição para adquiri-los, com isso, muitos desses produtos são utilizados como preventivos, no caso dos ectoparasiticidas, além disso, estimula a automedicação e seus efeitos adversos, levando a um sério problema não só para saúde animal, como para a saúde pública, visto que a composição de muitos produtos veterinários é igual ao produto farmacêutico humano (SILVA, 2009).

2.1.3 Aspectos econômico, demográfico e sócio-cultural do mercado de saúde animal

O mercado de produtos e serviços para animais de estimação vem ganhando grande destaque mundial e caracteriza-se como um novo e lucrativo segmento da economia (AFONSO *et al.*, 2008). Dentro deste contexto, em 2011, o Brasil se tornou o segundo maior do mundo em população de cães e gatos, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, correspondendo a 34,3 milhões de cães e 18,3 milhões de gatos, sendo que 60% dos lares brasileiros possuem um animal doméstico. Neste mesmo ano, de acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação, 33% do mercado pet foi representado pela compra e venda de animais. Porém, o nosso país está em quarto lugar mundial em total de população de animais domésticos, correspondendo a 98 milhões de animais (figura 2), responsáveis por movimentar R\$11,6 bilhões no ano de 2011, sendo o mesmo montante faturado por todo comércio de eletrônico do país; correspondendo a um crescimento de 12% em relação aos anos anteriores, obtendo o segundo lugar mundial em mercado pet (NATÉRCIA, 2006; AFONSO *et al.*, 2008; ANFALPET, 2009; DALE, 2012; PEQUENAS EMPRESAS & GRANDES NEGÓCIOS, 2012) .



Figura 2. População de Animais no país
 Fonte: ANFALPET, 2011a.

O crescimento mundial acelerado do mercado pet movimenta cerca de US\$73 bilhões por ano, dentro deste setor, 66% deste crescimento correspondem à alimentação, 20% a serviços (ex.: banho e tosa), 8% equipamentos e acessórios (produtos para higiene, embelezamento, etc.) e apenas 6% a medicamentos veterinários, que devido ao seu alto custo para o consumidor, estimula o mesmo a buscar fármacos com a mesma base de uso humano, como pode ser visto no gráfico 2 (ANFALPET, 2011b).

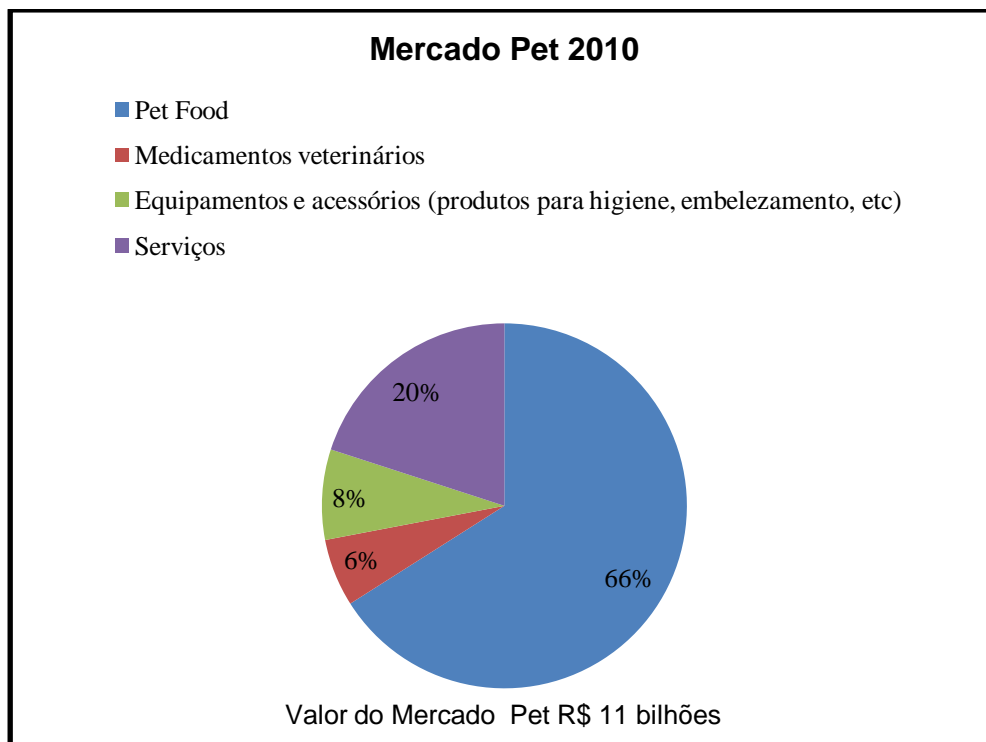


Gráfico 1. O Mercado Pet 2010
Fonte: Adaptado de ANFALPET (2011b)

Diante deste perfil mercadológico, podem ser classificadas as principais tendências do setor pet (ANFALPET, 2011b):

- Quente – Pet shoppings: o consumidor está à procura de estabelecimentos amplos e completos, que reúnam venda de produtos e serviços relacionados à saúde e higiene;
- Esquentando – classe A: rações super premium produzidas com matéria-prima saudável, produtos sofisticados para a higiene animal e outros acessórios de luxo são uma grande aposta;
- Morno – Remédios e cia: no Brasil, a venda de produtos veterinários não passa de 6% de todo o volume de negócios do setor – o segmento tende a crescer a longo prazo;
- Frio – Foco nos cães: pet shops só para cachorros devem desaparecer. Esse mercado está estagnado, enquanto cresce a procura por gatos, aves e peixes.

Apesar da tendência do mercado estar associada ao investimento no setor relacionado à saúde e higiene, e apenas um pequeno percentual estar ligado ao setor de medicamentos, no ano de 2006, o mercado global de produtos de saúde animal faturou 18,6 bilhões de dólares, quase 7% a mais do que no ano de 2005. Dentre os produtos desse mercado, os produtos farmacêuticos veterinários geraram mais de 11,8 bilhões de dólares em 2005 (SILVA, 2009).

Somado a isso, a América do Norte e a União Europeia são responsáveis pela grande parte da venda global desses produtos veterinários. Sendo que no primeiro caso destacam-se os Estados Unidos com 1/3 das vendas globais, em seguida Canadá e México que estão entre os vinte maiores mercados do mundo. Já, na União Europeia, a França é o país líder de mercado desta região (NATÉRCIA, 2006; SILVA, 2009).

Em relação ao mercado na América do Sul, contam com 10% das vendas globais correspondendo a 1,8 bilhões de dólares, o que faz do Brasil um dos cinco maiores mercados veterinários do mundo, dominando esta região, sendo responsável por 57% das vendas. Este fato se deve ao aumento da demanda interna pela criação de gado e um boom na exportação de carne no país, como pode ser verificado que 55,6% da produção de grandes empresas existentes (Merial, Bayer, Intervet, Pfizer e Vallée) são destinados para o segmento bovino, seguido pelas aves (21,7%) e os *pets* (9,3%) (NATÉRCIA, 2006; SILVA, 2009).

Dentre as empresas de maior crescimento no ramo veterinário, a Pfizer é a empresa que mais investe em P&D sendo sinônimo de inovação radical, no que diz respeito à produção de novos medicamentos, e na busca de soluções para necessidades e problemas ainda não resolvidos, como nas áreas de doenças infecciosas, obesidade, câncer, controle de parasitas, doenças cardiovasculares e problemas bucais. Estas pesquisas representam um gasto de US\$ 7,4 bilhões em todo o mundo, correspondendo ao maior investimento do setor (NATÉRCIA, 2006).

Apesar desta expansão, a Pfizer ainda não possui um centro de pesquisa no Brasil, como têm, por exemplo, no Japão e na França; assim,

todos os estudos são feitos no exterior. Entretanto, a filial brasileira mantém parcerias com entidades e universidades, que fazem estudos locais de medicamentos já desenvolvidos ou presentes no mercado. A divisão de saúde animal da Pfizer no Brasil, mantém parcerias com a Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Campus de Botucatu e Embrapa Gado de Corte (NATÉRCIA, 2006).

No Brasil, o mercado de saúde animal está em constante crescimento. De acordo com pesquisas do SINDAN e da empresa sinapse, o faturamento do mercado está em expansão chegando a movimentar cerca de R\$ 2.824.683.689,00 em 2009. Conforme pode ser verificado na tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Faturamento do setor veterinário.

Ano	R\$	US\$
2009	2.824.683.689,00	1.413.720.221,00
2008	2.679.526.333,00	1.460.550.710,00
2007	2.409.368.417,00	1.236.905.599,00
2006	2.261.097.181,00	1.038.963.921,00
2005	2.166.843.322,00	889.800.970,00
2004	2.019.740.384,00	690.273.542,00

Fonte: Adaptado de Sinapse (2011)

Segundo Capanema *et al.* (2007) a expansão do mercado de saúde animal é crescente e essa expansão pode ser atribuída a quatro fatores:

1. O crescimento da população de animais de companhia;
2. A continuidade da ameaça de doenças em animais;
3. O aumento do interesse público sobre a segurança alimentar e conseqüente aumento do rigor do arcabouço regulatório;
4. O banimento do uso de antimicrobianos como promotores de crescimento animal na Comunidade Europeia que gera perdas expressivas imediatas de faturamento, além de comprometer e reduzir o ciclo de vida de outros produtos. Em médio prazo, isto reforça a necessidade de portfólios

alternativos de produtos para animais produtores de alimentos.

Além dos fatores citados acima, especialistas atribui essa tendência de crescimento ao aumento da renda disponível por parte dos consumidores, a mudança no estilo de vida das pessoas, ou seja, maior número de pessoas morando sozinhas e adquirindo animais de companhia, percepção dos animais pets como “membros da família” e o desenvolvimento de seguros e planos de saúde para animais de companhia (CAPANEMA *et al.*, 2007)

Sendo assim, a antropomorfização dos pets, ou seja, a “humanização” dos mesmos se tornou um dos maiores incentivos para o crescimento de *pet food* (alimento para animais de estimação) e *pet care* (produtos e serviços de estética animal, limpeza e higiene), fator responsável pelo crescente desenvolvimento de produtos farmacêuticos veterinários (CAPANEMA *et al.*, 2007; SILVA, 2009).

De acordo com a ALANAC (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais) se faz a seguinte abordagem: “você daria remédio veterinário para o seu filho? Não? Então por que você continua dando remédio de uso humano para o seu bichinho de estimação?”. Além disso, é frequente na rotina clínica veterinária casos de intoxicações medicamentosas, seja pela “automedicação animal” ou por conta dos proprietários não saberem que alguns fármacos utilizados em humanos, são extremamente prejudiciais para os animais, como o diclofenaco e o ácido acetilsalicílico em gatos, os quais podem levar a óbito os *pets*. Estes são exemplos de argumentos que cada vez mais estimulam a busca por P&D no setor farmacêutico veterinário (SILVA, 2009).

Os *pets* atualmente ocupam um lugar importante na sociedade, pois além de servirem de companhia, são utilizados em terapias de reabilitação, de restabelecimento de saúde física, emocional e cognitiva, do fortalecimento imunológico com resultados positivos tanto em adultos, crianças e idosos. Até mesmo na ressocialização de presidiários. Por isso cada vez mais as pessoas investem na saúde de animais de companhia, buscando por terapias de menor

efeito colateral e que proporcione maior e melhor qualidade de vida para seus *pets* (SILVA, 2009).

2.1.4 Medicina comparativa: humana x veterinária

Cada vez mais doenças geriátricas degenerativas humanas estão sendo diagnosticadas nos animais de companhia. Doenças como obesidade, diabetes, hipertensão, dermatite atópica, câncer, sem contar as infectocontagiosas são de grande incidência entre os seres humanos e os animais, o que permite um desenvolvimento paralelo de medicamentos para seu tratamento. Esta sinergia entre a medicina humana e a medicina veterinária, vem sendo defendida desde o final do século IXX através do conceito de “one medicine” e do desenvolvimento da medicina comparativa que na última década destacou-se pelo crescimento da medicina veterinária baseada em evidência e pelo conhecimento adquirido da genômica comparativa (SILVA, 2009).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade tem alcançado proporções epidêmicas globais, com mais de um bilhão de adultos com excesso de peso e, com pelo menos, 300 milhões destes clinicamente obesos. A obesidade mórbida ou severa é acompanhada por uma série de complicações, dentre elas, afecções cardiorespiratórias, ortopédicas, dermatológicas, distúrbios endócrinos, digestivos, além de psicossociais. Estes fatores se tornaram um grande problema para a saúde pública, uma vez que estes casos estão sobrecarregando o sistema público de saúde no tratamento do excesso de peso e suas doenças interligadas (NETTO-OLIVEIRA *et al.*, 2010; MARCELINO; PATRÍCIO, 2011).

Somado a isso, a obesidade é uma doença multifatorial, relacionada com diversos aspectos, desde aqueles de ordem genética até os de ordem socioambiental, podendo-se destacar que 95% ou mais dos casos estão intimamente ligados ao estilo de vida (MARCELINO; PATRÍCIO, 2011). Seguindo esta linha de pensamento, e devido cada vez mais às pessoas

conviverem em suas residências com animais de companhia, estes por consequência acabam sofrendo maior influência do estilo de vida da sociedade.

Da mesma forma que aumenta a incidência da obesidade entre os seres humanos, entre os animais também tende a aumentar. Estudos conduzidos em diferentes países apontam que a incidência da obesidade entre a população dos animais domésticos está entre 22% e 40% (BRUNETTO *et al.*, 2011). Este percentual se deve além de fatores genéticos, predisposição racial, sexo e idade, ao aumento do fornecimento de carboidratos e gorduras sob a forma de petiscos e sobras de mesa, além de castração, sedentarismo e resistência insulínica, sendo extremamente prejudicial à saúde dos *pets*, os quais acabam sofrendo com as doenças ligadas ao excesso de peso, como, por exemplo, a diabetes (VEIGA, 2005; BRUNETTO *et al.*, 2011).

A diabetes e a hipertensão fazem parte de uma classe de doenças crônicas não transmissíveis, representando uma das principais causas de óbito em todo o país (MALFATTI; ASSUNÇÃO, 2011). No Brasil, a hipertensão é responsável por cerca de 30% da mortalidade geral e 1,2 milhões de hospitalizações, com um custo aproximado de 650 milhões de dólares/ano. Além disso, esta doença afeta mais de 36 milhões de brasileiros adultos, sendo o maior fator de risco para lesões cardíacas e cerebrovasculares e a terceira causa de invalidez (CIPULLO *et al.*, 2010).

O agravamento deste quadro epidemiológico relaciona-se com a crescente longevidade da população de países emergentes, associada a maus hábitos de vida, como o sedentarismo, tabagismo e a alimentação inadequada, somando-se ao despreparo e à falta de recursos para deter a carga de doenças que tende a progredir de forma exponencial nas próximas décadas (MALFATTI; ASSUNÇÃO, 2011).

Entre os animais de companhia este quadro não é muito diferente, pois estas doenças são de grande ocorrência na clínica de pequenos animais, uma vez que com o advento da tecnologia em novas formas de diagnósticos e tratamentos, além de alimentos de acordo com a necessidade energética de cada animal, proporcionaram um aumento da expectativa de vida dos mesmos.

Sendo assim, um dos principais fatores relacionados a estas doenças crônicas está diretamente ligado a seus hábitos alimentares, quando este é feito de forma inadequada, além disso, há predisposição racial, sendo mais encontrada na raça Poodle, com idade a partir de 7 anos e em felinos obesos (POPPL; GONZÁLEZ, 2005; VEIGA, 2005).

Em relação à hipertensão, nos animais cerca de 80% dos casos é secundária a outras doenças (nefropatias, cardiopatias, hiperadrenocorticismos, hipertireoidismo, feocromocitoma, anemia crônica em felinos, dieta com alto teor de sal, Diabetes Mellitus, hepatopatia e obesidade) (SOARES; NEUWALD; GERARDI, 2011), diferente do ser humano que normalmente é primária, além disso, o principal órgão acometido é o coração e em segundo lugar os rins, já nos animais, o mais sensível é o globo ocular, sendo assim, a hipertensão leva a lesão na retina e conseqüentemente à cegueira, este é um dos principais sinais que leva o proprietário a uma consulta do seu animal, uma vez que diferente dos seres humanos, a hipertensão nos animais não tem sinais aparentes, sendo muitas vezes subdiagnosticada (BOLFER, 2011).

Outra doença de grande ocorrência na clínica de pequenos animais são as afecções dermatológicas, correspondendo a 90% da rotina clínica, dentre elas, a atopia, atualmente, é a doença que se destaca nos grandes centros urbanos. A dermatite atópica acomete indivíduos geneticamente predispostos, trata-se de uma dermatose inflamatória crônica recidivante, em que o principal sinal clínico é o prurido intenso, sua etiologia é multifatorial (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Em seres humanos pode-se iniciar em qualquer idade, especialmente em bebês e durante a infância, cerca de 85% dos casos, os sinais se apresentam até os 5 anos de vida, embora alguns relatos indiquem maior incidência em mulheres em idade adulta e meninos durante a infância, dados similares aos indicadores epidemiológicos em psicoterapia (CASTOLDI *et al.*, 2010).

Já na veterinária, este quadro é visto de forma similar, uma vez que a incidência da atopia é cerca de 70% nos cães entre 1 e 3 anos de idade, sendo raro que os sinais da atopia se manifeste antes dos 6 meses e após os 7 anos

de idade, acomete mais as fêmeas do que os machos e possui predileções raciais por cães Terrier (GROSS *et al.*, 2009).

Devido esta doença muitas vezes ter como causa o estresse, síndrome da separação e distúrbios cognitivos, muitas empresas lançam no mercado medicamentos ansiolíticos, benzodiazepínicos, fármacos seletivos como azapironas, primariamente de ação anti-serotoninérgicas, além de antidepressivos, lítio e fármacos anticonvulsivantes. Seguindo esta tendência a empresa Eli Lilly & Co. lançou o Reconcile (hidrocloridrato de fluoxetina) para cães que sofrem de ansiedade de separação, se tornando cada vez mais comum a prescrição de tais medicamentos na rotina clínica (SILVA, 2009).

As pesquisas de medicamentos para animais também contribuem para a descoberta de medicamentos para humanos, tendo como exemplo o desenvolvimento da vacina para tratar melanomas em cães que será comercializada pela Merial. Essas pesquisas poderão auxiliar no desenvolvimento de vacinas contra o câncer em humanos (SILVA, 2009).

A oncologia é considerada uma área de grande importância tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária. A prova disso é que as neoplasias são responsáveis anualmente por 7 milhões de óbitos em humanos e estima-se que em 2020, cerca de 10 milhões de pessoas no mundo tenham neoplasia. Já em relação aos animais de companhia, o câncer é considerado a segunda causa mortis, devido à alta prevalência desta doença entre os animais. Cerca de 45% dos cães apresentam algum tumor na fase idosa, e morrem devido às suas complicações (SANTOS *et al.*, 2008; ROSSETTO *et al.*, 2009; BRAGA; DUTRA; OLIVEIRA, 2011).

A cada ano cresce o número de pessoas e animais acometidos por algum tipo de tumor. O estilo de vida da sociedade moderna contribui para aumentar a exposição da população a alguns fatores ambientais, nutricionais, químicos e hormonais potencialmente carcinogênicos. A interferência do homem no modo de vida dos animais, como mudança dos seus hábitos alimentares e no seu ambiente, são uns dos fatores principais para o aumento da incidência de tumores, pois criam situações pré-malignas e junto a outros fatores facilitam o surgimento das neoplasias. Talvez essa seja uma das

explicações pela qual a frequência de alguns tumores se equivale no homem e nos animais (RAMOS, 2004; SANTOS *et al.*, 2008; ROSSETTO *et al.*, 2009; BRAGA; DUTRA; OLIVEIRA, 2011; PRIEBE *et al.*, 2011).

Apesar da alta incidência de neoplasias em seres humanos e nos animais, esta afecção ainda fica em segundo lugar quando comparada as doenças infectocontagiosas, as quais são responsáveis pelo alto índice de óbitos no Brasil. Essas doenças são denominadas como doenças tropicais negligenciadas que afetam predominantemente as populações mais pobres e vulneráveis e contribui para a perpetuação dos ciclos de pobreza, desigualdade e exclusão social (BENTUBO *et al.*, 2007; SILVA, 2009; TRAPP *et al.*, 2010; WERNECK; HASSELMANN; GOUVÊA, 2011).

Essas doenças são assim denominadas porque os investimentos em pesquisas geralmente não revertem em desenvolvimento e ampliação de acesso a novos medicamentos, testes diagnósticos, vacinas e outras tecnologias para sua prevenção e controle. O problema é grave em relação à disponibilidade de medicamentos, já que as atividades de pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas são principalmente orientadas pelo lucro, e o retorno financeiro exigido dificilmente seria alcançado no caso de doenças que atingem populações marginalizadas, de baixa renda e pouca influência política, localizadas majoritariamente, nos países em desenvolvimento. Um aspecto adicional que contribui para a manutenção dessa situação diz respeito à baixa prioridade recebida por essas doenças nos âmbitos das políticas e dos serviços de saúde (WERNECK; HASSELMANN; GOUVÊA, 2011).

Dentre as doenças negligenciadas de maior interesse no cenário brasileiro, a Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente prioriza a esquistossomose, a dengue, a doença de Chagas, a leishmaniose, a hanseníase, a filariose linfática, a oncocercose, as helmintíases transmitidas pelo solo, o tracoma e a raiva. Além dessas, é de grande importância epidemiológica no Brasil, a amebíase, giardíase, teníase, cisticercose, febre amarela, cólera, sífilis, paracoccidiodomicose, leptospirose, toxoplasmose,

esporotricose, miíase e escabiose (WERNECK; HASSELMANN; GOUVÊA, 2011).

Porém, dentre a listagem acima, as zoonoses de grande relevância são: leishmaniose, leptospirose e toxoplasmose, em ambos os casos tem os cães como hospedeiros intermediários, reservatórios e animais sentinelas. No entanto, do ponto de vista epidemiológico, a doença canina é considerada mais importante que a doença humana, pois além de ser prevalente, abrange grande contingente de animais assintomáticos, o que dificulta seu diagnóstico, contudo, este fator é de grande importância para a saúde pública devido ao alto risco de infecção do homem (COIRO *et al.*, 2011).

Segundo a OMS, a leishmaniose visceral está presente em 88 países, sendo que o Brasil registrou recentemente um crescimento exponencial no número de casos humanos e caninos, sendo Minas Gerais um dos estados com os maiores índices de ocorrência. A cidade de Belo Horizonte – M.G. apresenta elevada incidência da enfermidade canina, sendo considerada uma epizootia. Apenas no ano de 2010, foram registrados 15.416 cães sorologicamente positivos e 134 casos humanos com 21 óbitos (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A partir do panorama apresentado acima, as doenças infecciosas destacaram-se como a principal causa de morte, tratando-se de um fator de risco bem caracterizado, que reduz a expectativa de vida dos cães no Brasil. A idade mediana de vida foi de 12 meses para cães que morreram por agentes infecciosos. Muitas dessas doenças podem ser controladas por programas simples de imunoprofilaxia, que deveria ser iniciado nas primeiras semanas de vida. Entretanto, devido à falta de conhecimento, das dificuldades econômicas da população e da negligência dos proprietários, que acabam investindo mais nos serviços de estética do que na saúde animal, tais enfermidades acabam ainda por se constituir num fator determinante de mortalidade (BENTUBO *et al.*, 2007; SILVA, 2009; TRAPP *et al.*, 2010; COIRO *et al.*, 2011).

2.1.4.1 A participação do Médico Veterinário na Saúde Pública

A multicausalidade das doenças abriu caminho fértil a muitos saberes. O termo saúde ganhou maior complexidade conceitual, principalmente no século XX. Assim, ficou relativamente claro que exercer a promoção da saúde, a prevenção de doenças e agravos, intervir em reservatórios de doenças, dentre outras funções, transcende competências multiprofissionais, dentre elas, a Medicina Veterinária (SOUZA *et al.*, 2011).

Neste contexto, como o médico veterinário tem contribuído na cura de doenças que no passado e no presente ceifaram milhões de seres humanos? A resposta pode ser respondida por meio de sua participação na pesquisa biomédica, nos programas estratégicos de proteção à saúde animal e à saúde pública e na formulação e execução de políticas zoonosológicas, que têm permitido erradicar e ou controlar enfermidades infectocontagiosas em todo o mundo (COSTA *et al.*, 2011).

Devido à importância deste profissional para a área da saúde; em 1946, ocorreu à primeira reunião entre a OMS (Organização Mundial de Saúde) e a FAO (Food and Agriculture Organization) que define o termo “saúde pública veterinária” como todos os esforços da comunidade que influenciam e são influenciados pela arte e ciência médica veterinária, aplicados à prevenção da doença, proteção da vida, e promoção do bem-estar e eficiência do ser humano (SOUZA *et al.*, 2011).

Em razão da ampla formação do Médico Veterinário nas ciências biomédicas isto o qualifica para desempenhar muitos papéis adicionais na saúde pública, que são comuns à equipe multiprofissional de saúde, como: a epidemiologia em geral; atuação nos laboratórios de saúde pública; produção e controle de produtos biológicos; proteção dos alimentos; avaliação e controle de medicamentos; saneamento ambiental; pesquisa e ensino na saúde pública; administração, o planejamento e a coordenação de programas de saúde pública, saúde do trabalhador etc. (SOUZA *et al.*, 2011).

Atualmente, trabalha-se sob a estratégia inovadora chamada “Um mundo, uma saúde”, que foi elaborada por quatro organismos internacionais:

Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO), Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), Organização Mundial de Saúde (OMS) e Fundação das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), tendo como objetivo a promoção de saúde e prevenção das enfermidades infecciosas emergentes e reemergentes, na interface existente entre o homem, os animais e o ecossistema, visando à resolução dos problemas de saúde nas populações mais suscetíveis, reforçando a capacidade de resposta às emergências mundiais de saúde (CASTRO *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2011).

A iniciativa “Saúde Única” é um movimento que busca a união entre Médicos, Médicos Veterinários, Odontólogos, Enfermeiros e outros profissionais de saúde, com o conceito de que para as doenças, não há separação entre o homem, os animais e o meio ambiente (SOUZA *et al.*, 2011).

2.1.4.1.1 A educação da Medicina Veterinária brasileira para a formação na Saúde Pública

Nas décadas de 1990 e 2000, até os dias atuais, a educação superior brasileira apresentou um crescimento expressivo, tanto em número de cursos, quanto na oferta de vagas. O curso que apresentou menor incremento foi o de Medicina, que passou de 80, em 1991, para 185, em 2009, com crescimento de 131,25%. Já a Medicina Veterinária possuía 33 cursos em 1991 e 162 cursos em 2009, com incremento de 390,91%. Dentro do panorama mundial, certamente um país necessita de profissionais de nível superior para que promovam mudanças na sociedade pela sua capacidade crítica e de atuação nos paradigmas sociais. Porém, apenas a expansão quantitativa não supre essa demanda social, que deve ser concomitante com incremento na qualidade (MONDADORI *et al.*, 2011).

Análises mostram um panorama desfavorável à profissão devido ao crescente número de profissionais disponíveis no mercado, muitas vezes pouco capacitados devido à grande expansão do número de cursos sem a devida preocupação com a qualidade na formação profissional. Além disso, o excesso de profissionais colabora para a desvalorização da profissão,

principalmente em termos de remuneração, bem como da imagem social devido à dificuldade de inserção profissional dos recém-formados (MONDADORI *et al.*, 2011).

É neste contexto que se destaca a formação na saúde pública, na qual o profissional enfrenta o desafio de ter nível de competência consistente com as demandas da sociedade, denotando a carência de um ensino direcionado para atender às necessidades da população (SOUZA *et al.*, 2011). Visto que o corpo discente não tem conhecimento das áreas de atuação mais tradicionais da profissão; por exemplo, raramente são mostrados dados da OIE onde é citado que 60% dos patógenos humanos são zoonóticos, 75% das doenças emergentes são zoonoses e 80% dos agentes com potencial para bioterrorismo são patógenos zoonóticos (MONDADORI *et al.*, 2011).

Somado a isso, os estudantes também não são induzidos a pensar em seu papel social, uma vez que o reconhecimento da importância da profissão para a sociedade está na dependência de sua relevância para com a mesma. Dentre as questões de maior relevância social apontada para a profissão para este século estão: produção de alimentos com utilização de métodos sustentáveis, proteção do meio ambiente à degradação e perda da biodiversidade, e a profilaxia e enfrentamento de novas reemergentes zoonoses (MONDADORI *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2011).

Dessa forma, a Medicina Veterinária ultrapassa barreiras mostrando a sua importância frente ao Sistema de Saúde, colaborando na atenção básica de saúde das famílias em nosso país, consolidando o SUS (Sistema Único de Saúde) e seguindo o conceito mundial de que o custo e o impacto social das doenças nos seres humanos só podem ser minimizados com a prevenção e a promoção da saúde (SOUZA *et al.*, 2011).

2.1.5 Aspecto político-jurídico do mercado farmacêutico de uso veterinário

O setor farmacêutico é regulamentado pela legislação sanitária e de boas práticas de fabricação fornecidas pela ANVISA, Ministério da Saúde e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (quadro 2).

Tipo	Publicação	Setor	Ementa
Decreto-Lei 467	14/02/1969	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências.
Portaria 74	19/06/1996	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos: biológicos, farmacêuticos, farmoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário.
Portaria 48	16/05/1997	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário.
Portaria 193	13/05/1998	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Aprova o Regulamento Técnico para o licenciamento e a renovação de licença de antimicrobianos de uso veterinário anexo elaborado pela Secretaria de Defesa Agropecuária.
Instrução de Serviço 1	29/11/2001	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Dispõe que todo produto de uso veterinário deve estar registrado no Departamento de Defesa Animal

Tipo	Publicação	Setor	Ementa
Instrução Normativa 10	30/04/2001	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Dispõe sobre a proibição de importação, produção, comercialização e uso de substâncias naturais ou artificiais, com atividade anabolizante, ou mesmo outras dotadas dessa atividade, mas desprovidas de caráter hormonal, para fins de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate e revoga a Portaria n.51, de 24 de maio de 1991.
Decreto n. 4.074	04/01/2002	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamenta a Lei n. 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.
Instrução Normativa – Número 13	06/10/2003	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de uso Veterinário
Decretos- Número 5053	23/04/2004	Poder Executivo	Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências.
Instrução Normativa- Número 12	02/12/2004	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamento Técnico sobre Fixação de Parâmetros e das Características Mínimas dos Suplementos Destinados a Bovinos.

Tipo	Publicação	Setor	Ementa
Instrução Normativa- Número 13	01/12/2004	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Aprova o Regulamento Técnico sobre Aditivos para Produtos Destinados à Alimentação Animal.
Instrução Normativa- Número 15	09/05/2005	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Aprova o Regulamento Técnico para testes de estabilidade de produtos farmacêuticos de uso veterinário.
Instrução Normativa- Número 11	10/06/2005	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamento Técnico para Registro e Fiscalização de Estabelecimentos que manipulam produtos de uso veterinário.
Instrução Normativa- Número 26	29/09/2005	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamento Técnico para Elaboração de Partida Piloto de Produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica.
Portaria- Número 176	06/10/2005	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamento Técnico para pesquisa, desenvolvimento, produção, avaliação, registro e renovação de licenças, comercialização e uso de vacinas contra a leishmaniose visceral canina.
Ato- Número 10	13/10/2005	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Roteiro para inspeção de boas práticas de fabricação de produtos veterinários de natureza farmacêuticas.
Ato- Número 7	12/09/2006	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Roteiro para inspeção de boas práticas de fabricação de produtos veterinários de natureza biológica.
Instrução Normativa – Número 7	20/03/2006	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamento Técnico para a produção, o controle e o uso de vacinas e diluentes para a avicultura.
Instrução Normativa- Número 65	24/11/2006	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Regulamento Técnico sobre os procedimentos para a fabricação e o emprego de rações, suplementos, premixes, núcleos ou concentrados com medicamentos para os animais de produção.

Tipo	Publicação	Setor	Ementa
Ato- Número 4	24/04/2007	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Preenchimento e encaminhamento do formulário de solicitação, alteração ou cancelamento de registro de produtos de uso veterinário.
Instrução Normativa- Número 29	14/09/2010	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Estabelece os procedimentos para a importação de produtos destinados à alimentação animal e a uso veterinário, visando garantir a segurança e a rastreabilidade na sua comercialização no Brasil.
Instrução Normativa – Número 55	01/12/2011	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Proíbe a importação, a produção, a comercialização e o uso de substâncias naturais ou artificiais, com atividades anabolizantes hormonais, para fins de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate.
Instrução Normativa- Número 48	28/12/2011	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Proíbe em todo o território nacional o uso em bovinos de corte criados em regime de confinamento e semi- confinamento, de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das ivermectinas, cujo período de carência ou de retirada descrito na rotulagem seja maior do que vinte e oito dias.

Quadro 2. Principais legislações que regulamentam o setor farmacêutico veterinário no Brasil.

Fonte: Adaptado de Silva (2009)

A fiscalização da indústria farmacêutica veterinária, do comércio e do emprego de produtos de uso veterinário no Brasil é realizada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) através do Serviço de Defesa Animal do Departamento de Defesa de Inspeção Agropecuária, além disso, todos os produtos de uso veterinário, nacionais ou importados, incluindo vacinas, devem ser devidamente registrados e aprovados pela Coordenação

de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV). Já o controle e fiscalização de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal são de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (CAPANEMA *et al.*, 2007; SILVA, 2009).

No entanto, muitas indústrias veterinárias seguem a regulamentação do Food and Drug Administration (FDA), do European Medicines Agency (EMA) e do CODEX Alimentarius – International Food Standards- para atender às exigências de exportação ou pela falta de clareza e especificação de protocolos detalhados na legislação do MAPA (SILVA, 2009).

Dentro deste contexto, os medicamentos utilizados na medicina veterinária são regidos, atualmente, por uma vasta legislação nacional e europeia e há o cuidado de se diferenciar o seu uso em animais de companhia e em animais de produção, visando à minimização dos riscos, as boas práticas veterinárias e agrícolas e o bem-estar animal (BARBOSA, 2010).

No âmbito da legislação nacional é de considerar o medicamento veterinário farmacológico, os medicamentos veterinários imunológicos e os produtos de uso veterinário, que são regulamentados e agregados por um único diploma (BARBOSA, 2010).

A União Europeia agrupa assim, num único acto, o conjunto das disposições em vigor em matéria de produção, introdução no mercado, distribuição e utilização dos medicamentos veterinários. Em 2004, a legislação foi assim alterada para ter em conta, nomeadamente a experiência adquirida e a rápida evolução dos conhecimentos e das tecnologias ligadas ao domínio farmacêutico (BARBOSA, 2010).

Sendo assim, qualquer medicamento veterinário deve possuir uma autorização de introdução no mercado (AIM) acompanhado de determinadas informações, tais como: composição e características do medicamento veterinário, método de fabrico, indicações terapêuticas, contra-indicações, reações adversas, intervalo de segurança a fim de limitar o nível de resíduos dos medicamentos veterinários nos alimentos, métodos de controle, resultados dos testes toxicológicos e farmacológicos bem como dos ensaios clínicos,

cópia da autorização ou da recusa de autorização de introdução no mercado emitida em outro Estado-Membro etc. (SILVA, 2009; BARBOSA, 2010).

A autorização de introdução no mercado é válida por um período inicial de cinco anos. Na sequência desse período, a autorização pode ser renovada por um período ilimitado, salva da decisão da autoridade competente de renovar apenas por outros cinco anos (BARBOSA, 2010).

Logo, a autorização é recusada quando se comprovar que: a relação risco-benefício do medicamento para uso veterinário não é favorável (critério de segurança); o efeito terapêutico não existe ou não é suficientemente justificado (critério de eficácia); o medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada (critério de qualidade); o intervalo de segurança proposto pelo requerente para limitar o nível de resíduos nos alimentos não é suficiente; a rotulagem ou o folheto informativo não são conformes com a presente legislação; o medicamento veterinário é apresentado para uma utilização proibida; o medicamento apresenta um risco para a saúde pública, dos consumidores ou dos animais (BARBOSA, 2010).

Com isso, nos últimos anos, nos países em desenvolvimento, as questões dos medicamentos e da assistência farmacêutica vêm ganhando espaço na agenda governamental e na sociedade, sendo o desenvolvimento tecnológico uma das razões que justificam o incremento dessa visibilidade. Nas últimas décadas tem-se ampliado a abrangência do medicamento, de modo que, hoje, existem produtos para quase todas as enfermidades. Além disso, os medicamentos são cada vez mais seguros e eficazes, contribuindo para aumentar a qualidade e expectativa de vida dos animais (OLIVEIRA; LABRA; BERMUDEZ, 2006).

Esses fatores se devem ao Sistema de Farmacovigilância Veterinária, o qual busca a garantia da segurança e eficácia dos produtos veterinário utilizados para a prevenção, diagnóstico e tratamento dos animais em associação aos objetivos de um Programa de Vigilância de Medicamentos no campo da Medicina Humana (FUSCO; OLIVEIRA; PEPE, 2010).

Portanto, este sistema tem o objetivo de recolher informações relativas a reações nocivas e involuntárias, ocorridas nos animais e no homem, quando

expostos a medicamentos e outros produtos de uso veterinário utilizados no domínio da produção e saúde animal, bem como à avaliação científica daquela informação. Deve igualmente atender a “eventuais informações sobre a não informação da eficácia prevista, a utilização não contemplada na rotulagem e a investigação da validade do intervalo de segurança e de potenciais problemas ambientais decorrentes da utilização dos medicamentos veterinários ou produtos de uso veterinário” (BARBOSA, 2010; FUSCO; OLIVEIRA; PEPE, 2010).

Em contrapartida, não há nenhuma lei que assegure o Médico Veterinário na prescrição de medicamentos de uso humano para animais, uma vez que é rotina na clínica médica este tipo de prescrição, pois muitas das vezes o proprietário já possui a medicação em sua residência, ou porque o preço dos produtos de uso humano é mais acessível do que os produzidos para os animais (LANGELOH, 1996) e, além disso, estes são avaliados pelo MAPA, o que requer menor padrão de qualidade do que os fiscalizados pela ANVISA, no caso dos medicamentos humanos (SILVA, 2009).

Para poder se tornar mais acessível à população e pensando em uma oportunidade de mercado para conquistar novos clientes com medicamentos a preços mais baixos, foram aprovados os Projetos de Lei da Câmara - PLC n.39 de 2006, PLC n.3 de 2005 e Projeto de Lei do Senado - PLS n.209, que permitem a introdução de medicamentos genéricos de uso veterinário, o que, além disso, permitirá aumentar a competitividade das carnes brasileiras diante do mercado internacional, o qual levará ao aumento das exportações desses produtos a reduzir a extrapolação do uso de medicamentos humanos na medicina veterinária (SILVA, 2009).

De acordo com Silva (2009) estas PLCs estabelecem os seguintes conceitos:

- Medicamento de uso de referência veterinário – produto inovador registrado no órgão federal competente e comercializado no País, cujas eficácias, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente nesse órgão, por ocasião do registro;

- Medicamento similar de uso veterinário – aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos e apresenta a mesma concentração, da forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do produto de referência de uso veterinário registrado no órgão federal competente, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;
- Medicamento genérico de uso veterinário – produto similar a um produto de referência de uso veterinário que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designada pela denominação comum brasileira ou na sua ausência pela denominação comum internacional.

Somado a isso, está em andamento uma cooperação internacional para harmonização dos requerimentos necessários para o registro de produtos farmacêuticos veterinários (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products - VICH) estabelecido entre os EUA, o Japão e a União Européia. O objetivo desse programa é obter uma padronização da legislação e protocolos necessários ao registro de medicamentos e dispositivos médicos veterinários (SILVA, 2009).

Este tipo de harmonização permite reduzir uma das barreiras à inovação em produtos farmacêuticos veterinários que é a dificuldade de se obter simultaneamente a aprovação e introdução no mercado de novos produtos em vários países em função dos diferentes critérios e requisitos a serem atendidos pela legislação específica de cada órgão ministerial regulamentador (MOHAN; JAIN; RAMESH, 2007).

2.2 PLANTAS MEDICINAIS E SEU CONTEXTO MERCADOLÓGICO

As plantas medicinais correspondem às mais antigas “armas” empregadas pelo homem no tratamento dos diversos tipos de enfermidades existentes, ou seja, a prática da utilização dos recursos da natureza para prevenção e/ou cura de doenças é tão antiga quanto à civilização humana. Historicamente, a fitoterapia é importante na descoberta de novos fármacos, além de ser uma opção terapêutica eficiente, barata e culturalmente difundida (CUNHA *et al.*, 2010; RODRIGUES; AMARAL, 2012).

O termo fitoterapia vem do grego *phyton* que significa vegetal e *therapeia* tratamento, ou seja, é o uso das plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas como base no tratamento de diversas doenças e traumas (ANTONIO, 2005; ALMEIDA; FREITAS; PEREIRA, 2006; CUNHA *et al.*, 2010; RODRIGUES; AMARAL, 2012).

Sendo assim, o uso de fitoterápicos com finalidade profilática, curativa, paliativa ou com fins de diagnóstico passou a ser oficialmente reconhecido pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 1978, quando recomendou a difusão mundial dos conhecimentos necessários para seu uso. Ainda de acordo com a OMS, 80% da população mundial dependem das práticas tradicionais no que se refere à atenção primária à saúde, e 85% dessa parcela utiliza plantas ou preparações à base de vegetais (MAIOLI-AZEVEDO; FONSECA-KRUEL, 2007). Ressalte-se aí que 67% das espécies vegetais medicinais do mundo são originadas dos países em desenvolvimento (RODRIGUES; SANTOS; AMARAL, 2006).

Dentre os países em desenvolvimento, o Brasil possui a maior biodiversidade do mundo e por consequência maior potencial de exploração econômica, abrigando 10% a 20% do total de espécies vegetais e animais do planeta. A maioria das plantas existentes é encontrada nos países tropicais e estima-se que cerca de 25% das espécies ocorram originalmente no Brasil. Cerca de 25 mil espécies de plantas são usadas em todo o mundo para a produção de medicamentos, incluindo não somente aqueles obtidos por síntese a partir de produtos naturais, mas também os medicamentos comercializados

como produtos fitoterápicos. Das espécies nativas brasileiras não mais que 1% foi objeto de pesquisa quanto ao seu potencial uso bioeconômico (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008).

Em 2001, o mercado mundial de fitoterápicos girava em torno de aproximadamente 22 bilhões de dólares. Dentro deste contexto, esperava-se que o Brasil fosse um país privilegiado, mas seu mercado movimenta apenas 1 bilhão de dólares anual (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008). No entanto, os países desenvolvidos como os Estados Unidos, Japão e os europeus, são os que mais manufacturam e comercializam produtos naturais. No desenvolvimento e produção de um fitomedicamento os custos são elevados, e estes países investem montantes superiores em relação aos países em desenvolvimento, como no caso do Brasil e, além disso, os investimentos em P&D estão restritos a um número reduzido de empresas (YUNES; PEDROSA; FILHO, 2001; KLEIN *et al.*, 2009).

Apesar disso, calcula-se que no mercado mundial de medicamentos, estimado em mais de 300 bilhões de dólares anuais, aproximadamente 40% dos remédios são oriundos direta ou indiretamente de fontes naturais (sendo 75% de origem vegetal e 25% de origem animal e de microorganismos). A maior potencialidade econômica da biodiversidade está associada à descoberta de novos biomateriais e novas drogas derivados diretamente ou sintetizados a partir de recursos biológicos (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008).

Sendo assim, um terço dos medicamentos mais prescritos e vendidos no mundo foi desenvolvido a partir de produtos naturais, como no caso das drogas anticancerígenas e dos antibióticos que atinge um percentual cerca de 70%. Este arsenal terapêutico pode ser visualizado a partir do número de medicamentos obtidos direto ou indiretamente de produtos naturais (quadro 3) (CALIXTO, 2003).

Fármaco	Uso terapêutico	Fonte
Ciclosporina	Imunossupressor	<i>Tolypocladium inflatum</i>
Cromolyn	Anti-asmático	<i>Ammi visnaga</i>
Digoxina	Insuficiência cardíaca	<i>Digitalis purpúrea</i>
Artemisinina	Antimalárico	<i>Artemisia annua</i>
Captopril	Anti-hipertensivo	<i>Bothrops jararaca</i>
Escopolamina	Doença de Parkinson	<i>Datura spp.</i>
Estatinas	Tratamento das dislipidemias	<i>Penicillium spp., Aspergillus terreus</i>
Etoposídeo	Câncer (testículo, pulmão)	<i>Pophyllum spp.</i>
Galantamina	Doença de Alzheimer	<i>Galanthus nivalis</i>
Irinotecan	Câncer (colorectal)	<i>Camptotheca acuminata</i>
Morfina	Analgésico	<i>Papaver somniferum</i>
Paclitaxel	Câncer (ovário)	<i>Taxus brevifolia</i>
Pilocarpina	Glaucoma	<i>Pilocarpus jaborandi</i>
Quinina	Antimalárico	<i>Cinchona spp.</i>
Tacrolimus (FK 506)	Imunossupressor	<i>Straptomyces tsukubaensis</i>
Topotecan	Câncer (ovário)	<i>Camptotheca ocuminata</i>
Toxina Botulínica A	Analgésico, cosmético	<i>Clostridium botulinum</i>
Tubocurarina	Bloqueador neuromuscular	<i>Chondodendron tomentosum</i>
Vimblastina	Câncer (mama)	<i>Catharanthus roseus</i>
Vincristina	Câncer (leucemia)	<i>Catharanthus roseus</i>
Ziconotida	Tratamento da dor crônica	<i>Conus spp.</i>

Quadro 3. Alguns exemplos de medicamentos desenvolvidos a partir de produtos naturais.

Fonte: Adaptado de Calixto (2003)

Deste modo, torna-se importante a valorização da diversidade biológica e da agregação de valor econômico aos produtos naturais provenientes da mesma. Uma vez que, a comercialização de fitoterápicos é responsável por uma parcela significativa do mercado mundial de medicamentos (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008; BENINI *et al.*, 2010).

Existem, todavia, problemas que dificultam o aproveitamento da biodiversidade para o desenvolvimento de novos medicamentos. O que inclui (CALIXTO, 2003):

- Falta de leis específicas para o acesso a biodiversidade;

- Grande complexidade das moléculas isoladas a partir de produtos naturais, que às vezes dificulta a sua síntese;
- O tempo necessário para o descobrimento de moléculas líderes às vezes é longo;
- A descoberta pode ser dispendiosa;
- Poucas bibliotecas de compostos naturais estão disponíveis;
- Existem poucas informações com relação à estrutura-atividades desses compostos;
- Frequentemente, moléculas já conhecidas com pouco interesse, são isoladas de produtos naturais;
- Os químicos sintéticos muitas vezes são relutantes em trabalhar com produtos naturais.

No entanto, o comércio de medicamentos fitoterápicos vem crescendo a uma taxa anual média de 15%, sendo mais evidente nos países europeus como a Alemanha, França, Itália, Inglaterra, além, naturalmente, dos países asiáticos, onde as plantas medicinais constituem parte expressiva das formas de terapia disponíveis. Nesses países, as leis sanitárias vigentes são em geral mais rigorosas em relação ao controle de qualidade e eficácia clínica desses produtos que são, em muitos países, prescritos pelos médicos (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008), como no caso da Alemanha, o qual é o país que mais incentiva o uso das terapias naturais no sistema médico oficial, uma vez que os fitoterápicos representam cerca de 40% das prescrições médicas. Além disso, o seguro-saúde pago pelo governo alemão gasta 1,7 bilhões de dólares ao ano com o pagamento de prescrições contendo preparações vegetais (ROCHA; ROCHA, 2006; MARANHÃO, 2011).

Já em relação aos Estados Unidos, o Food and Drug Administration (FDA) classifica as preparações à base de plantas como suplemento alimentares, não sendo considerados como medicamentos, e sim, como alimentos funcionais com as funções de manter, prevenir e recuperar a saúde. Portanto, não são testados com o rigor exigidos para os medicamentos, porém grupos de consumidores e profissionais têm buscado uma mudança desse quadro, uma vez que a situação atual das ervas medicinais favorece a sua

produção e comercialização com qualidade (RATES, 2001; MARANHÃO, 2011).

Todavia, o Canadá classifica os produtos oriundos de plantas medicinais ou outros recursos naturais, como Produtos Naturais para Saúde (Natural Health Product), em que visa corrigir ou modificar as funções orgânicas de modo a manter ou promover a saúde. A China também não fica atrás, uma vez que é a campeã na utilização de medicinas naturais, onde só se recorre à alopátia quando não se encontra um substituto de tal medicamento nos recursos terapêuticos da medicina tradicional chinesa (RATES, 2001; MARANHÃO, 2011).

O México apresenta uma definição de medicamento herbolário, como sendo o produto preparado de plantas medicinais ou suas partes individuais ou combinadas, parecida com a definição de medicamento fitoterápico do Brasil, em que este é registrado junto a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), a qual definiu fitoterápico como sendo o medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais (BENINI *et al.*, 2010; MARANHÃO, 2011).

Deste modo, torna-se importante a valorização da diversidade biológica e da agregação de valor econômico aos produtos naturais provenientes dessa diversidade. Uma vez que, as empresas de biotecnologia utilizam-se direta ou indiretamente dos conhecimentos tradicionais para desenvolver processos e produtos que depois são patenteados e monopolizados, não beneficiando e nem assegurando os detentores deste conhecimento (BENINI *et al.*, 2010).

Com respeito às potencialidades da nossa flora, desde os anos 80 já havia o entusiasmo em relação ao uso de plantas medicinais e seus extratos na assistência à saúde, devido a sua aceitabilidade, derivada da inserção cultural, e pela disponibilidade desses recursos, ao contrário do que ocorre com outros medicamentos que dependem de matéria-prima e tecnologias externas. Estima-se que o mercado mundial de produtos biotecnológicos movimentava entre 470 bilhões e 780 bilhões de dólares por ano (BENINI *et al.*, 2010).

O intenso crescimento deste mercado está relacionado a alguns fatores, dentre eles: a decepção com os resultados obtidos em tratamentos com a

medicina convencional (efeitos colaterais, impossibilidade de cura, etc.); os efeitos indesejáveis e prejuízos causados pelo uso abusivo e/ou incorreto de medicamentos sintéticos; o fato de que amplas camadas da população não tem acesso aos medicamentos e à medicina institucionalizada; a consciência ecológica e a crença popular de que o natural é inofensivo, o qual gera outro problema, o uso irracional das plantas medicinais (RATES, 2001).

2.2.1 Uso irracional das plantas medicinais

A maior parte dos fitoterápicos que são utilizados atualmente por automedicação ou por prescrição médica não tem o seu perfil tóxico bem conhecido. Por outro lado, a utilização inadequada de um produto, mesmo de baixa toxicidade pode induzir problemas graves desde que existam outros fatores de risco tais como contra-indicações ou uso concomitante de outros medicamentos (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008).

A crença na naturalidade “inócua” dos fitoterápicos e plantas medicinais não é facilmente contradita, pois as evidências científicas de ocorrência de intoxicações e efeitos colaterais relacionados com o uso de plantas medicinais consistem em informações que dificilmente chegam ao alcance dos usuários atendidos nos serviços de saúde pública caracterizados como indivíduos de baixa escolaridade e acervo cultural (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008).

Porém, cada vez mais o perfil de usuários de fitoterápicos está mudando, uma vez que atende a todas as classes sociais, devido à busca por terapias naturais para os mais diversos tratamentos, como forma de evitar o uso abusivo dos alopáticos e seus efeitos indesejáveis ao organismo, o que obriga o governo a levar mais a sério a medicina tradicional, assegurando o seu uso na atenção primária a saúde (RATES, 2001; SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; KLEIN *et al.*, 2009).

Outro fator importante é o fato da população utilizar os fitoterápicos da mesma forma que os alopáticos, por aquele ser considerado medicamento de venda livre, facilita o seu acesso. No entanto a complexidade na sua

composição e a variabilidade na qualidade das drogas obtidas a partir de uma mesma espécie vegetal, devido aos fatores referentes às condições do local de plantio, processo de coleta, manuseio e processamento da matéria-prima, justifica a necessidade de uma padronização desses produtos, o que diminuiria muitos casos de intoxicações referentes aos mesmos (KLEIN *et al.*, 2009).

Somado a isso, o aumento do consumo de plantas medicinais “*in natura*” ou sob a forma de produtos derivados, no Brasil e em outros países e continentes, como Estados Unidos e Europa também pode estar influenciado pela propaganda e divulgação dos meios de comunicação e pela atuação fraca dos organismos estatais responsáveis pela vigilância sanitária, assim como recurso terapêutico alternativo, isento de efeitos indesejáveis, e desprovido de toxicidade e contra-indicações como também justificado pelo amplo comércio em locais públicos e a venda de formas derivadas simples em farmácias, supermercados e outros estabelecimentos, favorecendo a biopirataria (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008).

Sendo assim, o uso racional de medicamentos implica na obtenção do melhor efeito, com a utilização pelo menor período de tempo possível, a um custo razoável. Contudo, o emprego destes recursos nem sempre segue as normas, no que diz respeito aos requisitos de eficácia, segurança, produção, comercialização e prescrição de fitoterápicos, uma vez que ainda não há aceitação plena dos mesmos pela comunidade médica, não considerando a utilização da fitoterapia como um recurso real, não ponderando os efeitos benéficos, potenciais efeitos tóxico ou interações medicamentosas (RATES, 2001).

O Brasil é um exemplo deste problema em relação às plantas medicinais, em que as mesmas são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas, propagadas por usuários ou comerciantes. Muitas vezes, essas plantas são, inclusive, empregadas para fins medicinais diferentes daqueles utilizados pelos silvícolas, o que favorece o aparecimento de casos de toxicidade devido à interação, adulteração e consumo indiscriminado de fitoterápicos, sendo um grave problema de saúde pública (ROCHA; ROCHA, 2006).

Além disso, a qualidade das propagandas, das bulas e dos insumos vegetais, são fatores que podem afetar a segurança e eficácia do produto, causando gravidades ao consumidor (FARIAS *et al.*, 1985).

Em relação à qualidade das propagandas dos fitoterápicos, as mesmas não necessitam de autorização prévia do Ministério da Saúde, pois a maioria dos produtos à venda independe de prescrição médica. O que se observa, são propagandas pouco criteriosas contrariando frontalmente princípios estabelecidos na terapêutica e na legislação em vigor que podem trazer retornos imediatos à indústria e em longo prazo podem levar ao descrédito e desprestígio dos fitoterápicos e até mesmo inviabilizar a ampliação do seu uso como recurso terapêutico (FARIAS *et al.*, 1985).

Já em consideração a qualidade das bulas, uma vez que são extremamente importantes para a eficácia e segurança na utilização do medicamento, a mesma deve ser elaborada com rigoroso critério e responsabilidade (PAULA *et al.*, 2009). No entanto, isto não acontece, pois é comum, o aparecimento de bulas oportunistas e inescrupulosas, apresentando muitas vezes dezenas de propriedades farmacológicas, grande parte sem nenhum respaldo (FARIAS *et al.*, 1985).

Com isso, demonstra-se que as informações da bula contrariam não só a experiência acumulada na medicina popular, como também os estudos acadêmicos, o que configura uma infração ética, lesando os consumidores tanto no aspecto econômico como no de saúde (FARIAS *et al.*, 1985).

A qualidade das formulações farmacêuticas está intimamente ligada à qualidade da matéria-prima, em que a autenticidade do produto é dada exclusivamente pela sua composição química, esta pode ser afetada por contaminações com agentes diversos, oriundos de coleta e/ou armazenamento em locais inadequados, o que podem causar sérios prejuízos ao consumidor, principalmente se considerarmos que são pessoas muitas vezes com problemas de saúde (FARIAS *et al.*, 1985; SCHENKEL *et al.*, 1985).

Sendo assim, a farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos é uma preocupação emergente e através do sistema internacional será possível identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos, quantificar os riscos e

identificar os fatores de riscos e mecanismos, padronizar termos, divulgar experiências, entre outros, permitindo seu uso seguro e eficaz, além da segurança no momento de prescrição pela classe biomédica (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008).

2.2.1.1 Uso da fitoterapia em um plano terapêutico

Para se trabalhar com um fitoterápico, primeiro deve-se entender de qual vertente será feito uso, para melhor utilizá-la, seja para potencializar a intimidade dos profissionais de saúde com a fitoterapia, melhorando o entendimento e atendimento às necessidades dos pacientes sob nossa responsabilidade. Logo, podem-se classificar três vertentes principais: fitoterapia popular, tradicional e científica ocidental (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

2.2.1.1.1 *Fitoterapia popular*

A fitoterapia popular consiste na tradição do uso doméstico e comunitário de plantas medicinais, transmitidas oralmente em cada realidade local, de geração para geração. Essa sabedoria popular, além de fonte estratégica de “pistas” de eficácia ou toxicidade das plantas medicinais inspiram os subseqüentes estudos científicos, que depois se multiplicam nas universidades e no mercado farmacêutico, constituindo-se, mais do que tudo, em um importante aporte cultural, cidadão e político (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

Todavia, a fitoterapia popular nos fornece frequentemente informações conflitantes (vários nomes populares para uma mesma planta, plantas diferentes com o mesmo nome popular) e há também dificuldades com os parâmetros clássicos de prescrição medicamentosa, tais como uniformização da dose, posologia ou duração do tratamento; sendo por vezes inegáveis algumas situações de negligência com a toxicidade e/ou com a qualidade da

matéria-prima. Entretanto, mesmo limitada como ferramenta terapêutica para o uso direto do profissional de saúde, precisa-se estar ciente de que a fitoterapia popular é parte integrante dos programas públicos de fitoterapia, e aos profissionais caberá reconhecer sua potência no fortalecimento, por exemplo, do vínculo e da educação em saúde (FARIAS *et al.*, 1985; SCHENKEL *et al.*, 1985; JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

2.2.1.1.2 Fitoterapia tradicional

A fitoterapia tradicional conta com registro escrito de sua prática, que, a depender de sua origem, já existe há décadas, séculos ou mesmo milênios. Mas o que a delimita mesmo como a matriz para a fitoterapia, seria o fato de não ser aplicada de forma isolada, como simples recurso ou método terapêutico, porém sempre “acoplada” a um contexto, integrante de “sistemas médicos” originários de culturas peculiares, em um “campo de conhecimento e prática de saúde” reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “medicina tradicional” ou, como é chamado hoje no Brasil, de diferentes racionalidades médicas (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

Em nosso país, há três racionalidades médicas até o momento mais institucionalizado, são elas: homeopatia, medicina tradicional chinesa/acupuntura e medicina antroposófica. Sendo assim, este tipo de terapia mantém diálogo profícuo com a fitoterapia popular e, dependendo da realidade comunitária em questão, uma frequentemente se transmuta na outra (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

2.2.1.1.3 Fitoterapia Científica Ocidental

É o estudo integrado do emprego clínico de plantas medicinais e fitoterápicas para finalidades terapêuticas, diagnósticos ou profiláticos, com base em dados e evidências científicas, mesmo que se partindo inicialmente de

conhecimentos populares e tradicionais (BENINI *et al.*, 2010; JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

No Brasil, usamos uma legislação considerada mundialmente avançada ao regular o registro de fitoterápicos e as boas práticas em geral a partir de plantas cujo tripé eficácia-segurança-qualidade pode ser delimitado, entre outros aspectos da cadeia produtiva (ANVISA, 2004).

Sendo assim, prescrever de acordo com os critérios da legislação brasileira, os quais são bastante coerentes com as iniciativas como a Comissão E da Alemanha, inaugurada no final dos anos 1970, e a Cooperativa Científica Europeia para a Fitoterapia (ESCOP), acrescentando-se da reprodutibilidade por meio da qualidade, já nos garante um fitoterápico validado. Porém, lá há um arsenal definido de plantas medicinais, e muitas plantas brasileiras ainda estão percorrendo seu caminho “racional”, ainda não tendo seus fitoterápicos estabelecidos. Nesse sentido, abre-se o leque com as listagens nacionais de plantas medicinais e fitoterápicos publicadas pelos órgãos governamentais e sua respectiva operacionalização. Além disso, ainda há a opção de se prescrever um fitoterápico industrializado, facilitando o desenvolvimento e aceitabilidade desta terapia no país (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

2.2.1.1.4 Prescrição de fitoterápicos

Ao se decidir por uma terapêutica fitoterápica, inúmeras questões irão surgir. A decisão estaria correta? E que fitoterápico escolher? Como prescrever? Pode-se associar com outros tratamentos? Qual a dose, posologia, interação química, grau de toxicidade, indicações ou contra-indicações?

A decisão terapêutica deve ser calcada em um diagnóstico o mais apurado possível, indicação precisa e critérios científicos de segurança, eficácia terapêutica e reprodutibilidade devem orientar tal prática. Porém, deve-se ir além dessas etapas iniciais, caso contrário, a fitoterapia poderia não aparecer no rol de opções e isso não significa necessariamente uma vantagem. O profissional que opta por prescrever a fitoterapia e almeja de fato o “equilíbrio natural” da saúde das pessoas assistidas, ou de sua família, precisa ter como

objetivo, enxergar essas pessoas, suas vidas, suas ideias e seu adoecimento de maneira mais abrangente, olhando para além da doença em si. A começar pela escolha terapêutica de um conjunto de substâncias (fitocomplexos) e que se encontram no extrato de uma planta, em detrimento de um fármaco (RATES, 2001; JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

A prescrição passa a ser uma escolha compartilhada sem desconsiderar a responsabilidade técnica dos profissionais envolvidos. Uma vez que, ao se prescrever um medicamento baseado em um fitocomplexo, várias substâncias são administradas ao mesmo tempo, o que dá início a inúmeros eventos orgânicos. Tal fato pode ser tanto um problema, como justamente o diferencial desejado, a depender da situação clínica em questão: um problema, por reacender outro preconceito corrente contra a fitoterapia – a de se tratar de uma panaceia (“remédios que servem pra tudo e na verdade para nada”) ou um diferencial desejado, quando um caso pode se beneficiar dupla ou triplamente do mesmo extrato vegetal ou composição, possibilitando uma orquestração terapêutica única para o usuário. Com isso, ter-se-ia mais um possível critério para escolher a fitoterapia (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

Somado a isso, há a questão da toxicidade já dita anteriormente, em que os fitoterápicos não estão isentos da mesma, como qualquer outro medicamento, e há evidências bibliográficas de reações adversas, precauções necessárias e interações medicamentosas. Ainda assim, a tolerância aos fitoterápicos é em geral maior se comparada aos fármacos (RATES, 2001; SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; BENINI *et al.*, 2010; JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

De acordo com Fintelmann & Weiss (2010) apresentam uma classificação para os fitoterápicos que estariam disponíveis para prescrição em categorias terapêuticas, orientando a decisão clínica e o tratamento exclusivo ou combinado (quadro 4).

Categoria 1	Indicações para os quais os fitoterápicos são a opção terapêutica de primeira escolha e, para as quais, como alternativa, não existiriam medicamentos sintéticos. Ex.: hepatites tóxicas, hiperplasias benignas de próstatas, entre outras.
Categoria 2	Indicações para as quais os medicamentos sintéticos podem ser substituídos por fitoterápicos. Ex.: estados leves de ansiedade e/ou depressão reativa, dispepsia não ulcerosa neoplásica, infecções urinárias inespecíficas, entre outros.
Categoria 3	Indicações nas quais os fitoterápicos podem ser usados como coadjuvantes para uma terapia básica. Ex.: outras doenças hepáticas e das vias respiratórias, entre outras.
Categoria 4	Indicações nas quais o uso dos fitoterápicos não é adequado, caracterizando até mesmo erro médico, pela possibilidade de retardar ou impedir uma terapia racional com medicamentos sintéticos, mais adequados. Ex.; tratamento primário do câncer.

Quadro 4. Categorias terapêuticas para fitoterápicos.

Fonte: Adaptado de Fintelmann & Weiss (2010).

Como pode ser percebido, prescrever fitoterápico não é uma tarefa fácil. Atualmente, esse campo do conhecimento ainda é marginalizado e negligenciado no ensino médico, observa-se que os médicos adeptos dela, ao menos a maior parte deles, obrigam-se a uma contínua atualização em novos livros e nas bases de dados de maneira a adaptar certo arsenal de plantas medicinais e fitoterápico de domínio técnico em sua rotina de trabalho. Tal hábito lhes confere maior segurança ao propor (ou aceitar) escolhas terapêuticas que incluam fitoterápicos (FINTELMANN; WEISS, 2010).

Além disso, a fitoterapia possibilita diversas formas de tratamento de acordo com o caso de cada paciente, o que facilita a terapia. As opções vão desde infusões, decocções, banhos e compressas obtidas a partir da planta fresca ou droga vegetal até mesmo tinturas ou extratos vegetais puros ou manipulados, como, xaropes, cremes, géis, pomadas, xampus, cápsulas e

comprimidos que permitem a sua fácil administração (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

Logo, independentemente de como é fornecida a planta medicinal ou fitoterápico valem as mesmas etapas mínimas de todo fazer clínico, recomendando-se a elaboração de protocolos clínicos para o tratamento de doenças definidas, com respaldo científico em diretrizes e consensos, e preferencialmente no contexto das linhas de cuidado. Assim, será mais fácil um melhor planejamento e acompanhamento geral dos casos com definição de tempo de tratamento, orientações sistemáticas quanto às precauções, previsão de interações medicamentosas, reações adversas e contraindicações, dando mais segurança ao profissional/paciente no momento da prescrição/utilização (JUNIOR; SACRAMENTO, 2012).

2.2.2 Visão político-jurídico do mercado fitoterápico

A legislação tem como objetivo regulamentar, ou seja, padronizar e estabelecer normas. As normas, quanto ao uso de plantas como medicamento em nosso país, vem desde o Brasil colonial. Nesse período, era Portugal quem regulamentava o uso desses produtos. O primeiro código do Brasil colônia, foi a Farmacopeia Geral para o Reino e os Domínios de Portugal, sancionada em 1794 e obrigatória em nosso país a partir de 1809. Após a independência, foram utilizados, além desta, o Codex Medicamentarius Gallicus francês e o Código Farmacêutico Lusitano, hoje considerado como a 2ª edição da Farmacopeia Portuguesa. O Codex Medicamentarius Gallicus era o código principal até 1929, quando Rodolfo Albino, resolveu catalogar sozinho mais de 280 espécies botânicas que eram utilizadas como medicamentos, nascendo daí a primeira edição da Farmacopeia Brasileira (SOARES; MENDONÇA, 2010).

Em consequência da criação da Farmacopeia Brasileira, o governo promoveu a regulamentação da profissão farmacêutica, agora com seu nome definitivo, e de seu exercício, através do decreto nº19606 de 19 de janeiro de

1931, que dispõe sobre a profissão farmacêutica e o exercício da farmácia no Brasil. Esse texto foi regulamentado pelo decreto nº20377 de 8 de setembro de 1931, o qual dispõe sobre a aprovação e regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. É importante pontuar aqui que as atividades com plantas medicinais, naquela época, eram privativas do farmacêutico (SOARES; MENDONÇA, 2010).

As atividades formais da vigilância sanitária brasileira, relacionadas aos medicamentos, iniciaram-se pelo decreto nº19606 de 19 de janeiro de 1931. Esse texto definia as responsabilidades pela fiscalização do exercício da farmácia, as multas e infrações à norma. Essa lei foi retificada pelo decreto nº20627 de 09 de novembro de 1931 (CARVALHO *et al.*, 2007; SOARES; MENDONÇA, 2010).

Um aspecto importante no decreto nº20377 de 08 de setembro de 1931 era que além de reproduzir e ampliar o decreto nº19606 definia que (SOARES; MENDONÇA, 2010): “As plantas vendidas sob classificação botânica falsa, bem como as desprovidas de ação terapêutica e entregues ao consumo com o mesmo nome vulgar de outras terapeuticamente ativas, serão apreendidas e inutilizadas, sendo os infratores punidos com o disposto neste regulamento quanto as substâncias, corpos ou produtos alterados ou falsificados (art.76)”.

Com isso, o fitoterápico, de acordo com a legislação sanitária brasileira, é o medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (CARVALHO *et al.*, 2008).

Sendo assim, no Brasil, o principal órgão responsável pela regulamentação de plantas medicinais e seus derivados é Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia do Ministério da Saúde que tem como papel proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção do seu acesso, além de desvincular os fitoterápicos da ideia de serem produtos de qualidade inferior ou sem potencial de risco tóxico, garantindo o seu uso racional (CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008).

Além da ANVISA como órgão regulamentador de fitoterápicos manipulados ou industrializados para uso humano, há o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) que tem como função a regularização para o uso veterinário (ANVISA, 2009).

A manipulação de medicamentos para uso em humano é feita em farmácias com autorização da Vigilância Sanitária (estadual ou municipal), com base em preparações magistrais (elaborados a partir de prescrições médicas, de dentistas ou veterinários) ou oficiais (constantes no Formulário Nacional ou nos Compêndios oficializados no país). A norma que regulamenta a manipulação é a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº67/07, atualizada pela RDC nº87/08, que define as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficiais para uso humano em farmácias (ANVISA, 2009).

Apenas os medicamentos fitoterápicos industrializados de uso humano são registrados na ANVISA. Para o registro de medicamentos fitoterápicos existe regulamentação específica desde 1967, a Portaria 22, que foi seguida pela Portaria 06, publicada em 1995, RDC 17, publicada em 2000 e RDC 48, publicada em 16 de março de 2004 (ANVISA, 2009), sendo a vigente a RDC 14 de 2010 (MARQUES; SOUZA, 2012).

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004 determina os aspectos essenciais ao registro, como identificação botânica das espécies vegetais utilizadas, padrão de qualidade e identidade, além de provas de eficácia e segurança que validem as indicações terapêuticas propostas (CARVALHO *et al.*, 2008). Essas avaliações abrangem a matéria-prima vegetal, os derivados de droga vegetal e o produto final, o medicamento fitoterápico (CARVALHO *et al.*, 2007). Logo, não é objeto de registro ou cadastro a planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (CARVALHO *et al.*, 2008).

O registro de medicamentos é o instrumento através do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia do produto no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a

eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e comercialização ou consumo (ANVISA, 2009).

Para tanto, a transformação de uma matéria-prima vegetal em um medicamento deve visar à preservação da integridade química e farmacológica da planta, garantindo a constância de sua ação biológica e a segurança de sua utilização, além de valorizar seu potencial terapêutico. Para garantir esses objetivos, a pesquisa para o desenvolvimento e comercialização de fitoterápicos inclui várias etapas envolvendo um processo interdisciplinar, multidisciplinar e interinstitucional (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

2.2.2.1 Elaboração e registro de medicamentos fitoterápicos

Todo e qualquer fitoterápico que será comercializado deverão ter registro sanitário da ANVISA, o qual constitui a primeira intervenção da autoridade sanitária no produto. Neste momento, são avaliados todos os aspectos referentes ao produto em termos de qualidade, segurança e eficácia. O registro tem validade de cinco anos, devendo ser renovado por períodos sucessivos, conforme determinado na Lei nº 6.360/76, que dispõe sobre os produtos submetidos ao controle da Vigilância Sanitária (CARVALHO *et al.*, 2007).

Para a obtenção do seu registro e sua renovação, a empresa deve peticionar junto à ANVISA um dossiê técnico-administrativo com informações sobre o produto, de acordo com os regulamentos específicos. Durante a análise de um processo de registro, verificam-se os principais aspectos referentes ao processo produtivo, controle de qualidade, ensaios de segurança e eficácia, dados legais da empresa, rotulagem e bula (CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008; ANVISA, 2009).

Sendo assim, o desenvolvimento de fitoterápicos inicia-se por pesquisa científica, seguida de um levantamento bibliográfico e ensaios práticos que buscam resultados quanto ao aspecto agrônômico, fitoquímico e atividade biológica do vegetal. Submete-se então a planta escolhida para a avaliação das características macroscópicas e morfoanatômicas, necessárias tanto para a

identificação botânica do vegetal como para o controle de qualidade (OLIVEIRA *et al.*, 2006), esta etapa é normatizada pela RDC 48 de 16/03/2004 (ANVISA) (OLIVEIRA *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008; ANVISA, 2009).

Somado a isso, é exigido o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle para as linhas de produção da empresa. A indústria deve atender aos critérios determinados na RDC nº 210/03 (dispõe sobre os requisitos de Boas Práticas de Fabricação para as indústrias de medicamentos), para a obtenção de tal certificado. Cabe ressaltar que as normas exigidas para a produção de fitoterápicos são as mesmas estabelecidas para os demais medicamentos (CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008; ANVISA, 2009).

A RDC nº 48/04 prevê diferentes formas de se comprovar a segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos. Entre elas, há a possibilidade de se utilizar as informações disponíveis sobre a tradição de uso da planta para as indicações propostas. Neste caso, a empresa solicitante deve apresentar um aprofundado levantamento bibliográfico (etnofarmacológicos e de utilização, documentações técnico-científicas ou publicações), que é avaliado consoante aos seguintes critérios: indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo; coerência com relação às indicações terapêuticas propostas; ausência de risco tóxico ao usuário; ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros; e comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 20 anos (CARVALHO *et al.*, 2007).

Além da RDC 48/04, outras normas complementam as orientações quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos que são as Resoluções Específicas (RE) (OLIVEIRA *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008; ANVISA, 2009):

- RE nº 88/04 – Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia;
- RE nº 89/04 – Lista de registro simplificado para registro de fitoterápicos;

- RE nº 90/04 – Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica;
- RE nº 91/04 – Guia para a realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registros.

Vários outros regulamentos dispõem sobre a produção, registro e comercialização de medicamentos, inclusive de fitoterápicos, tais como: informações de bula (Portaria nº110/97 e RDC nº140/03); modelos e dizeres de embalagens (RDC nº 333/03); restrição de venda (RDC nº138/03); publicidade (RDC nº 102/00); testes de comprovação de qualidade, incluindo Guia para Realização de Estudos de Estabilidade (RE nº 01/05) e Guia para Realização de Validação de Metodologia Analítica (RDC nº 899/03) (CARVALHO *et al.*, 2007).

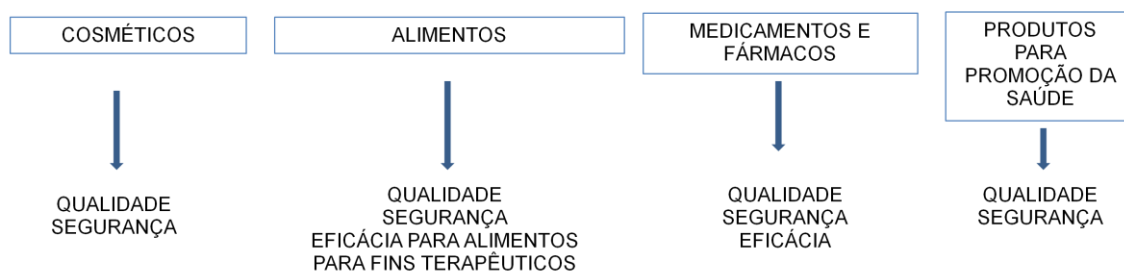


Figura 3. Requisitos para obtenção do registro para produção de medicamentos fitoterápicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Fonte: Adaptado de Rodrigues, Nogueira e Parreira (2008).

A proposta acima (figura 3) foi inspirada na legislação canadense que regulamenta o Natural Health Products (produtos de origem natural para a saúde), que cria uma nova categoria denominada Produtos para Promoção da Saúde (PPS) que produz a maior parte dos medicamentos fitoterápicos brasileiros. A legislação proposta retira a necessidade da realização de testes clínicos para estes produtos, onde deve ter a qualidade e segurança comprovada, porém a eficácia deve ser respaldada na evidência científica ou em literatura que comprove seu uso etnocultural. Há uma expectativa entre as lideranças empresariais do setor que esta mudança possa impulsionar toda a cadeia produtiva, estimulando desde a exploração ordenada das plantas

medicinais até a produção de medicamentos fitoterápicos (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008).

Seguindo o contexto da cadeia produtiva de plantas medicinais, a qual se inicia na extração/produção de plantas medicinais, passando pelo conjunto de indústrias que as utilizam como matéria-prima (cosmético, medicamento, fármaco e alimentos para saúde humana), esta segue para os distribuidores, os quais representam um forte poder de monopólio (mercado com único comprador) e posteriormente para varejistas e consumidores finais (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008).

Observa-se que para compreender a dinâmica desta cadeia produtiva, a visão mais apropriada é a de redes de Lazzarini *et al.* (2001) – figura 4, onde as transações ocorridas não seguem necessariamente uma lógica linear do produtor de matéria-prima, passando pela industrialização, distribuição até o consumidor final. Existem transações que ocorrem diretamente dos produtores de matéria-prima ao consumidor final, como o caso da venda de plantas medicinais em feiras livres por todo o país, muitas vezes sem a devida padronização e regulamentação.

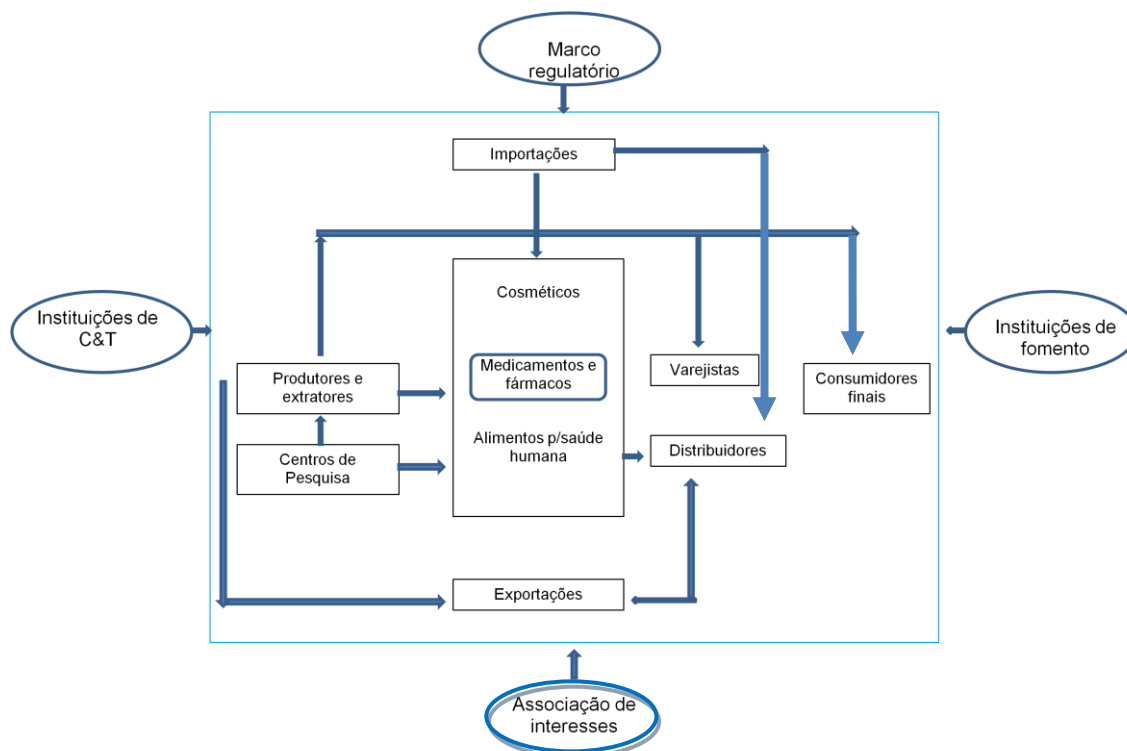


Figura 4. Cadeia produtiva de plantas medicinais: caracterização geral.
 Fonte: Adaptado de Rodrigues, Nogueira e Parreira (2008).

A partir da figura 4, destaca-se que no Brasil existe uma fraca relação do ponto de vista da inovação nesta cadeia produtiva. Isso é representado pela pequena quantidade de plantas medicinais brasileiras que tiveram a requisição de registro para a produção de medicamentos junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Isso demonstra que o potencial brasileiro na exploração econômica da biodiversidade é muito pouco aproveitado. Por que isto ocorre? Algumas hipóteses podem ser levantadas (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008):

- A grande oligopolização do setor de medicamentos e fármacos no plano nacional e internacional inibe investimentos de pequenos e médios laboratórios brasileiros que concorrem no setor;
- O alto custo dos procedimentos de pesquisa exigidos pela atual legislação, levando a grande incerteza no retorno dos investimentos realizados;
- Ausência de uma política industrial e tecnológica mais efetiva para o estímulo de pesquisa e exploração econômica das plantas medicinais;

Atualmente, as barreiras mais fortes para o uso das plantas medicinais na indústria nacional são por um lado os elevados custos com pesquisa, que vão da prospecção da planta medicinal até a fase dos testes pré-clínicos e clínicos. Para o enfrentamento desta questão necessita-se de uma revisão da política industrial e tecnológica brasileira para o setor, onde instrumentos de crédito e de promoção comercial precisam ser reforçados, bem como os mecanismos de normatização da produção dos medicamentos fitoterápicos precisam ser revistos (RODRIGUES; NOGUEIRA; PARREIRA, 2008):

Em virtude da alta tecnologia, dos elevados custos e dos riscos inerentes para o desenvolvimento de um novo medicamento, alguns poucos países desenvolvidos, liderados pelos Estados Unidos e alguns países europeus, detêm as maiores indústrias farmacêuticas mundiais que dominam as modernas tecnologias na área farmacêutica. Somente para exemplificar esses investimentos e riscos, as estatísticas mostram que de cada 30 mil compostos sintetizados pelas indústrias, 20 mil (6,7%) entram nos estudos pré-clínicos; desses 200 (0,67%) atingem a fase clínica I; 40 (0,13%) passam para a fase clínica II; e 12 (0,004%) atingem a fase clínica III. Apenas 8 deles (0,027%) são aprovados e em geral um (0,003%) consegue obter mercado satisfatório (CALIXTO, 2003).

Com isso, o processo de P&D de um medicamento possui uma dinâmica própria, com especificidades e diferentes competências entre si. Sendo importante conhecer em mais detalhes as etapas desse processo e suas implicações nas estratégias das empresas (figura 5) (PIERONI *et al.*, 2009; ROSAS, 2012).

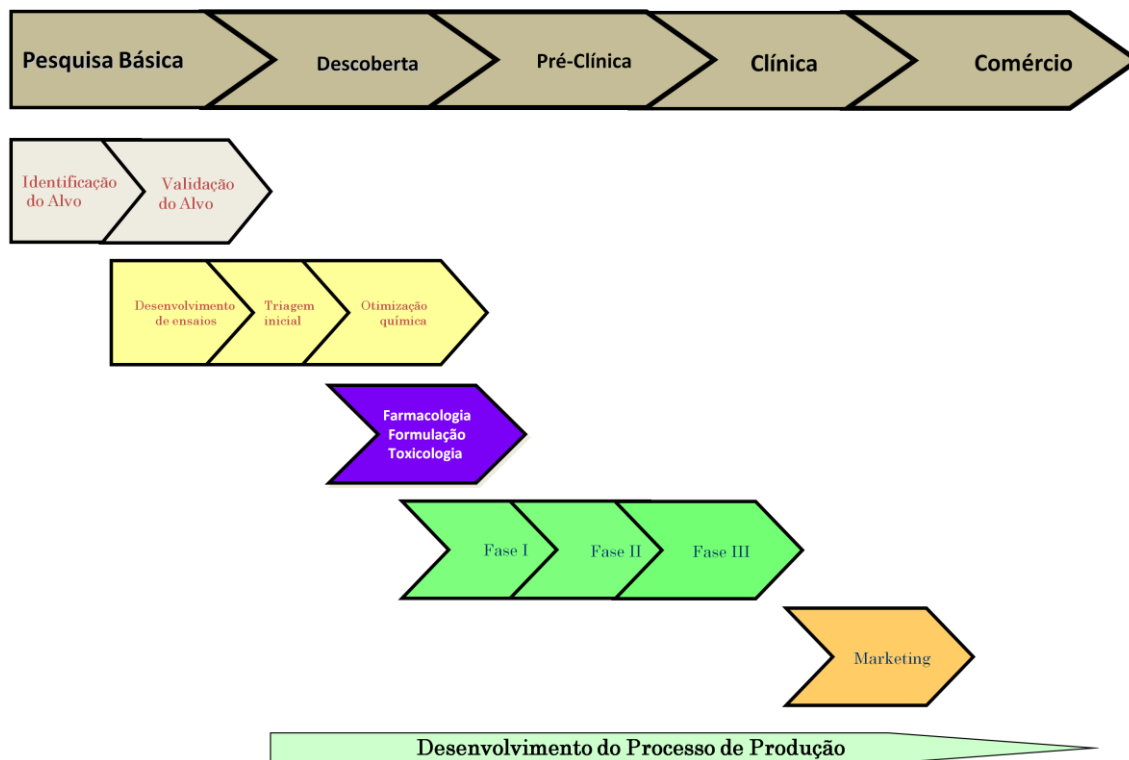


Figura 5. Desenvolvimento de um novo fármaco: dos primeiros passos de um laboratório à comercialização.

Fonte: Adaptado de Rosas (2012).

A pesquisa básica é a fase em que se procura identificar novos compostos que se mostrem promissores no tratamento de alguma doença. Para isso é necessário identificar em quais circunstâncias o desenvolvimento da doença pode ser contido, a fim de determinar o alvo a ser pesquisado. Nesse estágio são pesquisados milhares de compostos, e parte relevante da pesquisa são realizadas nas universidades, institutos e fundações de pesquisa, além de estudos desenvolvidos nas pequenas empresas farmacêuticas e de biotecnologia (PIERONI *et al.*, 2009).

Os compostos que se mostram promissores na etapa de pesquisa básica continuam a ser investigados. Após o isolamento da molécula, passa-se a etapa de desenvolvimento do medicamento com início dos testes pré-clínicos e clínicos, considerados o grande filtro do processo de P&D de novas drogas. Nessa etapa são realizados testes em laboratório (*in vitro*) e em animais (*in vivo*) com o objetivo de checar os parâmetros de segurança e eficácia de um novo composto (PIERONI *et al.*, 2009).

Para os estudos de segurança, são realizados testes de toxicidade a fim de determinar os efeitos nocivos da droga no sistema orgânico, em especial no cardiovascular e reprodutivo, bem como alterações genéticas. Os testes de eficácia têm o objetivo de observar a absorção, distribuição, metabolização e excreção do novo composto e seu grau de estabilidade e pureza. Com isso, são os testes pré-clínicos, em especial em animais, que oferecem as margens de segurança para o início dos testes em humanos, os chamados testes clínicos (PIERONI *et al.*, 2009; ROSAS, 2012).

Os ensaios clínicos constituem o estágio mais caro e demorado do processo de desenvolvimento e consistem em submeter à droga aprovada na etapa pré-clínica a testes de eficácia e segurança em humanos. A partir daí, formula-se um dossiê completo de informações para a obtenção do registro para comercialização dos medicamentos. Os testes clínicos são subdivididos em três fases (CARVALHO *et al.*, 2008; PIERONI *et al.*, 2009):

- Fase I: busca-se conhecer a tolerância/segurança do medicamento em número restrito de voluntários sadios. Para isso, os voluntários recebem doses crescentes do medicamento;
- Fase II: realizam-se testes para avaliar a eficácia terapêutica do novo composto em voluntários portadores da patologia (doentes), ainda em número restrito; com o objetivo de alcançar a dose ótima, ou seja, aquela que consegue combinar os melhores efeitos terapêuticos ao menor conjunto de reações adversas;
- Fase III: ampliam-se os estudos terapêuticos, com maior número de portadores de patologia para determinação do risco-benefício do tratamento. A avaliação é feita de maneira comparativa, utilizando-se outro tratamento de referência.

Depois que se obtêm resultados positivos nesses testes, passa-se à terceira etapa, registro do novo composto, o qual é feito nas agências de regulação sanitária, para fins de comercialização e utilização pela população. Todas as informações são compiladas em formulários específicos para a sua aprovação pelas agências; em geral, este processo leva de um a dois anos, e

ressaltando-se ainda que o produto deva ser registrado em cada um dos países em que será comercializado (PIERONI *et al.*, 2009).

Depois do processo de registro, inicia-se a pós-comercialização, na qual os efeitos e reações adversas inesperadas nos usuários do novo medicamento devem ser acompanhados pela empresa e agência reguladora por meio de testes clínicos. Esta última etapa é conhecida como farmacovigilância ou testes clínicos Fase IV (PIERONI *et al.*, 2009). O quadro 5, a seguir, sintetiza as informações sobre as etapas para desenvolvimento de um medicamento.

Etapas		Duração (Anos)	Testes	Objetivos	Taxa de Sucesso* (%)	Custo Médio (US\$ Milhão)
Pesquisa Básica		4-5	In vitro	Encontrar compostos ativos; determinar alvos; testar mecanismos de ação	Menos de 1	80
	Testes pré-clínicos	1-2	In vitro e em animais	Determinar segurança e eficácia	10	0,2-23
Testes clínicos	Fase I	1-2	20 a 100 voluntários saudáveis	Verificar segurança e dosagem	18	14
	Fase II	1-2	100 a 500 pacientes voluntários	Avaliar eficácia; investigar efeitos colaterais	28	17
	Fase III	2-3	1.000 a 5.000 pacientes voluntários	Confirmar eficácia; monitorar reações adversas	66	62
Registro pós-comercialização		1-2	-	-	91	-
	Fase IV	Contínuo	1.000 a 5.000 pacientes voluntários	Verificar efeitos adversos não previstos na população	-	30

Quadro 5. O processo de P&D e introdução de um novo medicamento no mercado.

Fonte: Adaptado de Pieroni *et al.* (2009).

*Probabilidade de a droga chegar ao mercado.

Entretanto, nos últimos anos têm ocorrido alterações significativas em termos de custos na indústria farmacêutica, que vêm modificando o modelo usual de P&D de novos medicamentos. Essas mudanças decorrem,

basicamente, de três aspectos intimamente relacionados (PIERONI *et al.*, 2009):

- Redução da produtividade da P&D farmacêutica;
- Aumento dos custos regulatórios para aprovação de novas drogas;
- Ampliação e diversificação do conjunto de medicamentos em desenvolvimento nas empresas (*pipeline*).

A redução da produtividade da P&D farmacêutica é refletida no aumento contínuo dos gastos em P&D realizados pelas maiores empresas, em contraposição ao menor número de novas drogas aprovadas por agências reguladoras. A crescente dificuldade para aprovação dessas novas drogas pode ser atribuída, entre outros fatores, ao fato de as agências reguladoras terem aumentado o rigor para registro de um novo medicamento (PIERONI *et al.*, 2009).

Atualmente, há 512 medicamentos fitoterápicos registrados junto à ANVISA, sendo 80 fitoterápicos associados e 432 simples, ou seja, obtidos de derivados de apenas uma espécie vegetal. As principais formas farmacêuticas cadastradas foram as cápsulas com 47,1%, seguido de comprimidos com 20,62%, havendo uma predominância pelas formas farmacêuticas sólidas no registro de fitoterápicos (CARVALHO *et al.*, 2008).

Este valor sofre frequentes alterações, pois a realidade do registro é muito dinâmica, uma vez que a situação dos produtos é constantemente modificada. Diariamente, novos medicamentos são registrados, enquanto outros perdem o registro, seja por indeferimento da solicitação de renovação, cancelamento do registro anteriormente concedido, ou seja, por caducidade, que é caracterizada pela não solicitação de renovação de registro dentro do prazo legal (CARVALHO *et al.*, 2007).

As plantas que mais possuem registro junto à ANVISA na forma de seus derivados para obtenção de fitoterápicos são (CARVALHO *et al.*, 2007):

Planta	Número de Registros
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	33
<i>Aesculus hippocastanum</i> (Castanha da Índia)	29
<i>Cynara scolymus</i> (Alcachofra)	21
<i>Hypericum perforatum</i> (Hipérico)	20
<i>Glycine max</i> (Soja)	20
<i>Valeriana officinalis</i> (Valeriana)	20
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	17
<i>Senna alexandrina</i> (Sene)	14
<i>Cimicifuga racemosa</i> (Cimicífuga)	14
<i>Mikania glomerata</i> (Guaco)	14
<i>Maytenus ilicifolia</i> (Espinheira-Santa)	13
<i>Peumus boldus</i> (Boldo)	13
<i>Paullinia cupana</i> (Guaraná)	12

Quadro 6. Espécies vegetais mais registradas junto à ANVISA.

Fonte: Adaptado de Carvalho *et al.* (2008).

As espécies citadas acima (quadro 6) têm o registro facilitado por não precisarem comprovar critérios de segurança e eficácia terapêuticas, pelo fato dos mesmos serem amplamente reconhecidas pela sociedade científica (CARVALHO *et al.*, 2007).

Por outro lado, em 09 de março de 2010 foi aprovada a RDC nº10 que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA e dá outras providências. Esta resolução considera droga vegetal no âmbito da ANVISA as plantas medicinais ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta ou colheita, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada ou triturada, e que seja relacionada ao Anexo 1 dessa Resolução. As plantas medicinais *in natura* cultivadas em hortos comunitários e Farmácias Vivas reconhecidas junto a órgãos públicos e as drogas vegetais manipuladas em

farmácias de manipulação não estão sujeitas à notificação instituída por esta Resolução, devendo atender às condições estabelecidas em regulamento próprio (PANIZZA, 2010).

Segundo este documento as espécies relacionadas poderão ser designadas como drogas vegetais secas e são considerados medicamentos isentos de prescrição médica, ou seja, qualquer profissional da saúde pode prescrevê-las ou recomendá-las. Na embalagem os fabricantes deverão adotar integral e exclusivamente as informações e alegações terapêuticas apresentadas no Anexo I desta Resolução para cada espécie. São elas: nomenclatura botânica, nomenclatura popular, parte utilizada, forma de utilização, posologia e modo de usar, via (oral/externo), uso (adulto/infantil), alegações, contra-indicações, efeitos adversos, informações adicionais em embalagens e referências (PANIZZA, 2010).

Ainda há várias dificuldades para o controle de qualidade e a comprovação de segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos, devido à complexidade química dos derivados de drogas vegetais. Faltam investimentos em pesquisa com plantas nativas por parte das indústrias, que preferem o registro de produtos baseados em plantas exóticas, por disporem de vasta literatura científica publicada. A dificuldade inerente ao processo de caracterização química e farmacológica dos derivados de drogas vegetais exige tempo e recursos apreciáveis, e investimentos em equipes multidisciplinares (CARVALHO *et al.*, 2007).

Com o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para o registro de fitoterápicos, foi estabelecida a mais recente resolução a RDC nº14 de 31 de março de 2010, o que a difere das outras, é que esta também aceita o registro de medicamentos a partir de algas e fungos multicelulares, reconhecendo o efeito terapêutico dos mesmos, uma vez que já são de uso popular (PANIZZA, 2010).

Contudo, há 119 empresas cadastradas detentoras de registro de fitoterápicos. Sendo, que uma única empresa detém 8,6% dos registros de fitoterápicos válidos. As dez empresas com maior número de registros de fitoterápicos detêm 43,8% dos mesmos (CARVALHO *et al.*, 2008).

Observa-se uma grande concentração das empresas detentoras de registro na região Sudeste do país, seguida da região Sul, como também de número de registros concedidos para estas empresas, sendo ainda muito pequena a participação das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (CARVALHO *et al.*, 2008).

É possível notar a partir desses dados que a indústria de fitoterápicos segue um padrão de desenvolvimento e distribuição bem próximo da indústria de medicamentos sintéticos, concentrando-se nas regiões Sudeste e Sul do país (CARVALHO *et al.*, 2008).

Do total de espécies vegetais com registro, menos de 30% são nativas da América do Sul. Tal fato pode ser visto como um indicativo de que há necessidade de investimentos em pesquisa envolvendo a avaliação da eficácia e segurança de espécies medicinais brasileiras, bem como no desenvolvimento dos fitoterápicos que as contenham (CARVALHO *et al.*, 2008).

Em 2006, duas importantes políticas foram estabelecidas no Brasil. A primeira foi a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), aprovada através da Portaria Ministerial MS/GM nº971 de 03 de maio de 2006. A segunda foi a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF), publicada através do Decreto nº5.813 em 22 de junho de 2006, a qual mais tarde serviu de base para o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos pela Portaria Interministerial nº2960, de 9 de dezembro de 2008 (CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2012).

Ambas as políticas apresentam em suas diretrizes o incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento com relação ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos que possam ser disponibilizados com qualidade, segurança e eficácia à população, priorizando a biodiversidade do país. Estas medidas apontam uma maior valorização e reconhecimento deste recurso terapêutico como alternativa para a população brasileira (CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008).

2.2.3 Bioprospecção do potencial fitoterápico do bioma Mata Atlântica

O bioma Mata Atlântica é considerado um dos conjuntos mais ricos de ecossistemas em termos de diversidade biológica no planeta. É composto de uma série de fitofisionomias bastante diversificadas, que propiciou uma significativa variabilidade ambiental e, como consequência, a evolução de um complexo biótico de natureza vegetal e animal altamente rico (CRUZ *et al.*, 2007; LUIZ, 2010).

A Mata Atlântica situa-se ao longo da costa atlântica, englobando uma área de 1.306.000 km², cerca de 15% do território nacional, abrangendo estados das regiões sul, sudeste, centro-oeste e nordeste (CRUZ *et al.*, 2007; LUIZ, 2010). De acordo com sua localização, este bioma é considerado um dos 25 *hotspots* (maior biodiversidade) mundiais de biodiversidade e a segunda maior floresta pluvial tropical do continente americano (SILVA; FRANCO, 2010).

Todavia, o seu solo em relação ao clima, à geologia e a outros fatores do ambiente, é considerado como o melhor estratificador de ambientes. Ele varia em pequenas distâncias e suas características, inclusive as topográficas, podem originar padrões intrincados de disponibilidade de recursos, como radiação solar direta, água e nutrientes, o que influencia a vegetação, a sustentabilidade agrícola, a instabilidade à erosão e aos desbarrancamentos e a biodiversidade (RESENDE; LANI; REZENDE, 2002).

Somado a isso, tais remanescentes contêm recursos genéticos de importância econômica, os quais tendem a desaparecer em decorrência da erosão cultural, levando à perda do conhecimento tradicional que as comunidades possuem. Embora, a diversidade genética vegetal seja bastante significativa, poucas espécies (15% a 17%) têm sido cientificamente estudadas para a avaliação de sua qualidade, segurança e eficácia terapêutica, o que dificulta a indicação médica de plantas medicinais para o tratamento de algumas afecções (SILVA; FRANCO, 2010).

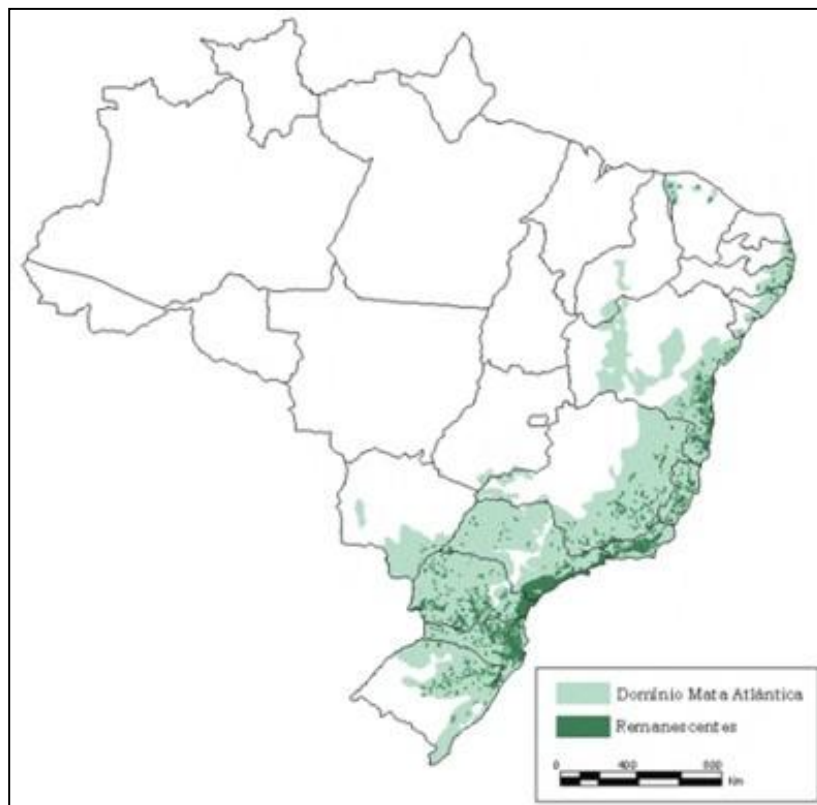


Figura 6. Mata Atlântica e seus remanescentes
Fonte: RBMA (2012).

A exploração de recursos genéticos de plantas medicinais no país (figura 6) está relacionada, em grande parte, à coleta extensiva e extrativa do material silvestre e apesar do volume considerável da exportação de várias espécies medicinais na forma bruta ou de seus subprodutos, pouquíssimas espécies chegaram ao nível de serem cultivadas, mesmo em pequena escala. O fato torna-se marcante quando consideramos as espécies nativas, cujas pesquisas básicas ainda são incipientes (SILVA; FRANCO, 2010).

A Mata Atlântica (figura 6) é um imenso reservatório de conhecimento ainda inexplicável. Os estudos de seu potencial em plantas medicinais deverão ser intensificados nos próximos anos, visto que nesse ambiente encontramos a concentração de grandes empresas detentoras do registro de fitoterápicos (CARVALHO *et al.*, 2008), além da riqueza de novos fármacos nos princípios bioativos em plantas medicinais. Dentro desses princípios bioativos encontramos os óleos essenciais, que podem ser usados *in natura* na formulação de medicamentos, cosméticos e aditivos em alimentos como

também empregados em diferentes setores da indústria química como matéria-prima, sendo transformado em outras substâncias de maior valor agregado. Um exemplo é o safrol, isolado do óleo essencial da canela de sassafrás, utilizado na preparação do piperonal, para indústria de cosméticos, e do butóxido de piperonal para defensivos agrícolas (LUIZ, 2010).

Sendo assim, a valoração econômica dos recursos naturais permite o seu uso de forma sustentável, o que tem repercussão no âmbito da pesquisa e nos cenários de tomada de decisão, onde diversos atores e instituições negociam os processos de execução das políticas ambientais (CAMPORA, MAY, 2006).

No entanto, os projetos conservacionistas têm investido grandes somas na região amazônica, porém, para a conservação da biodiversidade na América do Sul seria necessário à conexão entre o desenvolvimento agrícola e a conservação, de maneira que os projetos de biodiversidade estivessem vinculados a incrementos gerais no desenvolvimento econômico e que houvesse investimentos também em outras regiões (ZAÚ, 1998).

Vale ressaltar, que a Mata Atlântica devido a sua heterogeneidade cobria inicialmente cerca de 150 milhões de hectares, somada as suas características geográficas incluíam mais de 20 mil espécies de plantas. Atualmente, esta formação encontra-se reduzida a 11%-16% do território original, de forma altamente fragmentada, com remanescentes menores que 100 hectares (LUIZ, 2010).

Os índices de desmatamento são muito mais graves no estado do Nordeste do Brasil, onde restam apenas de 1% a 2% da cobertura vegetal original, estando a maioria no sul do estado da Bahia. Nos estados que fazem parte do corredor central (Bahia e Espírito Santo) e da Serra do Mar (Rio de Janeiro, parte de Minas Gerais e São Paulo), as proporções de matas remanescentes variam de 2,8% em Minas Gerais e 21,6% no Rio de Janeiro (SILVA; FRANCO, 2010).

Todavia o intenso desmatamento e fragmentação, a Mata Atlântica, juntamente com seus ecossistemas associados, ainda é extremamente rica em biodiversidade, abrigando uma proporção elevada das espécies brasileiras,

com altos níveis de endemismo. Estima-se que existam cerca de 250 espécies de mamíferos (55 endêmicas), 340 de anfíbios (90 endêmicas), 1.023 de aves (188 endêmicas), e cerca de 20.000 espécies de árvores, metade das quais são endêmicas. Mais de dois terços das espécies de macacos também são endêmicas (SILVA; FRANCO, 2010).

Apesar de ser uma das florestas mais ricas em termo de biodiversidade do planeta, ao mesmo tempo é considerada como uma das mais ameaçadas, mas ainda é um *hotspot* (LUIZ, 2010).

Dentro deste contexto mundial da transformação da paisagem, os fragmentos florestais ganharam enorme importância. No caso do Brasil, com pequenos territórios protegidos legalmente, os estudos em fragmentos vêm se intensificando e alcançando grande relevância (ZAÚ, 1998).

De acordo com a ótica da utilização racional do meio, enfatiza-se a proposta de múltiplos usos para áreas florestadas, como alternativa ao uso atual da terra, baseado na transformação e consequente fragmentação das florestas ainda existentes. Neste contexto o conhecimento da dinâmica ecológica em fragmentos florestais e corredores de vegetação tornam-se de suma importância no binômio conservação/desenvolvimento (ZAÚ, 1998).

Contudo, outro fator inerente à fragmentação de habitats e à dispersão de sementes é o tamanho do fragmento, o que acarreta aumento no efeito de borda, que é responsável pela diminuição da umidade, aumento da concentração de luz e elevação da temperatura, afetando o recrutamento e a sobrevivência de plântulas e/ou plantas, além da fragmentação estar relacionada como causa potencial do rompimento do mutualismo-chave que inclui a polinização e a dispersão de sementes (LUIZ, 2010).

Somado a isso, apesar da valorização atual do conhecimento tradicional sobre plantas medicinais, as quais estão levando muitos pesquisadores de diversas áreas, além das indústrias farmacêuticas a investirem em pesquisas que comprovem a segurança e eficácia do uso dessas ervas para os mais diversos tratamentos, como alternativa de tentar reduzir os efeitos adversos das drogas convencionais; a fragmentação cada vez mais acentuada das florestas causa a perda de matéria-prima, as quais carregam consigo todas as

fontes de recursos genéticos com potencial terapêutico (SILVA; FRANCO, 2010).

Apesar da devastação que vem ocorrendo na Mata Atlântica, a mesma ainda possui uma fração significativa da diversidade original, se faz necessário o manejo da espécie para que não ocorra sua extinção. Entretanto cabe ressaltar que com o recrutamento de novos indivíduos é condicionado a áreas estruturadas, e que ambientes alterados impedem o avanço sucessional e a presença da referida espécie (LUIZ, 2010).

Segundo Luiz (2010), os sistemas de manejo tradicional têm sido estudados por diferentes pesquisadores em regiões neotropicais, podendo-se chegar a dois tipos básicos de manejo: manipulação de comunidades vegetais e manipulação de espécies individuais.

Com isso, ao se propor manejo de uma espécie visando o seu uso e sustentabilidade ambiental, deve ser considerada a densidade, ou seja, número de indivíduos por unidade de área, bem como aspectos ecológicos da espécie e, principalmente, o estado de conservação da floresta, o que viabilizará sua permanência no local com perspectiva de uso futuro para produção de fitomedicamentos (LUIZ, 2010).

2.2.3.1 Exemplos de plantas medicinais da Mata Atlântica com potencial uso terapêutico

A família Cecropiaceae é composta por espécies utilizadas para fins medicinais, distribuídas em seis gêneros, sendo *Cecropia* o mais importante. Este gênero é conhecido popularmente por embaúba e formado por 75 espécies tropicais encontrados ao redor das florestas densas, lagos e áreas devastadas. No Brasil, a espécie *Cecropia hololeuca*, conhecida popularmente por embaúba branca, está presente entre as plantas medicinais da lista oficial da Farmacopéia, mas no uso popular a espécie *C. peltata* é empregada para casos de tosse, bronquite, asma, diabetes e hipertensão. Já, a *C. pachystachya* é usada em casos de problema cardiovascular, a *C. obtusifolia*

para controle de diabetes tipo 2 e antiinflamatório para casos de reumatismo comprovada em estudo farmacológico (STANGE *et al.*, 2009).

A *Cecropia hololeuca* (figura 7) é nativa e abundante na vegetação secundária das matas úmidas do litoral e das serras, mais especialmente as do sudeste e sul do Brasil (GONÇALVES, 2007).



Figura 7. *Cecropia hololeuca* em sistema agroflorestal.

Fonte: http://www.geophylists.com/brazil_other.html, 2012.

As folhas são usadas tradicionalmente em todo o Brasil como chá diurético, preparado geralmente com as folhas secas caídas das árvores. Sua ação diurética e anti-hipertensiva, assim como sua atividade antiinflamatória já estão comprovadas, cientificamente, através de ensaios pré-clínicos (GONÇALVES, 2007). Somado a isso, têm ação brônquica através da decocção de sua casca (MEDEIROS; FONSECA; ANDREATA, 2004), além do efeito antibacteriano (SOUZA, 2006) e cicatrizante, através do uso oral pela decocção de seu broto (SILVA, 2011).

Dentre os componentes registrados em sua análise fitoquímica estão: glicosídeos (ambaína), lipídios, alcalóides (cecropina), taninos, triterpenóides (B-sitosterol e A-amirina), leucocianidina, proantocianidina, polifenóis, ácidos behenico, cerótico, araquídico, clorogênico, lignocérico, esteárico, ursólico e

flavonóides (isovitexina), de ação anti-hipertensiva, isolado do extrato alcoólico de *Cecropia glaziovii* que, provavelmente é o princípio ativo responsável pela atividade dos extratos deste gênero sobre a pressão arterial (GONÇALVES, 2007).

Além de desempenhar a ação terapêutica, a embaúba participa no manejo do sistema agroflorestal, de forma a ajudar na conservação, reflorestamento e uso sustentável da floresta. Dentre as funções exercidas pelas árvores nos sistemas destaca-se o uso como cobertura do solo, alimentação (animal e humana), madeira para consumo doméstico e para infraestrutura, fornecimento de sombra e atração de fauna dentre outras (SOUZA, 2006).

Em relação a outras espécies do gênero *Cecropia*, a *Cecropia glaziovii* (figura 8), ou embaúba-vermelha é frequente nas regiões centro e sul do Brasil (LUENGAS-CAICEDO, 2005).

Alguns estudos farmacológicos desenvolvidos no Brasil foram realizados com a espécie *Cecropia glaziovii*, indicando que o extrato aquoso apresentou efeito broncodilatador, antihipertensivo e antidepressivo provavelmente atribuído aos compostos majoritários catequinas, procianidinas, flavonóides presentes nesse extrato. Estes dois últimos compostos também foram responsáveis por comprovar a ação anti-hipertensiva dessa espécie em estudo desenvolvido com animais e humanos, o qual também pôde identificar a fração butanólica, que é responsável pelo bloqueio dos canais de cálcio (LUENGAS-CAICEDO, 2005). Outros estudos identificaram a presença da flavona isoorientina e ácido clorogênico como prováveis compostos envolvidos no efeito hipoglicemiante de *C. obtusifolia* (STANGE *et al.*, 2009).

Ao analisar o extrato aquoso como forma de identificar alguma citotoxicidade, foi encontrada nas folhas de *Cecropia glaziovii*, presença de taninos, flavonóides, fenóis, antraquinonas, cumarinas, catequinas, proteínas, açúcares redutores, depsídeos/depsidonas e triterpenos. A ausência de compostos como alcaloides, principalmente os pirrolizidínicos, pode ser uma explicação pela ausência de efeitos tóxicos, uma vez que esses metabólitos

são responsáveis pela hepatotoxicidade de algumas espécies medicinais como o confrei (*Symphytum officinalis*) (STANGE *et al.*, 2009).

A partir do seu efeito terapêutico, a *Cecropia glaziovii* (figura 8), é empregada nas formas de infusão, decocção, extrato fluido, tintura e xarope das folhas e brotos. Foi uma das plantas incluídas no Programa Brasileiro de Pesquisa em Plantas Medicinais da Central de Medicamentos – CEME (LUENGAS-CAICEDO, 2005).



Figura 8. *Cecropia glaziovii*

Fonte: <http://webdrm.cpqba.unicamp.br>, 2012.

O gênero *Vernonia* (Asteraceae) contém mais de 1000 espécies distribuídas em áreas tropicais e subtropicais da Ásia, África e América, e destas, mais de 350 são encontradas na América do Sul, mais abundantemente no sul do Brasil, Argentina, Paraguai e Bolívia. Muitas espécies do gênero *Vernonia* são utilizadas medicinalmente em alguns países da África para o tratamento da malária, amebíase, infecções e doenças sexualmente transmissíveis (DIAZ *et al.*, 2008).

Algumas espécies deste gênero já tiveram sua ação terapêutica comprovada cientificamente. Dentre estas destacamos, por exemplo, as espécies *V. colorata*, com atividade antibacteriana e antiinflamatória; *V. cinerea*

com atividade analgésica, antipirética, antiinflamatória e ação citotóxica; *V. arborea* com atividade antifúngica; *V. amygdalina* como agente antimalárico e anticancerígeno; *V. scorpioides* com atividade antifúngica e *V. liatroides* com ação de relaxante muscular (DIAZ *et al.*, 2008).

A espécie *Vernonia polyanthes* (figura 9) pertencente à família Asteraceae, sendo popularmente conhecida como assa-peixe. É uma planta silvestre, comum nos Cerrados de Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso e Goiás (FONSECA, 2008).

Além disso, a espécie tem potencial apícola e suas folhas possuem propriedades medicinais (FONSECA, 2008), sendo popularmente usadas sob a forma de chás ou xaropes das folhas ou flores (PEREIRA; OLIVEIRA; LEMOS, 2004) e empregadas em quadros de gripe, resfriados, tosses, pneumonia, bronquites, febre, malária, cálculos renais, contusões, hemorroidas, afecções gástricas e infecções do útero, além de ser produtora do óleo essencial. Estudos revelaram também sua ação sobre micobactérias (SILVA, 2010; JORGETTO *et al.*, 2011).

Estudo demonstrou que o extrato bruto de *V. polyanthes* apresenta os seguintes compostos: fenóis, taninos, chalconas, auronas, flavonóides, saponinas, ácidos fixos fortes, esteroides livres e quinonas sintetizadas pelas plantas durante o chamado metabolismo secundário, apresentando diversas propriedades biológicas (JORGETTO *et al.*, 2011).

Esta espécie por ser uma erva daninha (figura 9), muito resistente comum em pastos e lavouras e de difícil controle, se torna de fácil acesso à população, somada às suas atividades terapêuticas, o que a torna um potencial fitoterápico para estudo (DIAZ *et al.*, 2008).



Figura 9. *Vernonia polyanthes*
Fonte: www.braziliamforest.com.br, 2012.

A espécie *Passiflora alata* (figuras 10 e 11), conhecida popularmente como maracujá-doce, pertence à família Passifloraceae, do gênero *Passiflora*, amplamente distribuída nos trópicos, a maioria habitante da América Tropical, sendo uma espécie nativa da América do Sul, especialmente do Brasil, mas encontrada também no Peru, Paraguai e Argentina (BERNACCI; MELETTI; SOARES-SCOTT, 2003; BARBOSA, 2006).

O cultivo desta espécie faz parte da cultura típica de países tropicais que são responsáveis por cerca de 90% da produção mundial. Os pomares têm se expandido em função do preço do produto comercial, além de ser cultivada para fins medicinais, ornamentais e culinários (BERNACCI; MELETTI; SOARES-SCOTT, 2003; SILVA et al., 2005).

O Brasil é o maior produtor de maracujá, seguido pelo Peru, Venezuela, África do Sul, Sri Lanka e Austrália. No Brasil, destacam-se os Estados da Bahia, São Paulo, Sergipe, Minas Gerais, Goiás, Espírito Santo, Ceará, Pará, Rio de Janeiro e Alagoas (SILVA et al., 2005). Além disso, esta espécie é característica da floresta pluvial da encosta atlântica no Estado de Santa Catarina (BARBOSA, 2006).

A *Passiflora alata* (figura 10) está mostrando ser uma opção apropriada para ocupar não somente o mercado interno, onde seus frutos atingem preços elevados como também o mercado externo de fruto *in natura* (SILVA et al., 2005), devido ao seu principal uso estar na alimentação humana, na forma de sucos, doces, sorvetes e licores (BARBOSA, 2006).

A planta apresenta ação sedativa e hipnótica (BERNACCI; MELETTI; SOARES-SCOTT, 2003; SILVA et al., 2005). Suas folhas (figura 11) são muito utilizadas na medicina popular em casos de nervosismo, histerismo, neurastenia, perturbações da menopausa e insônia. A solução extrativa de suas folhas é incluída em muitas preparações farmacêuticas brasileiras, embora existam poucos estudos acerca de seus componentes químicos e propriedades farmacológicas. Foi demonstrado recentemente que a *P. alata* poderia induzir alergia respiratória (BARBOSA, 2006).

Somado a isso, a espécie apresenta em sua composição química: c-heterosídeos do apigenol e da luteolina, glicosídeos cianogênicos, princípios amargos (passiflorina), estigmasterina (esterina), n-nanacosano, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoléico, amilase, sacarase, taninos condensados e hidrolizáveis, catecol, ácido gálico, açúcares, gomas e resinas (BARBOSA, 2006). Além de alcalóides, polifenóis e as saponinas serem os principais responsáveis pelos efeitos farmacológicos, muitos dos flavonóides ainda não foram identificados (PARIS *et al.*, 2002).

Os alcalóides tem ação sob o sistema nervoso central, já os polifenóis como os flavonóides tem ação sobre o sistema circulatório, como no caso da hipertensão, além de ser cofator da vitamina C, e ainda possuem uma ação antitumoral, antiviral, anti-hemorrágica, hormonal, antiinflamatória, antimicrobiana e anti-oxidante. As saponinas que têm a função emulsificante e esta espécie ainda são ricas em vitamina c, cálcio e fósforo (BARBOSA, 2006).



Figura 10. *Passiflora alata*
 Fonte: <https://picasaweb.google.com>, 2012.



Figura 11. Muda de *Passiflora alata*
 Fonte: Arquivo do Paf, 2012.

A *Schinus terebinthifolius* (figura 12), a popular aroeira vermelha ou pimenta-rosa, pertencente à família Anacardiaceae, é uma planta heliófita e pioneira, comum em beira de rios e córregos, crescendo em terrenos secos e pobres. Ocorre desde a restinga até as florestas pluviais, sendo uma espécie arbórea comum na América do Sul, principalmente em regiões de serras litorâneas (LIMA *et al.*, 2004; GOMES *et al.*, 2012; LIMA, 2008).

A aroeira (*Schinus terebinthifolius*) planta nativa da região sul do Brasil, Argentina, Uruguai, Paraguai, Chile, Peru e Bolívia. Está distribuída por todo o litoral paranaense. Floresce de novembro até março, às vezes irregularmente e frutifica em seguida. Os frutos podem permanecer até a próxima floração (LIMA, 2008).

A *Schinus terebinthifolius* possui importância comercial por se tratar de uma planta com propriedades medicinais, fotoquímicas e alimentícias, pelo consumo de seus frutos a pimenta rosa, utilizados na cozinha nacional e internacional como um tipo de condimento alimentar (LIMA, 2008).

Esta espécie faz parte da cultura e da tradição local de algumas comunidades tradicionais, como a comunidade de Arraial do Cabo (R.J.), onde é usada para tingir rede de pesca, com a finalidade de evitar o ataque excessivo dos peixes à rede (GOMES *et al.*, 2012).

Somado a isso, é uma importante fonte de goma-resina, seu exsudato tem propriedades febrífugas, homeostática e antitussígena. Seus frutos são numerosos, pequenos, de coloração vermelho-brilhante e portadores de uma secreção pegajosa que exerce um efeito paralisante sobre pássaros, quando ingeridos, provavelmente devido ao efeito tóxico da secreção (LIMA, 2008).

A pequena semente do fruto da aroeira vermelha é utilizada essencialmente para acrescentar sabor e refinamento aos pratos da culinária universal. No entanto, a aroeira é especialmente apropriada para a confecção de molhos que acompanham as carnes brancas, de aves e peixes, por não abafar seu gosto sutil (GOMES *et al.*, 2012; LIMA, 2008).

Além disso, apresenta potencial anti-séptico, antiinflamatório, balsâmico, hemostático. Tem sido usado como um tônico e para o tratamento de ferimentos, infecções urinárias e respiratórias, além de ter propriedades anti-diarréica, antileucorreica, adstringente, diurética, emenagoga, purgativa, estomáquica, vulnerária, fungicida e bactericida. Seus efeitos são descritos na medicina popular em regiões distintas do Brasil (LIMA, 2008).

A entrecasca da aroeira é largamente usada na medicina popular do nordeste brasileiro para o tratamento de problemas dermatológicos e ginecológicos, sendo verificadas experimentalmente sua atividade cicatrizante, antiinflamatória e antiulcerogênica (MORAIS *et al.*, 2005).

A composição fenólica das cascas é diferente da composição fenólica das folhas. O estudo químico e microscópico desta espécie demonstrou que tanto as folhas como as cascas são ricas em taninos e em óleo essencial, mas diferindo substancialmente no que se refere à presença de saponinas. Entretanto a ação cicatrizante, antiinflamatória e analgésica da droga residem nos taninos. A reação de Shinoda, positiva para as cascas, sugere a presença de flavonóides, o que indica uma potencialização da ação cicatrizante das cascas de *Schinus terebinthifolius*, pois os flavonóides são geralmente antiinflamatórios (LIMA, 2008).

Em estudos realizados no combate do processo inflamatório e no reparo tecidual de lesões ulceradas em mucosas bucais de ratos, observou-se um fechamento epitelial acelerado, maior proliferação vascular e fibroblástica,

sendo assim, são empregadas no tratamento de estomatites, inflamações bucais, tumores e cistos localizados na cavidade bucal, além de traumatismos causados por próteses mal adaptadas (LIMA *et al.*, 2004; LIMA, 2008).

Foram isolados ainda compostos mais apolares como cicloeucalenol e cicloeucalenona a partir do extrato hexânico da entrecasca, que apresentam atividade antioxidante (MORAIS *et al.*, 2005).

A partir de seus inúmeros princípios ativos e suas atividades terapêuticas, esta espécie (figura 12) desperta o grande interesse das indústrias e laboratórios na fabricação de fitofármacos, como, por exemplo, o uso do tanino vindo da casca de aroeira, com potente ação anti-inflamatória e cicatrizante (GOMES *et al.*, 2012).



Figura 12. *Schinus terebinthifolius*

Fonte: http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Schinus_terebinthifolius_fruits.JPG, 2012.

A espécie *Eugenia uniflora* (figuras 13 e 14), pertencente à família Myrtaceae, do gênero *Eugenia*, popularmente conhecida como pitangueira, é uma árvore frutífera medindo cerca de 6-12 metros de altura, podendo ser utilizada no paisagismo ou cultivada em pomares domésticos (SCALON *et al.*, 2001). É nativa do Brasil até o norte da Argentina e Uruguai (VIZZOTTO, 2006), porém pode-se encontrar em diversos países (Espanha, Colômbia, El

Salvador), uma vez que se adapta favoravelmente às diferentes condições climáticas e edáficas (LIMA; MELO; LIMA, 2002).

A madeira da pitangueira é empregada na confecção de cabos de ferramentas e outros instrumentos agrícolas. Floresce entre agosto e novembro e os frutos (figura 13) amadurecem entre outubro e janeiro (SCALON *et al.*, 2001).

Nos últimos anos a região nordeste iniciou um cultivo mais tecnificado para exploração comercial desta fruta de alto potencial econômico, uma vez que a principal forma de comercialização é a polpa congelada (VIZZOTTO, 2006).

Sendo assim, o consumo de frutas e hortaliças tem aumentado principalmente em decorrência do seu valor nutritivo e efeitos terapêuticos. Estes alimentos contêm diferentes fitoquímicos, muitos dos quais possuem propriedades antioxidantes que podem estar relacionada com o retardo do envelhecimento e a prevenção de certas doenças. Alguns compostos antioxidantes, além dos bem conhecidos como o beta-caroteno, vitamina C e vitamina E, tem contribuído para a total capacidade antioxidante desses vegetais, como os compostos fenólicos que exibem ação antioxidante presentes nos sucos comerciais (LIMA; MELO; LIMA, 2002).

As suas folhas, têm sido referenciadas como eficientes no tratamento de diversas enfermidades como febre, doenças estomacais, hipertensão, obesidade, diabetes, reumatismo, bronquite, tosses, disenterias, verminoses, além de sua comprovada atividade calmante e antiinflamatória (SCALON *et al.*, 2001; LIMA; MELO; LIMA, 2002; VIZZOTTO, 2006; AURICCHIO *et al.*, 2007).

Em vários estudos, ainda com as folhas da pitangueira, observou-se vaso-relaxamento dos anéis da aorta torácica, vasodilatação, atividade diurética, atividade cardiovascular e inibição da DNA polimerase. Também foi observada inibição da digestão de açúcares e gorduras, reduzindo a absorção gastrointestinal destes nutrientes, o que pode ser eficiente no tratamento de diabetes e obesidade. Porém, apesar da atividade cardiovascular, estes extratos podem apresentar riscos para pacientes com arritmia cardíaca. Como atividade antioxidante dos extratos das folhas (figura 14), a pitanga inibe

peroxidação lipídica e remove radicais livres. Extratos das folhas da pitanga apresentam atividade contra *Trypanosoma congolense* e moderada atividade bactericida sobre *S. aureus* e *E. coli* e o extrato das frutas também apresentaram alta atividade antimicrobiana contra diversas outras bactérias (VIZZOTTO, 2006; AURICCHIO *et al.*, 2007).

Em relação à fitoquímica da planta, encontram-se os polifenóis, com atividade antioxidante, as antocianinas responsáveis pelo pigmento e suas nuances de cores, sendo usado como corantes naturais nos alimentos comerciais e os carotenóides, estas três substâncias são responsáveis no combate de doenças cardiovasculares e do câncer (LIMA; MELO; LIMA, 2002; VIZZOTTO, 2006).

Além disso, há os compostos fenólicos da família dos flavonóides, os terpenóides e os taninos hidrolisáveis. Somada a sua composição centesimal (%): umidade (90), resíduo mineral (0,28), lipídios (0,23), proteínas (0,76), fibras (2,10), carboidratos totais (8,26), ácido ascórbico (14,0), valor calórico (30 kcal/100g) e vitamina A (900 mcg/100g). Sem contar os óleos essenciais, este conjunto é responsável por suas inúmeras propriedades terapêutica (VIZZOTTO, 2006).

Contudo, além de sua atividade farmacológica, a pitanga (figura 13) é utilizada na cosmetologia, fornecem geleias, doces, refrescos, sorvetes, licores e vinhos de qualidade apreciável. A pitangueira é recomendada também para reflorestamento heterogêneo destinado à recomposição de áreas degradadas de preservação permanente, visando proporcionar alimento a avifauna (SCALON *et al.*, 2001).



Figura 13. *Eugenia uniflora*
 Fonte: <http://frutasraras.sites.uol.com.br/eugeniapitanflora.htm>, 2012.



Figura 14. Folha de
Eugenia uniflora
 Fonte: Arquivo do Paf, 2012.

2.2.4 Plantas medicinais no mercado veterinário

A fitoterapia tem crescido em importância devido ao mercado de produtos orgânicos, preocupação com os resíduos de medicamentos em produtos de origem animal, preocupação com o meio ambiente e também devido ao custo mais baixo de tratamento quando empregado fitoterápicos no tratamento das doenças que acometem animais de produção, esporte ou de companhia (SILVA, 2009).

Em busca da diminuição de efeitos colaterais provocados pela alopatia e no anseio de técnicas mais personalizadas, donos de animais de estimação já encontram no mercado produtos alternativos e profissionais gabaritados na área de Medicina Veterinária. Por ser, uma medicina alternativa, a fitoterapia pode ser uma opção do veterinário, ao escolher entre o remédio alopático, o produto fitoterápico, ou o uso concomitante dos dois (OZAKI; DUARTE; MORUMBI, 2006).

No entanto, apenas 1% do mercado de fitoterápicos, no país, é voltado ao segmento veterinário. Porém, é o setor que mais cresce – cerca de 25% ao ano. Hoje, os fitoterápicos já representam cerca de 6,7% do mercado total de medicamentos (OZAKI; DUARTE; MORUMBI, 2006).

Em busca do crescimento deste setor, ocorre o resgate do conhecimento tradicional na descoberta por novos fitofármacos; e, é dentro

deste contexto que se insere o termo “etnoveterinária”, a qual é a ciência que envolve a opinião e o conhecimento das práticas populares utilizadas para o tratamento ou prevenção das doenças que acometem os animais (ALMEIDA; FREITAS; PEREIRA, 2006).

Assim, são introduzidas quatro ideias que envolvem o termo etnoveterinária (SCHUCH, 2007):

- São os conhecimentos que organizam as estratégias de produção e saúde animal em sistemas de produção não industrializados;
- Também conhecidos como “conhecimento veterinário existente”, é a fusão das informações tradicionais e ocidentais sobre o ambiente, mercado, saúde e nutrição animal, padrões de doenças e estratégias de manejo;
- É aquele conhecimento que é experimental, mágico ou místico, tradicional e experimentado na natureza;
- É a soma do conhecimento local – passado e presente.

Porém, por estes conhecimentos estarem enraizados na cultura de povos tradicionais, caíram no descrédito da população mais jovem, devido à busca por resultados mais rápidos e a falta de sabedoria do uso das plantas medicinais, os alopáticos se tornaram os prioritários nas prescrições médicas. Com isso, para que este conhecimento não fique limitado apenas às pessoas mais idosas, e sim continue se disseminando ao longo das gerações, é necessário dar continuidade ao uso das ervas medicinais para o tratamento e prevenção das diversas doenças que atingem a população animal/humana (ALMEIDA; FREITAS; PEREIRA, 2006).

Desta forma, diante da importância da fitoterapia e da escassez de pesquisas em Medicina Veterinária, torna-se necessário estudar e aprofundar os efeitos terapêuticos das plantas inseridas no contexto agroecológico e social da população, pois mudanças no uso da terra devido à urbanização destroem muito o habitat das plantas úteis, e os raizeiros tradicionais não propagam os seus conhecimentos. Assim, a perda do conhecimento medicinal tradicional em uma cultura que submetida a uma mudança rápida é tão irreversível quanto à perda da espécie da planta. Consequentemente, esforços devem ser feitos

para documentar o uso medicinal das plantas antes que muitas destas sejam eliminadas, ou ainda que curandeiros abandonem suas práticas médicas (MARINHO *et al.*, 2007).

O futuro profissional médico veterinário é o estudante de hoje, e é nele que a fitoterapia deve estar presente para que seja incentivado, o primeiro a conhecer tratamento e reconhecê-lo como válido (ALMEIDA; FREITAS; PEREIRA, 2006).

Um veterinário experiente em fitoterapia irá, com certeza, encontrar a planta certa para cada caso. Atualmente, dispomos no mercado de laboratórios fitoterápicos sérios, de qualidade comprovada que produzem produtos fitoterápicos totalmente naturais, nas concentrações certas de plantas cultivadas especialmente para servirem de remédio. Também há as farmácias de manipulação que fornecem os concentrados de plantas da mais alta pureza (OZAKI; DUARTE; MORUMBI, 2006).

Um exemplo do que está acontecendo é o que está ocorrendo na atenção primária e secundária na Medicina Veterinária em que o estudo da medicina tradicional vem ganhando espaço. A produção de alimentos de origem animal nas modernas criações baseia-se no uso em larga escala de produtos químicos de alto custo e que resultam em resíduos nos alimentos, com potencial e comprovado risco à saúde dos consumidores. Como no caso da Comunidade Europeia que tem restringido o uso de aditivos antibióticos químico-sintéticos na alimentação animal, criando diversas barreiras ao comércio internacional, na busca de um alimento de menor risco a saúde da sua produção e a redução da ocorrência de resistência bacteriana à antibióticos. Na tentativa da manutenção da produtividade, começam a aparecer na literatura publicações que buscam validar saberes tradicionais associados à metodologia moderna de produção animal, utilizando extratos de plantas medicinais em substituição aos antibióticos e outros químico-convencionais (SCHUCH, 2007).

Com isso, optou-se por este setor de desenvolvimento de fitoterápicos, por ser uma área em que a inovação e conseqüentemente a geração e análise de oportunidades são impulsionadas intensamente pela crescente expansão de

mercado não só no Brasil como também no mundo por ser determinante na sanidade animal tanto de animais de companhia como de animais destinados à alimentação. Além disso, as rigorosas exigências internacionais em relação à certificação da qualidade de carne bovina e de frango – setores em que o Brasil é um dos principais exportadores mundialmente- o ressurgimento de zoonoses pela problemática da resistência dos microorganismos aos fármacos existentes, a concorrência intensificada pelas fusões e aquisições e o aumento do rigor regulatório quanto às boas práticas de fabricação têm impulsionado o setor farmacêutico veterinário a inovar cada vez mais (SILVA, 2009).

Sendo assim, são utilizados cerca de mais de 300 espécies de plantas medicinais na veterinária, tanto na clínica, como na forma homeopática, florais de Bach, fitoterapia, manipulação de fórmulas veterinárias, cosmetologia e até mesmo formas industrializadas de fitoterápicos de uso veterinário. A Homeo Pet, pertencente ao laboratório Real H-nutrição e saúde animal-, possui um catálogo de medicamentos homeopáticos contendo cerca de 24 produtos homeopáticos existentes no mercado e de grande aceitabilidade tanto pelos médicos veterinários quanto pelos seus clientes, pois trabalham com diversas linhas desde anti-helmínticos, cicatrizantes, imunoestimulantes para pele, linhas homeopáticas para sistema urinário, digestivo, estimulantes do sistema muscular, reprodutor, parto e crescimento, além de trabalhar com produtos para o sistema esquelético com ação analgésico, antiinflamatório e recompositora, somado aos produtos para qualidade de vida, que regula o funcionamento do coração, do sistema nervoso e promove o metabolismo em geral (HOMEO PET, 2012).

A indústria farmacêutica veterinária, Vitae Rural, localizada em Uberaba (M.G.), possui um portfólio com 10 medicamentos homeopáticos para bovinos destinados a prevenir auxiliar na cura de diarreia, no controle de carrapatos, da mosca-do-chifre, do Berne, na cura do gabarro (afecções no casco), da mastite bovina, na estimulação da ovulação e na eliminação de papilomas (verrugas) do bovino e um medicamento homeopático para equinos auxiliar no controle de carrapatos (SILVA, 2009).

A Fitoguard, localizada em Cravinhos (S.P.), está no mercado desde 2005, sendo um exemplo de empresa que atua no segmento fitoterápico, apresentando 8 produtos fitoterápicos de venda livre para cães e gatos. Outro exemplo é a empresa Fitovet, pertencente ao grupo Organnact, localizada no município de Taquara (R.S.), possui um portfólio de produtos compostos por 38 produtos, sendo que 9 são fitoterápicos, tanto para grandes animais quanto para animais de companhia, havendo tanto medicamentos de uso interno quanto de uso externo. Destacam-se os medicamentos para equinos dopping free, ou seja, que não originam substâncias rastreáveis em exames antidoping (SILVA, 2009).

A empresa Botica Animal, localizada em Santo Amaro (S.P.), se dedica ao bem-estar animal focada na qualidade nutricional, que se utiliza de matérias-primas naturais, como verduras, legumes e ervas medicinais. Através de uma precisa seleção de ingredientes, desenvolveu fórmulas ricas que estimulam as defesas do organismo, visando facilitar o melhor equilíbrio nutricional e aumentar a qualidade de vida dos animais de estimação. Com isso, lançou a linha Flora Pet, constituída por suplementos naturais, sem aditivos químicos, que auxiliam no equilíbrio do organismo e seus sistemas. Além disso, possui uma linha de petiscos, Snex, desenvolvido com ingredientes naturais, que auxiliam a controlar o tártaro e refrescar o hálito, e em versão bone, rico em ômega 3 e 6, para uma pele mais saudável e uma pelagem brilhante (BOTICA ANIMAL, 2012).

A empresa Duprat, localizada na cidade do Rio de Janeiro (R.J.), além dos seus inúmeros produtos alopáticos existentes no mercado, com o objetivo de inovar iniciou o desenvolvimento da sua linha de produtos fitoterápicos, como o Higipet a base de *Aloe vera*, sendo hidratante de patas; o Airpet composto de óleos essenciais de andiroba e cravo com função de eliminador de odores desagradáveis dos animais nos ambientes, e, além disso, o Malvapet, à base de extrato de malva que dificulta a formação da placa bacteriana e do tártaro, ainda possui essência de hortelã com fruta vermelha (DUPRAT, 2012).

A partir de alguns exemplos citados acima, percebe-se o grande interesse das indústrias farmacêuticas veterinárias em explorar e inovar no mercado a partir do lançamento de novos produtos a base de matéria-prima vegetal, esta uma vez tendo sido considerada como medicina alternativa, está cada vez mais em evidência o seu potencial terapêutico e capacidade de substituir os alopáticos existentes, que devido ao seu uso abusivo, estão se tornando cada vez mais resistentes ou com maiores efeitos adversos, o que o descredibiliza frente aos proprietários, uma vez que estes estão cada vez mais preocupados com a saúde e o bem-estar de seu animal.

3 METODOLOGIA

O método utilizado para descrever e explicar os fatores relevantes à introdução de medicamentos de origem vegetal no mercado veterinário a partir do bioma Mata Atlântica foi descritivo e realizado através de um levantamento bibliográfico de característica qualitativa similar a adotada por Walter e Da Silva (2008).

Este levantamento, considerado um passo inicial no processo de inovação pode segundo Kaplan e Norton (2004) identificar oportunidades para novos produtos e processos, gerenciar o portfólio de pesquisa e desenvolvimento, projetar e desenvolver novos produtos e serviços e lançar novos produtos ou serviços no mercado.

O levantamento bibliográfico objetivou a apresentação de dados que possibilitassem uma análise atual da pesquisa e produção de medicamentos de uso veterinário especificamente de origem vegetal a partir de um recorte regional para espécies vegetais nativas ou de ocorrência natural na Mata Atlântica.

As informações levantadas permitiram a exposição da atual situação da produção e do mercado de fitomedicamentos de uso veterinário no Brasil, além da busca de correlações entre a cadeia produtiva destes produtos e os parâmetros políticos e sócio-econômicos que podem estimular ou limitar o processo de inovação dos medicamentos veterinários de origem vegetal a partir da biodiversidade.

3.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

A primeira etapa consistiu em uma pesquisa bibliográfica, que objetivou determinar o “estado da arte” da produção de medicamentos de origem vegetal, para em seguida analisar os principais fatores que podem contribuir ou limitar processo de inovação dos medicamentos de uso veterinário a partir da biodiversidade do bioma Mata Atlântica.

O estudo foi desenvolvido a partir de um extenso trabalho de revisão de literatura sobre o tema, através do levantamento do material publicado na base eletrônica de dados do Google acadêmico, Pubmed, Scielo e Lilacs utilizando como filtro as expressões e palavras chaves: fitoterapia, fitoterápico, fitomedicamento, medicamento de origem vegetal, medicamento de uso veterinário, plantas medicinais.

Dos trabalhos publicados nos periódicos indexados nas bases de dados citada anteriormente, foram selecionados os que possuíam relevância quanto aos objetivos deste trabalho. Todos os trabalhos completos selecionados passaram por leitura, foram resenhados e categorizados quanto aos parâmetros selecionados para as fichas criadas para organização dos dados.

Foram também analisados os aspectos regulatórios inerentes à pesquisa, produção e comercialização de medicamentos de uso veterinário e também os portfólios de produtos farmacêuticos veterinários dos principais laboratórios atuantes no mercado do Rio de Janeiro.

Além disso, foram selecionadas seis espécies de ocorrência do bioma Mata Atlântica, presentes na lista oficial da Farmacopéia e do RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS), que poderiam ser candidatos a participar de um processo de P&D de medicamentos fitoterápicos de uso veterinário, para isso foi feita uma pesquisa prévia ao site do INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), utilizando como palavra-chave o nome da espécie e o popular, verificando assim a quantidade de patentes de cada espécie medicinal.

3.2 ANÁLISE DOS DADOS COLETADOS

As fichas de resenha criadas para cada um dos parâmetros analisados: 1) organização da cadeia produtiva de medicamentos de uso veterinário e 2) regulamentação do setor foram analisadas quanto à relação das suas informações e os fatores determinantes para o processo de inovação descrito por Albuquerque e Cassiolato (2002) e adaptados para uma análise do P&D farmacêutico veterinário baseado em produtos de origem vegetal. Para facilitar a discussão cada informação contida nas fichas foi analisada quanto à relação com os seguintes parâmetros:

- Crescimento econômico;
- Custos;
- Estruturas de incentivo ao P&D;
- Regulação do setor.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 INTRODUÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO MERCADO VETERINÁRIO A PARTIR DO BIOMA MATA ATÂNTICA

4.1.1 Incentivos e limitações

O setor veterinário detém apenas 1% do mercado fitoterápico no País, o que pode estar associado, segundo Silva (2011), a falta de legislação específica do Ministério da Agricultura sobre fitoterápicos que desestimula a P&D, sendo assim, o investimento se torna arriscado para a indústria, já que o processo de registro pode ser indeferido por esta deficiência. Outra dificuldade é a falta de profissionais especializados para desenvolver os testes e protocolos para segurança e eficácia dos medicamentos.

Este fato pode ser exemplificado pelo Laboratório Simões, um conhecido produtor de fitoterápicos de uso humano, que se lançou no promissor segmento veterinário com a marca ProvetS, que já responde por 30% do seu faturamento, porém nos últimos anos, de acordo com Silva (2011), o portfólio foi bastante reduzido, por deter um grande número de produtos cujas fórmulas eram inéditas e o investimento era muito alto para adequá-los à legislação vigente.

Apesar disso, como a cadeia produtiva farmacêutica veterinária é semelhante à humana, a veterinária se beneficia do conhecimento disponível e gerado pela humana, o que reduz o custo e o tempo de desenvolvimento e registro para uso animal, a partir de um fármaco já existente na terapêutica humana (SILVA, 2009), o que facilita o desenvolvimento de fitoterápicos neste processo.

No entanto, alguns desafios são encontrados no desenvolvimento do setor farmacêutico veterinário, devido à diversidade de espécies; diferentes perfis farmacocinéticos e toxicidade entre as mesmas; amplo espectro de

agentes patogênicos; diferentes práticas de criação animal; custo com terapias; permanência de resíduos de medicamento nos derivados da pecuária, dentre outros aspectos (SILVA, 2009). Apesar de inúmeros desafios, é o mercado que continua em ascensão, fazendo parte do grupo de empresas de maior crescimento mundial (NATÉRCIA, 2006).

Somado a isso, cada vez mais os proprietários estão preocupados com a saúde de seus animais, optando por tratamentos de menor efeito colateral/residual, facilidade de aplicação e menor custo e acima de tudo que promovam o bem-estar de seus animais de estimação/produção. É dentro deste contexto, que reside o estímulo para que as empresas busquem a inovação na sua forma de produção, com investimentos no desenvolvimento de produtos fitoterápicos a partir da sua biodiversidade, principalmente encontrada em biomas como a Mata Atlântica, segunda maior floresta pluvial tropical do continente americano, ainda pouco investigado quanto ao potencial terapêutico de suas espécies de ocorrência natural (SILVA; FRANCO, 2010).

Calixto (2003), afirma que 40 a 50% das substâncias de grande relevância mundial já identificadas são oriundas da biodiversidade, porém, as exigências legais decorrentes da atuação de órgãos como CGEN (Conselho de Gestão do Patrimônio Genético), IBAMA (Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis) atualmente podem ser consideradas fortes barreiras ao trabalho de bioprospecção da nossa biodiversidade (CALIXTO, 2011).

No Brasil, a produção de fitoterápicos pode se beneficiar de proteção intelectual por três formas distintas, direta ou indiretamente: o sistema de patentes, a proteção por cultivares e a indicação geográfica, estes dois últimos funcionam como identificadores de reputação característica e/ou qualidade vinculada à origem e ao processo de obtenção da matéria prima vegetal, sendo o nome geográfico uma condição essencial para a sua obtenção. Já, no sistema de patentes, só podem ser patenteados os processos de obtenção de extratos ou compostos químicos ativos fitoterápicos, assim como as composições contendo extratos ou moléculas isoladas de fitoterápicos. Com isso, essas três formas de proteção podem se complementar, “cercando” de

todas as formas possíveis o produto das pesquisas com fitoterápicos (OLIVEIRA, 2011).

No sentido de estimular a pesquisa e o desenvolvimento com relação ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos, garantindo a segurança, eficácia e qualidade aos seus usuários e priorizando a biodiversidade do país, foram estabelecidas duas políticas nacionais: a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008), as quais se tornaram imprescindíveis a regulamentação dos produtos de origem vegetal, objetivando a regulamentação de toda cadeia produtiva destes: produção, distribuição, manipulação e uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Tomando o rumo do marco regulatório para produção, distribuição, manipulação e uso de plantas medicinais, a partir de modelos e experiências existentes no Brasil (CARVALHO *et al.*, 2012).

Em contra partida, a indústria nacional de fitoterápicos contorna como pode os obstáculos que o PNPMF não logrou superar. Segundo Rudge (2011), o maior gargalo ainda é o regulatório, pois apesar de importantes avanços alcançados nos últimos anos, ainda carece de isonomia regulatória em diversas áreas, que vão desde questões tributárias até acesso ao patrimônio genético. Além disso, precisa-se avançar em políticas e regulamentos que estimulem e padronizem o manejo florestal não madeireiro e fortaleçam as políticas pró-inovação e de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da produção nacional e dos arranjos produtivos locais. É fundamental ainda de acordo com o mesmo autor, trabalhar em paralelo na formação e capacitação de nossos prescritores quanto às qualidades e benefícios dos fitoterápicos.

Oliveira (2011) concorda com Rudge (2011) em todos os aspectos acima citados, e reforça que ocorre deficiência de investimentos públicos para pesquisa e inovação; dificuldades de atender às exigências para o acesso à biodiversidade; dificuldades para cumprir exigências relativas à concessão e manutenção de registro de medicamentos fitoterápicos não descritos na legislação atual; e falta de estímulo por parte do governo à qualificação de profissionais prescritores de medicamentos fitoterápicos.

De acordo com Carvalho *et al.* (2012), a prescrição da planta medicinal e do fitoterápico deve ser feita exclusivamente por profissional habilitado, em receituário, contemplando a nomenclatura botânica do produto, forma farmacêutica seguida da denominação popular da planta medicinal, composição, posologia, modo de usar e duração do tratamento.

Apesar de o Médico Veterinário ser legalmente permitido a prescrever fitoterápicos através da Lei nº 5517 de 23 de outubro de 1968, faltam profissionais desta área capacitados para prescrição, uma vez que a fitoterapia não faz parte da grade curricular obrigatória do curso de graduação, sendo apenas uma matéria optativa, ou seja, já na sua formação o aluno não é estimulado a buscar conhecimentos sobre outras formas de terapia; além disso, o profissional precisa deter um conhecimento interdisciplinar, que envolve desde botânica, fitoquímica, marcador químico, farmacologia, fisiologia, toxicologia, legislação, dentre outros para o uso correto de plantas medicinais e fitoterápicos, que garanta qualidade, segurança e eficácia do tratamento para o paciente.

Porém, segundo Carvalho *et al.* (2012), o uso de produtos obtidos de plantas medicinais, denominados fitoterápicos, é regulamentado nacionalmente pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), coordenado pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), no entanto, este controle sanitário difere de acordo com a forma que é preparado o produto obtido de plantas medicinais ou com o grau de segurança, eficácia e qualidade para o produto.

Para assegurar este controle sanitário a ANVISA utiliza como referências, os compêndios oficiais, como a Farmacopeia Brasileira ou qualquer outra farmacopeia reconhecida por este órgão através da RDC 37/2009. Com isso, ela possui formulários e memento que assegura e norteia o profissional da área da saúde no momento da prescrição das plantas medicinais e fitoterápicos (CARVALHO *et al.*, 2012). Em contra partida, quem fiscaliza e faz o controle de produtos destinados ao uso animal, é o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), em que o mesmo não possui um formulário nem um memento que auxilie os médicos veterinários na

prescrição de fitoterápicos, somado a escassez de pesquisa nesta área, o que dificulta ainda mais o desenvolvimento do setor fitoterápico neste meio.

A falta de referências oficiais para P&D e registro de produtos fitoterápicos de uso veterinário, somado a falta de legislação específica e profissional qualificado para desenvolver os testes de eficácia e segurança, abre lacunas para falhas no desenvolvimento do produto, perdendo credibilidade no mercado, pois a qualidade é a garantia da identidade do medicamento e de que ele produzirá o efeito pretendido. Além disso, de acordo com o decreto-lei 467/1969 do MAPA, a licença para comercialização de produto de uso veterinário é válida por dez anos, diferentemente da regulação estabelecida pela ANVISA através da RDC 14, na qual o produto fitoterápico possui registro provisório por cinco anos, depois poderá ser feita a renovação deste registro, salvo não ter apresentado nenhum fator que comprometa a sua qualidade, segurança e eficácia durante este período de farmacovigilância, caso contrário, o produto poderá perder seu registro. A partir deste fato, a diferença de tempo de autorização de comercialização do produto entre os dois órgãos reguladores, torna-se suscetível à entrada e manutenção de produtos fitoterápicos de baixa qualidade, caracterizando a diferença de desenvolvimento deste setor entre a área humana e veterinária, onde a primeira tem uma maior exigência regulatória do que a segunda.

Leite e Oliveira (2012), afirmam que a constante elevação de preços dos medicamentos industrializados e a ocorrência de efeitos colaterais provocados pelos mesmos, à resistência bacteriana a antibióticos, a divulgação das vantagens da fitoterapia, o enraizamento da cultura sobre plantas medicinais, a busca por uma forma de vida mais natural somados com a desarticulação de políticas públicas relativas ao atendimento das necessidades básicas de saúde das populações periféricas, são responsáveis pelo aumento do consumo de espécies medicinais pela população humana e conseqüentemente se tornando viável à população animal.

A partir deste novo quadro, segundo Schuch (2007), os grandes produtores de alimentos de origem animal, passaram a resgatar o saber tradicional, como forma de diminuir os custos com a produção, devido aos

gastos com uso de produtos químicos em larga escala, somado ao menor efeito residual no alimento destinado à população.

Não apenas cresce o uso do saber popular no setor de produção, como também no setor *pet*, a partir do momento que a população brasileira de animais de estimação gira em torno de 98 milhões (ANFALPET, 2011a), pode-se verificar o intenso contato entre homem e animal, e sua humanização nos dias de hoje. Sendo assim, preocupados com a saúde e o bem-estar de seus *pets*, os proprietários tendem a buscar terapias de menor efeito indesejáveis somadas a custos reduzidos, estes fatores se tornam chave para o crescimento do setor fitoterápico veterinário (ALMEIDA; FREITAS; PEREIRA, 2006; MARINHO *et al.*, 2007).

Além disso, de acordo com Silva (2009), o custo e o tempo de se desenvolver e registrar uma versão para uso veterinário a partir de um fármaco estabelecido na terapêutica humana é muito menor do que em relação a compostos desenvolvidos do zero, somada a margem de lucro alta, por ser o primeiro produto de uma classe terapêutica lançada no mercado.

A facilidade de registro de medicamentos veterinários junto ao MAPA estimula cada vez mais as grandes empresas a lançarem diversos produtos por ano, com intuito de vencer a concorrência e se tornarem referência diante do mercado consumidor. No entanto, esta grande oferta de fármacos muitas vezes deixa a desejar em relação a sua qualidade, eficácia e segurança.

Sendo assim, o produto de origem animal é fiscalizado pelo MAPA, assim como o medicamento fitoterápico destinado ao uso animal é de responsabilidade deste mesmo órgão. Somado a isso, os medicamentos fitoterápicos destinados ao consumo humano são de extensa regulamentação, sendo do controle da ANVISA, em que a mesma fiscaliza resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal (CAPANEMA *et al.*, 2007; SILVA, 2009), o que sugere que devido as diferenças de exigências regulatórias e ao fato de que ambos os órgãos estão interligados quanto ao fato do ser humano ser o consumidor final, que se siga o mesmo padrão do FDA (Food and Drug Administration), em que um único órgão é responsável pelo controle de ambos os setores humano e animal.

A partir destes dados, é de interesse da sociedade, que estes dois órgãos sejam homogêneos e se complementem em relação ao seu aspecto regulador e fiscalizador ou que este trabalho seja feito por apenas um único órgão, uma vez que está ligada diretamente à saúde pública, seja no aspecto alimentar, através da ingestão de produtos de origem animal ou pelo contato direto com animais de estimação, o que torna o ser humano exposto a diversas doenças zoonóticas, caso essas não tenham o devido tratamento.

4.1.2 Principais produtos de acordo com as principais afecções

Os principais fármacos de interesse mercadológico estão associados à epidemiologia das principais afecções que acometem os animais ou humanos, como, por exemplo: obesidade, diabetes, hipertensão, dermatite atópica, câncer, doenças infectocontagiosas, sem contar as parasitárias, todas essas são de grande incidência entre os seres humanos e os animais, o que leva a um desenvolvimento paralelo de medicamentos para seu tratamento (SILVA, 2009).

Cerca de 300 milhões adultos são clinicamente considerados obesos, esta doença por sua vez vem acompanhada por uma série de complicações, dentre elas, cardiorespiratórias, ortopédicas, dermatológicas, distúrbios endócrinos, digestivos e psicossociais. Da mesma forma a incidência entre a população de animais domésticos fica entre 22% e 40% (BRUNETTO *et al.*, 2011).

Em relação à hipertensão, a qual afeta 36 milhões de brasileiros adultos, sendo considerada a terceira causa de invalidez (CIPULLO *et al.*, 2010), não fica atrás da veterinária, apesar de ser subdiagnosticada entre os animais, ela é 80% secundária à outras doenças, sendo de alta incidência entre a população adulta e idosa (POPPL; GONZÁLEZ, 2005; VEIGA, 2005).

De acordo com Oliveira *et al.* (2010) as afecções dermatológicas correspondem a 90% da rotina clínica animal, a doença pode se manifestar em qualquer fase da vida, principalmente durante a fase de filhote (70%), assim

como é descrito por Castoldi *et al.* (2010), em que 85% dos casos dermatológicos em seres humanos, ocorre durante a infância, porém pode-se iniciar em qualquer idade.

No caso da oncologia, uma das mais importantes áreas tanto na medicina humana quanto na veterinária; as neoplasias são responsáveis anualmente por 7 milhões de óbitos em humanos, e a mesma é considerada a segunda causa mortis em animais, cerca de 45% dos cães apresentam algum tumor na fase idosa, e morrem devido as suas complicações (SANTOS *et al.*, 2008; ROSSETTO *et al.*, 2009; BRAGA; DUTRA; OLIVEIRA, 2011).

Apesar da alta incidência de neoplasias na população humana/animal, essa fica em segundo lugar no Brasil, ao se tratar das doenças infectocontagiosas, as quais são consideradas doenças tropicais negligenciadas, que afetam as populações mais pobres e vulneráveis, sendo responsáveis por ocupar o primeiro lugar dentre as causas mortis. Segundo Werneck, Hasselmann e Gouvêa (2011) faltam investimentos em pesquisas e desenvolvimento de novos medicamentos e formas de diagnósticos, além de vacinas e outras tecnologias para a prevenção e o controle dessas enfermidades.

O mesmo é visto na veterinária, dentre as doenças infectocontagiosas de maior ocorrência, destaca-se a leishmaniose visceral, a qual está presente em 88 países, sendo o Brasil, o mais acometido por esta afecção. No ano de 2010, foram registrados 15.416 cães sorologicamente positivos e 134 casos humanos com 21 óbitos (OLIVEIRA; MIRANDA; SANTOS, 2011).

A partir dos dados citados, as doenças de maior ocorrência entre a população humana e animal, estão diretamente ligados ao aumento da longevidade e aos maus hábitos de vida, como sedentarismo, alimentação inadequada, vícios, estresses diários e somado a falhas nos programas de imunoprofilaxia, dentre outros fatores. Sendo assim, cada vez mais a mudança do estilo de vida dos seres humanos e por consequência sua interferência no modo de vida dos animais, contribui no aumento de situações pré-malignas, se tornando risco de saúde para ambos (RAMOS, 2004; SANTOS *et al.*, 2008;

ROSSETTO *et al.*, 2009; BRAGA; DUTRA; OLIVEIRA, 2011; PRIEBE *et al.*, 2011).

De acordo com Silva (2009), os produtos terapêuticos mais desenvolvidos na veterinária, compreendem a classe dos bactericidas, anti-sépticos, antifúngicos, endo e ectoparasiticidas, repelentes e suplementos vitamínicos; o que deixa claro a falta de pesquisas nesta área para o desenvolvimento de fármacos na cura e prevenção das doenças mais acometidas, deixando à mercê do médico veterinário prescrever medicamentos de uso humano para suprir a carência de produtos de uso animal, e sem deixar de dar suporte terapêutico ao paciente.

A partir desta problemática em que se encontra a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos na medicina veterinária, somada ao alto custo do produto para o mercado; verifica-se que a natureza tem sido uma fonte inesgotável de substâncias químicas, importantes à vida humana/animal, fornecendo alimentos, corantes, ingredientes, cosméticos, bem como sendo imprescindível na área de medicamentos (MARQUES; SOUZA, 2012).

Para aumentar a oferta de produtos no mercado e fortalecer a relação cliente/ fornecedor, o processo de fusão e aquisição entre as indústrias cada vez mais se intensificam (WAACK, 2000), o que gera recursos para pesquisa e desenvolvimento como forma de inovar não só no meio de produção como também gerar produtos novos no mercado animal, reforçando o portfólio de produtos e levando a uma ampliação geográfica das suas áreas de atuação (CAPANEMA *et al.*, 2007).

Porém, é necessário entender que quem realiza a inovação é a sociedade, muitas vezes de acordo com suas necessidades, cabendo ao Estado prover o berço para que o projeto cresça e se desenvolva, ou seja, investimentos em P&D, fomento para gestão do Programa, e finalmente a regulação (OLIVEIRA, 2011).

Além disso, a atividade profissional voltada à P&D e com foco em produtos de mercado levou à aproximação com empresas farmacêuticas interessadas em ocupar esses espaços para produtos inovadores (MARQUES; SOUZA, 2012).

A lei da inovação contempla diversos mecanismos de apoio e estímulo à constituição de alianças estratégicas e ao desenvolvimento de projetos cooperativos entre universidades, institutos tecnológicos e empresas nacionais, o que favorece o desenvolvimento do mercado de fitoterápicos no país (GUTIÉRREZ; GÓES-NETO, 2012).

Seguindo esta linha de aumentar as opções terapêuticas, somada a carência de alguns produtos de uso veterinário, como hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, termogênicos, anti-virais, anti-neoplásicos, dentre outros, além da oferta de matéria-prima fornecida pela natureza, e apoiando-se na ideia que contempla a lei da inovação, abre-se um leque de oportunidade para as empresas passarem a investir em fitoterápicos, aumentando a eficiência dos seus investimentos em P&D, conseqüentemente ganhando competitividade no mercado (GUTIÉRREZ; GÓES-NETO, 2012; MARQUES; SOUZA, 2012).

Apesar dessas iniciativas, uma das grandes dificuldades nesta área de P&D sempre foi o mito do alto custo de desenvolvimento de medicamentos, que é frequentemente colocado com base em produtos sintéticos no padrão externo de sofisticação e estimado na casa dos 800 milhões de dólares o que seria praticamente impeditivo para a maioria das empresas farmacêuticas nacionais. Esse valor mitificado, no entanto, tem sido desconstruído por vários segmentos e colocado em níveis bem mais acessíveis (MARQUES; SOUZA, 2012).

Porém, alguns pesquisadores defendem que o exagero no custo do desenvolvimento de medicamentos serve aos interesses internacionais de duas formas: para justificar os altos preços de seus medicamentos e para desencorajar companhias farmacêuticas de países em desenvolvimento a investir na descoberta de novos medicamentos devido aos custos proibitivos (MARQUES; SOUZA, 2012).

De acordo com o mesmo autor, desse modo, a pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos parecem ser possíveis a qualquer empresa farmacêutica a custos reais e acessíveis. Exemplos de empresas veterinárias, como a fitovet, fitoguard, botica animal, Duprat, dentre outras, já fazem parte deste campo inovador.

Uma contribuição efetiva para esses desenvolvimentos tem sido a construção do marco regulatório fitoterápico brasileiro, iniciado em 1995 com a Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS nº6 e sequenciado com as Resoluções Anvisa RDC 17 de 2000, RDC 48 DE 2004 e a atual RDC14 de 2010. Em todos esses atos, o fitoterápico foi estabelecido no Brasil como medicamento com adaptação das exigências às peculiaridades técnicas dessa classe e também com algumas flexibilidades importantes, como o conceito de tradicionalidade via lista positiva ou pontuação por literaturas recomendadas (MARQUES; SOUZA, 2012).

Porém, de acordo com o MAPA não existe norma específica para produtos fitoterápicos, se o produto em questão tiver a finalidade de ação profilática ou terapêutica deve seguir todas as normas para registro de um produto de uso veterinário, conforme a legislação pertinente, o que facilita o desenvolvimento deste novo setor na área veterinária.

Sendo assim, definiu-se a seguinte estratégia de pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos (MARQUES; SOUZA, 2012):

- A. Aproveitar a literatura nacional e internacional para registro simplificado;
- B. Prospectar desenvolvimentos nacionais não aproveitados industrialmente;
- C. Ajustar ofertas internacionais ao padrão regulatório brasileiro.

Desta forma torna-se possível a aproximação universidade-empresa e o desenvolvimento de fitoterápicos inovadores a custos acessíveis, contribuindo para alavancar o setor fitoterápico veterinário.

4.1.3 Espécies vegetais do bioma Mata Atlântica com potencial de participar da P&D de fitoterápicos no mercado veterinário

O mercado de saúde animal vem ganhando grande destaque mundial e caracteriza-se como um novo e lucrativo segmento da economia. Neste sentido, de acordo com Vieira e Ohayon (2006), a P&D tem um peso específico neste setor e são os medicamentos inovadores que trazem, de fato, novos

mercados e lucros extraordinários. Contudo, é um processo longo e caro; leva-se cerca de 5 a 12 anos para se trazer à comercialização um novo medicamento.

O processo de trazer a comercialização um novo medicamento se inicia com a descoberta de uma nova molécula com efeito terapêutico. A função pesquisa compreende as fases de screening (triagem) e de desenho molecular e estudos farmacológicos em busca de uma molécula promissora; e, função desenvolvimento, as fases que compreendem os estudos toxicológicos, clínicos de eficácia e segurança até o patenteamento do fármaco (VIEIRA; OHAYON, 2006; PIERONI *et al.*, 2009; ROSAS, 2012).

Vieira e Ohayon (2006) afirmam que as empresas líderes do setor destinam entre 10% e 20% de seu faturamento às atividades de P&D, enquanto as despesas com marketing chegam a 40% do valor da produção, o que de acordo com Pieroni *et al.* (2009), esta crescente pressão de custos sobre a indústria farmacêutica, somada ao aumento dos gastos com exigências das empresas regulatórias, impulsiona as empresas a terceirizar etapas do processo em especial os testes pré-clínicos e clínicos, com o objetivo de reduzir custos e acelerar o processo de introdução de novos medicamentos no mercado.

Segundo Villas Bôas e Gadelha (2007), hoje, os medicamentos de origem vegetal representam claramente um janelas de oportunidade na indústria de medicamentos. Trata-se de um mercado poderoso à busca de novas moléculas para assegurar a competitividade na produção de novos medicamentos patenteados. Além disso, também representa a oportunidade de participar na elaboração de uma nova categoria de medicamentos denominada fitoterápicos, que são extratos vegetais padronizados e validados do ponto de vista da sua eficácia, segurança e qualidade.

De acordo com o mesmo autor, o Brasil tem quase um terço da flora mundial representada em dez biomas com uma biodiversidade exuberante. Cruz *et al.* (2007) e Luiz (2010) citam como exemplo, o bioma Mata Atlântica considerado um dos conjuntos mais ricos de ecossistemas em termos de diversidade biológica no planeta. Embora, a diversidade genética seja bem

significativa, apenas 15 a 17% das espécies tem sido cientificamente estudadas segundo Silva e Franco (2010), o que também é visto por Villas Bôas e Gadelha (2007) e Gutiérrez e Góes-Neto (2012) em seus trabalhos, em que o Brasil possui um enorme arsenal terapêutico inexplorado com potencial para geração de produtos e processos que podem ser patenteáveis na área de produtos naturais.

Para o desenvolvimento de “fitomedicamentos”, é necessário que as universidades e empresas brasileiras atentem para a importância da utilização de patentes como instrumento competitivo frente ao mercado globalizado (GUTIÉRREZ; GÓES-NETO, 2012), uma vez que o processo de patente deve ocorrer antes do desenvolvimento do produto, pois assegura a empresa por vinte anos sob o monopólio do processo de obtenção do princípio ativo e de produção do “fitomedicamento”.

Somado a isso, o insumo do medicamento patentado é altamente estratégico para evitar os “seguidores” e o domínio da rota de sua obtenção se constitui em uma barreira de entrada no mercado, o que gera lucros extraordinários às empresas, quando a molécula patenteada possui alto poder competitivo devido a sua eficácia e segurança terapêutica, na medida em que seu componente representa cerca de 70 a 80% do preço final do medicamento (VIEIRA; OHAYON, 2006).

Em contrapartida, com a evolução dos testes químicos e de diagnóstico permitiu uma melhor compreensão da eficácia e da segurança dos medicamentos, o que levou ao aumento do rigor por parte das agências reguladoras na aprovação para obtenção de registro de novas drogas (PIERONI *et al.*, 2009).

Sendo assim, o mesmo autor explica que com a diminuição do número de aprovações de novos produtos no mercado, se torna preocupante para as grandes empresas farmacêuticas, visto que as patentes de diversas drogas representam cerca de 20 a 40% do faturamento dessas empresas, e expiram nos próximos anos, gerando reduções significativas nas suas receitas.

Apesar disso, o patenteamento continua sendo o principal caminho para se manter competitivo no mercado, possibilitando a ampliação e diversificação

de produtos, mediante um planejamento estratégico, que permita manter um portfólio em constante desenvolvimento, gerando produtos inovadores.

Todavia, tornam-se necessário os países em desenvolvimento, como no caso do Brasil, incentivarem as atividades de bioprospecção através de pesquisas realizadas em parcerias com o setor acadêmico, empresarial e governamental, como forma de evitar a biopirataria e aumentar o seu arsenal terapêutico. Porém, o número de patentes na área não reflete o potencial da flora brasileira e muito menos a capacidade institucional e científica instalada no país. Nesse sentido, a solução seria desburocratizar a atual legislação de acesso à biodiversidade, assim ficará mais fácil desvendar o real potencial químico da flora nacional, o que permite alavancar a exploração de novos nichos no setor de mercado de produtos naturais (GUTIÉRREZ; GÓES-NETO, 2012)

Com a crescente necessidade de aumentar a carteira de portfólio das indústrias farmacêuticas, essas investem um alto valor na pesquisa por moléculas inovadoras para se manterem competitivos no mercado, e os recursos naturais se tornam uma fonte essencial para a busca de novos fármacos, o que propicia o crescimento desta área, além de agregar valor a flora nacional, como no caso do bioma Mata Atlântica, o qual vem sofrendo graves índices de desmatamento, isso faz com que desperte o interesse não só do setor privado como também do público na adoção de medidas de preservação ambiental.

O processo de patenteamento é um fator significativo para a manutenção do bioma, uma vez que assegura a indústria por vinte anos a patente do processo de obtenção e produção de determinado fitoterápico, o qual gera lucros extraordinários para o setor farmacêutico, caso tenha o efeito terapêutico e aceitação pelo mercado desejado.

Neste contexto de desenvolvimento da cadeia produtiva de fitoterápicos, o Ministério da Saúde divulgou uma relação de plantas medicinais de interesse pelo SUS (RENISUS), com o intuito de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da lista de plantas medicinais e fitoterápicos a serem disponibilizados para uso pela população, com segurança e eficácia

para o tratamento de determinada doença. Além disso, a Rénisus vai subsidiar as ações dos outros ministérios participantes do Programa (Ministérios da Casa Civil; Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Cultura; Desenvolvimento Agrário; Desenvolvimento Social e Combate a Fome; Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior; Ciência e Tecnologia; Integração Nacional; e Meio Ambiente). A Rénisus deverá ser revisada e atualizada periodicamente, a critério do Ministério da Saúde (PORTAL DA SAÚDE, 2012).

Aproveitando a lista oficial da Farmacopéia e do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM) instituída pelo antigo CEME (Central de Medicamentos) que serviu de base para a lista do Rénisus concedida pelo Ministério da Saúde, visto a importância de cada espécie de planta medicinal pertencente a essa relação, somado a participação do MAPA neste programa, foram selecionadas seis espécies de ocorrência do bioma Mata Atlântica que poderiam participar de um processo de P&D de fitoterápicos de uso veterinário. São elas: *Cecropia hololeuca*, *Cecropia glaziovii*, *Vernonia polyanthes*, *Passiflora alata*, *Schinus terebinthifolius* e *Eugenia uniflora*.

Sendo assim, foi realizada uma pesquisa prévia ao site do INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), utilizando como palavra-chave o nome das espécies e o popular, para verificar a quantidade de patentes já existentes de cada espécie medicinal (quadro 7).

ESPÉCIES	Nº PATENTES
<i>Cecropia hololeuca</i>	1
<i>Cecropia glaziovii</i>	0
<i>Vernonia polyanthes</i>	*4
<i>Passiflora alata</i>	*5 (1)
<i>Schinus terebinthifolius</i>	3
<i>Eugenia uniflora</i>	2

Quadro 7. Número de patentes de acordo com cada espécie.

Fonte: INPI, 2012.

Legenda:

*4 – Contém apenas o gênero.

*5 – Contém apenas o gênero e 1 espécie.

Dentre as espécies de plantas pesquisadas acima, nenhuma possui patente para uso veterinário até o momento da pesquisa; apenas para uso em humano, o que caracteriza a carência de estudos na medicina veterinária em relação à descoberta por novos princípios ativos de origem vegetal. Isso é visto por Capanema *et al.* (2007), o qual afirma que o mercado farmacêutico mundial dedicado à saúde humana é cerca de 30 vezes maior do que o mercado farmacêutico veterinário.

Os mesmos autores citam que um aspecto particular da indústria veterinária é a existência de nichos abertos a empresas nacionais por causa da diferença do padrão de distribuição das espécies e a ocorrência de problemas sanitários e nutricionais próprios de cada país. Além disso, este tipo de indústria é caracterizado por dois modelos de empresa: as grandes empresas internacionais químico-farmacêuticas que convivem regionalmente com empresas nacionais de pequeno porte. As primeiras são responsáveis por liderar o processo de inovação enquanto que as segundas são apenas seguidoras.

Apesar disso, tanto a indústria farmacêutica veterinária quanto a humana possuem as mesmas competências tecnológicas da cadeia farmacêutica: pesquisa e desenvolvimento; produção de farmoquímicos; produção de especialidades farmacêuticas e marketing/vendas.

Visto a similaridade entre as duas indústrias, e as necessidades de ambas na descoberta de novas entidades químicas de acordo com a demanda do público alvo, como forma de perspectiva estratégica para inovar e se manter competitivo no mercado, este trabalho buscou selecionar as doenças de maior ocorrência e importância pública tanto em relação à saúde humana quanto à veterinária.

A partir da seleção das seis espécies de plantas com comprovado efeito terapêutico sobre as doenças de maior incidência relatadas em publicações científicas e o uso tradicional das mesmas para estes determinados fins, somada a falta de pesquisas no setor veterinário, além da pequena oferta de produtos destinados ao tratamento destas afecções, viu-se que a natureza é

uma importante fonte para busca de novos fármacos, possibilitando a ampliação da carteira de produtos das indústrias.

Seguindo esta linha de pensamento, as seis espécies do bioma Mata Atlântica escolhidas, que poderiam oferecer características significativas para participar de um processo de P&D veterinário (quadro 8):

ESPÉCIES	OBESIDADE	HIPERTENSÃO	DIABETES	DERMATITE	CÂNCER	INFECTO-CONTAGIOSAS	PARASITÁRIAS
<i>Cecropia hololeuca</i>		X	X	X			
<i>Cecropia glaziovii</i>		X					
<i>Vernonia polyanthes</i>				X		X	X
<i>Passiflora alata</i>	X			X	X	X	
<i>Schinus terebinthifolius</i>				X	X	X	
<i>Eugenia uniflora</i>	X	X	X	X	X	X	X

Quadro 8. Efeito das plantas medicinais nas doenças de maior ocorrência.

A partir de dados científicos, foi construído o quadro acima exemplificando a ação terapêutica de cada espécie vegetal de acordo com a doença de maior incidência, pôde-se verificar que a espécie *Cecropia hololeuca* e *Cecropia glaziovii* possuem um efeito anti-hipertensivo, comprovado por Gonçalves (2007) e Luengas-Caicedo (2005) em ensaios pré-clínicos, assim como a *Eugenia uniflora* (VIZZOTTO, 2006), essas três espécies são pouco exploradas em relação ao seu potencial terapêutico para o tratamento da hipertensão, visto o pequeno número de patentes encontradas relacionadas a seu efeito sobre o sistema cardiocirculatório.

Somado a isso, essas três espécies vegetais, além do seu potencial terapêutico, possuem importante função no reflorestamento de áreas degradadas, uma vez que fornecem cobertura ao solo, alimentação

animal/humana, sombra e atração da avifauna (SCALON *et al.*, 2001; SOUZA, 2006).

A *Cecropia hololeuca* e a *Eugenia uniflora* possuem ação sobre outras afecções como a diabetes e dermatites, a primeira devido ao seu efeito hipoglicemiante (SCALON *et al.*, 2001; LIMA; MELO; LIMA, 2002; VIZZOTTO, 2006; AURICCHIO *et al.*, 2007; STANGE *et al.*, 2009) e a segunda por apresentar atividade antiinflamatória, cicatrizante e antimicrobiana (SOUZA, 2006; VIZZOTTO, 2006; AURICCHIO *et al.*, 2007; SILVA, 2011).

A maioria das espécies citadas no quadro 8, apresentam ação sobre as dermatites, assim como a *Vernonia polyanthes*, *Passiflora alata* e *Schinus terebinthifolius*, as quais também possuem efeito cicatrizante, antiinflamatório e antibacteriano (BARBOSA, 2006; LIMA, 2008; SILVA, 2010; JORGETTO *et al.*, 2011), estas plantas possuem uma maior número de patentes em relação a outras espécies citadas, por terem mais estudos desenvolvidos que comprovem suas atividades terapêutica e interesse em disponibilizá-las em forma de “fitomedicamento” para consumo humano.

A *Vernonia polyanthes*, *Passiflora alata*, *Schinus terebinthifolius* e *Eugenia uniflora*, em estudos realizados sobre algumas doenças infecto-contagiosas de origem fúngica, apresentaram ação fungicida (DIAZ *et al.*, 2008; LIMA, 2008), além de apresentarem ação citotóxica, exceto a *Vernonia polyanthes*, sendo pesquisados seus efeitos sobre células cancerígenas (LIMA; MELO; LIMA, 2002; LIMA *et al.*, 2004; BARBOSA, 2006; VIZZOTTO, 2006; LIMA, 2008).

Além disso, a *Vernonia polyanthes* e *Eugenia uniflora*, em pesquisas realizadas para verificar o seu potencial terapêutico em algumas afecções parasitárias, como amebíase, malária, *Trypanosoma congolense*, dentre outras, foi verificado seus efeitos parasiticida e repelente (DIAZ *et al.*, 2008; VIZZOTTO, 2006).

Sem esquecer as espécies, *Passiflora alata* e *Eugenia uniflora*, que possuem ação sobre a afecção de maior ocorrência e gravidade mundial tanto em seres humanos quanto em animais, que é a obesidade, a qual gera inúmeras consequências à saúde do organismo, que vai desde doenças

cardiorespiratórias, endócrinas, metabólicas, articulares, dermatológicas, psicossociais dentre outras, gerando enormes prejuízos econômicos e sociais para o país, pois a nível mundial, é a doença que leva ao maior número de óbitos anuais.

A *Passiflora alata* devido ao seu efeito sedativo/calmante (BARBOSA, 2006), visto que muitos dos casos de obesidade são desencadeados por crises de ansiedade, em que leva o indivíduo a se alimentar de forma exagerada trazendo como consequência o aumento do peso corporal, com isso, esta espécie auxilia tanto na prevenção quanto no tratamento, somada a sua ação anti-oxidante, a qual favorece o emagrecimento, pois levará a redução de citocinas pró-inflamatórias, as quais favorecem a outras doenças de caráter crônico.

De acordo com Vizzotto (2006) e Auricchio *et al.* (2007) em estudos realizados com a espécie *Eugenia uniflora* foi observado a inibição da digestão de açúcares e gorduras, reduzindo a absorção gastrointestinal destes nutrientes, o que pode ser eficiente para ajudar no tratamento da obesidade.

Sendo assim, pôde-se observar que a espécie *Eugenia uniflora*, foi a que apresentou maior número de efeitos terapêuticos já relatados em literaturas científicas sobre as principais doenças de maior ocorrência, o que pode sugerir que faltam interesse e capacidade de investimento em P&D tanto do setor público quanto do privado, somado a outros fatores como estrutura técnico-científica e recursos humanos qualificados para o desenvolvimento e introdução de novos fitoterápicos no mercado farmacêutico veterinário e humano.

4.1.3.1 Fatores relacionados ao processo de inovação no setor saúde animal

A inovação no setor da indústria farmacêutica veterinária/humana se inicia na busca por uma nova molécula com valor terapêutico e quando a mesma ganha valor de mercado. No caso da indústria veterinária, os produtos inovadores são considerados os medicamentos de referência, os quais tiveram

sua segurança, eficácia e qualidade comprovadas cientificamente (CAPANEMA *et al.*, 2007).

A legislação brasileira ainda classifica também os medicamentos similares, os quais apresentam similaridade em relação ao medicamento de referência, porém não possuem sua bioequivalência comprovada. Somado a isso, foi aprovada a produção de medicamento genérico de uso veterinário (Decreto-Lei 467/1969 acrescentado pela Lei Ordinária 12689/2012), cuja bioequivalência com medicamento de referência deve ser comprovada, além da sua qualidade, segurança e eficácia, respeitando a equivalência terapêutica das espécies animais a que se destinam (MAPA, 2012). A sua produção e seu registro só poderão ser autorizados mediante expiração da proteção patentária ou a sua renúncia (CAPANEMA *et al.*, 2007).

Porém, de acordo com a ANVISA (2004), os medicamentos fitoterápicos não podem ser genéricos e nem similares, é sempre um novo fitoterápico, devendo passar por todos os testes novamente para registro e comercialização, sendo considerado um processo e produto inovador para a indústria farmacêutica, mas, o mesmo demora cerca de 20 anos para estar disponível ao mercado consumidor, o que se torna desinteressante para a maioria das indústrias farmacêuticas nacionais. Em relação à veterinária, este período de entrada no mercado é menor, por não seguir um padrão de exigência regulatória como o da ANVISA, o que favorece o desenvolvimento deste setor.

No entanto, a indústria farmacêutica humana nacional, a qual é dependente de importação de insumos, não tem domínio técnico-científico em P&D, ficando a mercê da produção de genéricos como forma de se manter competitivo no mercado, o que de acordo com Vieira e Ohayon (2006) é um sistema de inovação farmacêutico imaturo e desarticulado, este último fator também é visualizado na indústria veterinária brasileira, cuja capacidade de inovação fica sob controle das grandes empresas internacionais.

Diferentemente da indústria farmacêutica humana, a qual se preocupa na P&D de medicamentos para uma única espécie, a veterinária possui diversos segmentos de animais, divididos em grandes animais e pequenos

animais (*pets*), o que deveria proporcionar um maior número de investimentos e pesquisas neste setor, inclusive o de fitoterápicos, visto a diversidade de abrangência do mercado e a interação animal *versus* vegetal, através do conhecimento de zoofarmacognosia, o qual favorece dados para busca de novos princípios ativos.

Segundo Sentanin (2004), em relação à perspectiva financeira de uma empresa, esta pode passar por três fases de ciclo de vida: crescimento, sustentação e colheita. Na fase de crescimento são necessários elevados níveis de investimento para criar a infra-estrutura, implantar os processos internos necessários ao funcionamento da empresa e rapidamente ampliar a fatia de mercado; já na fase de sustentação caracteriza-se pela busca da lucratividade e do retorno do capital investido e melhoria dos processos internos e a última fase, a colheita, ocorre quando a empresa atinge maturidade, sendo a meta principal, a maximização do fluxo de caixa operacional em benefício da empresa e diminuição da necessidade de capital de giro.

A maioria das empresas e unidades de negócio encontra-se na segunda fase do ciclo de vida, o que se torna um fator de dificuldade na questão de desenvolvimento de “fitomedicamentos” de uso veterinário, por ser um processo longo e custoso, o qual poucas moléculas chegam à fase de teste clínico, e quando atingem esta fase, muitas das vezes não apresentam boa aceitação de mercado.

Devido às lacunas regulatórias do MAPA em relação à comercialização e registro de medicamentos fitoterápicos, os quais não há normas específicas, apenas devem atender as exigências de acordo com a legislação vigente de produtos de uso veterinário visto na Lei Ordinária 12689/2012 – Decreto-Lei 467/1969 (MAPA, 2012), ficando a mercê de laboratórios de controle de qualidade credenciados pelo mesmo órgão regulador, não atendendo ao mesmo padrão de exigência estabelecido pela ANVISA, o que facilita o lançamento de novos produtos no mercado, porém ao mesmo tempo com qualidade duvidosa, o que muitas das vezes não supri a necessidade do público alvo, perdendo mercado consumidor.

Esta dificuldade é vista por Calixto e Siqueira Jr. (2008), em seu trabalho sobre os desafios de desenvolvimento de medicamentos no Brasil, no qual relata que as principais razões pelas falhas de desenvolvimento de novos medicamentos são: baixa biodisponibilidade (39%), ausência de eficácia (29%), detecção de efeitos tóxicos (21%) e razões de mercado (6%). Em função disso, muitas indústrias farmacêuticas humanas e veterinárias estão fazendo grandes esforços visando encontrar novos usos para os medicamentos já aprovados e/ou tentando rejuvenescer outros. Vale ressaltar, que é grande o número de novas drogas que saíram do mercado na fase IV, principalmente por razões de segurança, fato que aumenta ainda mais os custos e os riscos no desenvolvimento de novos medicamentos.

Em contrapartida, de acordo com os mesmos autores, o mercado de medicamentos no Brasil pode ser considerado expressivo, levando-se em conta que uma parcela da população brasileira (cerca de 50%), ainda não tem acesso aos mesmos por falta de recursos. Tendo em vista que o Brasil encontra-se em um processo de crescimento, o aumento do PIB e a distribuição da renda podem causar aumentos significativos nesse mercado. O que segundo Perfeito (2012), os medicamentos são considerados ferramentas primordiais de intervenção na evolução da doença. Atuam no processo de intenção de cura, na minimização dos efeitos e sintomas, na prevenção ou ainda no auxílio ao diagnóstico.

Assim sendo, Perfeito (2012) afirma que com o avanço e modernização da farmacoterapêutica, o uso de plantas medicinais sob a forma de medicamentos fitoterápicos torna-se, de forma inquestionável, uma das formas de se atingir o equilíbrio saúde-doença, contribuindo de maneira ostensiva para com os cuidados à saúde.

Com isso, atualmente, os compostos derivados de plantas medicinais representam uma rica fonte para a hemissíntese de moléculas mais complexas. Estima-se que 25%-30% dos medicamentos disponíveis a terapêutica são derivados de plantas. Quando se leva em conta, o mercado de medicamentos antineoplásicos e de antibióticos, o percentual sobe para cerca de 60%-70% de desenvolvimento a partir de recursos naturais (PERFEITO, 2012).

Neste contexto, segundo, Villas-Bôas e Gadelha (2007), a biodiversidade é uma fonte de competitividade para o país, carecendo, portanto, da formulação e implementação de uma política que garanta a estruturação do setor, pois, como, por exemplo, a falta de uma política de inovação em “fitomedicamentos” pode ser responsável por não ter gerado desenvolvimento tecnológico, muito menos novos produtos/ medicamentos no mercado, apesar de todos os esforços científicos nesta área.

Porém Albuquerque e Cassiolato (2002) apontam outros fatores determinantes no sistema de inovação que carecem de atenção e que poderiam contribuir para o desenvolvimento da cadeia de “fitomedicamentos”, caso adotado de um modelo internacional e como seria caso transcrito para uma análise de P&D veterinária:

1. O papel das universidades e instituições de pesquisa, que se caracterizam como um verdadeiro foco e centro de convergência de fluxos, representando a proximidade que o progresso tecnológico deste setor tem com a ciência;
2. A assistência médico veterinária, envolvendo hospitais, clínicas tanto do âmbito acadêmico quanto as particulares, participando intensamente dos fluxos, interagindo fortemente com as indústrias do setor e com a universidade;
3. As instituições de regulação (MAPA) e associações profissionais e escolas médicas cumprem um papel de filtro das inovações geradas pelas universidades e indústria. O papel do profissional na seleção de novos tratamentos;
4. As firmas do setor com graus diferentes de interação com as universidades;
5. A saúde pública entraria com um papel importante, visto o papel fundamental do médico veterinário neste setor, tendo interações diretas com as universidades e instituições de pesquisa, além de receber as inovações do complexo médico-industrial;
6. A efetividade das inovações, implementadas pela assistência médica tanto humana quanto veterinária e saúde pública,

repercutiria diretamente sobre o bem-estar da população de ambas as espécies.

Visto a necessidade da interação entre o setor acadêmico e o industrial como troca de conhecimentos para o desenvolvimento da cadeia produtiva de fitoterápicos, uma vez que o ambiente de ensino proporciona a fase inicial da pesquisa por novos princípios ativos, além disso, não se pode deixar de lado o apoio político através de leis e recursos que fomentem e estimulem o desenvolvimento do setor, sendo assim, cria-se a necessidade de articulação e interação entre todos os agentes envolvidos.

Como exemplo, a aprovação do uso de plantas medicinais presentes na lista do RENISUS, para ser disponibilizado como forma de tratamento para pacientes usuários do Sistema Único de Saúde, esta lista poderia ser aproveitada como fonte de pesquisa pelo setor veterinário para desenvolvimento de novos produtos, uma vez que cresce o número de doenças infectocontagiosas, sendo um grave problema para a saúde pública, somado a importância do papel deste profissional no âmbito da saúde, pois o mesmo está inserido desde pesquisas biomédicas até formulação e execução de políticas zoonosológicas que contribuem para controlar e ou erradicar este tipo de enfermidade.

O cenário acima exemplifica a importância da atuação em rede, a qual proporciona a disseminação e troca do conhecimento entre todos os atores envolvidos, de forma interdisciplinar que possa contribuir para a integração da cadeia produtiva de fitoterápicos em todos os seus setores; o que está de acordo com Rosera e Balbinot (2010) que afirmam que a necessidade gerada pela integração de todos os agentes em rede pode derivar do volume de informações necessárias, do tempo de desenvolvimento de novos produtos e sua comercialização, do aumento dos custos e dos riscos de desenvolvimento tecnológico e de mercado.

Desta forma, o estabelecimento de conexões entre empresas, instituições de pesquisa, órgãos governamentais, fornecedores e clientes pode ser um importante fator no desenvolvimento de produtos e processos. Com

isso, o setor de P&D deve se transformar numa unidade de inovação, que realiza a gestão da inovação num modelo aberto e interativo na busca de soluções, viabilizando o setor fitoterápico veterinário como uma nova fonte de vantagem competitiva na indústria farmacêutica.

5 CONCLUSÃO

A indústria farmacêutica veterinária se baseia na inovação incremental, a partir do desenvolvimento de produtos já existentes na indústria farmacêutica humana ou incrementar fármacos de uso veterinário, o que a mantém competitiva no mercado.

A crescente humanização dos animais, o aumento do mercado de produtos de origem e de uso animal, a incidência epidemiológica das doenças humanas comparativamente iguais a dos animais, são fatores que se tornam oportunidades para a quebra de barreiras e fortalecimento de um novo e promissor mercado, através da pesquisa e desenvolvimento de produtos inovadores.

A estratégia de diferenciação e o enfoque no oferecimento de um produto único torna-se uma vantagem competitiva para a indústria farmacêutica veterinária frente a outros mercados.

Seguindo este contexto, a inovação a partir da biodiversidade, principalmente levando em conta o bioma Mata Atlântica, devido a sua diversidade biológica, torna-se uma rica fonte de matéria-prima para pesquisa e desenvolvimento de novos produtos de uso veterinário, uma vez que o “fitomedicamento” é considerado uma inovação radical, pois o mesmo não pode ser genérico e nem similar sendo sempre considerado um medicamento de referência de acordo com o aspecto regulatório da ANVISA adaptado para uma versão do MAPA.

Além disso, há a necessidade de integração entre os Institutos de Ciência e Tecnologia, Universidades e os ministérios da Agricultura (MAPA) e Saúde (MS), na discussão do fomento de ações articuladas para que possibilitem a pesquisa, o desenvolvimento, a regulamentação específica de produtos, o aumento da eficiência da gestão do setor e a geração de demandas de medicamentos de origem vegetal de uso veterinário.

Logo, o fortalecimento da P&D e da indústria fitoterápica veterinária pode ser alcançado a partir da maior articulação política para geração de

programas interministeriais. Ações conjuntas para pesquisa e desenvolvimento de produtos gerados a partir da biodiversidade brasileira no controle, como, por exemplo, das principais zoonoses, podem contribuir de forma significativa para o desenvolvimento industrial e tecnológico da indústria veterinária nacional. As ações articuladas destes dois ministérios (MS e MAPA) podem estabelecer mecanismos de incentivos para o desenvolvimento de produtos terapêuticos obtidos a partir da nossa biodiversidade e que atendam às demandas de controle destas doenças possibilitando a formação de cadeias produtivas específicas, alavancando o setor fitoterápico veterinário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, T.; BERDASCO, L.; MEDEIROS, T.; REJOWSKI, M.. Mercado pet em ascensão- hotelaria para cães e gatos em São Paulo. **Revista Brasileira de Pesquisa em Turismo**. v.2, n.4, p.102-123, Dez./2008.

ALBUQUERQUE, E.M.; CASSIOLATO, J.E.. As especificidades no sistema de inovação do setor saúde. **Revista de Economia Política**. v.22, n.4, p.134-151, Out./Dez.2002.

ALMEIDA, K.S.; FREITAS F. L.C.; PEREIRA, T. F. C.. Etnoveterinária: a fitoterapia na visão do futuro profissional veterinário, **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**. Mossoró – RN – Brasil, v.1, n.1, p.67-74, Jan./Jun. 2006.

ANFALPET 2009. **Saiba quais são os 10 principais gastos com cães e gatos**. Disponível em:<

http://anfalpet.org.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=1027:saiba-quais-sao-os-10-principais-gastos-com-caes-e-gatos&catid=16:noticias-externas&Itemid=1>. Acesso em: 2 Fev.2011.

ANFALPET 2011a. **Mercado pet no Brasil**. Disponível em:<

http://anfalpet.org.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=1062:o-mercado-pet-no-brasil&catid=16:noticias-externas&Itemid=1>. Acesso em: 2 Fev.2011.

ANFALPET 2011b. **Mercado pet 2010**. Disponível em:<

http://anfalpet.org.br/portal/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=60&Itemid=136>. Acesso em: 2 Fev.2011.

ANIMAL PHARM REPORTS 2007b. **Animal pharm's top tier companies: 2007 edition**. Disponível em:<

<http://www.animalpharmnews.com/magnoliaPublic/ap/reports/2007/chapter1/SR263-animal-pharms-top-tier-companies-2007-edition>>. Acesso em: 10 Dez.2011.

ANIMAL PHARM REPORTS 2007c. **The OTC animal health global market opportunity**. Disponível em: <[http://](http://www.animalpharmnews.com/magnoliaPublic/ap/reports/2007/chapter1/SR255-otc-animal-health-global-market-opportunity)

<http://www.animalpharmnews.com/magnoliaPublic/ap/reports/2007/chapter1/SR255-otc-animal-health-global-market-opportunity>>. Acesso em: 10 Dez.2011.

ANTONIO, F. I.. **Aspectos macroscópicos e microscópicos da reparação de feridas cutâneas de camundongos (swiss-vallée) tratadas com o creme de *Hyptis suaveolense croton urucurana baill.*** 2005. 61p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Uberlândia.

ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária). **Resolução-RE nº 88, de 16 de março de 2004**. Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/index.htm>>. Acesso em: 6 de Mar. 2012.

ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária). **Consolidado de normas da COFID (Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados)**. Caderno técnico. Brasília: ANVISA, 2009. 19p.

AURICCHIO, M.T.; BUGNO, A.; BARROS, S.B.M.; BACCHI, E.M.. Atividades antimicrobiana e antioxidante e toxicidade de *Eugenia uniflora*. **Latin American Journal of Pharmacy**.v.26, n.1, p.76-81, 2007.

BARBOSA, P.R.. **Estudo da ação psicofarmacológica de extratos de *Passiflora alata* Dryander e *Passiflora edulis* Sims**. 2006. 79p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma.

BARBOSA, C.I.O.G.N..**Novas formas farmacêuticas para uso veterinário**. 2010. 62 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, Porto.

BENTUBO, H.D.L.; TOMAZ, M.A.; BONDAN, E.F.; LALLO, M.A.. Expectativa e vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Revista Ciência Rural**. Santa Maria. v. 37, n.4, p.1021-1026, julh./ago., 2007.

BENINI, E. B.; SARTORI, M. A. B.; BUSCH, G. C.; REMPEL, C.; SCHULTZ, G.; STROHSCHOEN, A.A.G.. Valorização da flora nativa quanto ao potencial fitoterápico. **Revista Destaque Acadêmicos** – CCBS/UNIVATES. Ano 2, n.3, p.11-17, 2010.

BERNACCI, L.C.; MELETTI, L.M.M.; SOARES-SCOTT, M.D.. Maracujá-doce: o autor, a obra e a data da publicação de *Passiflora alata* (Passifloraceae). **Revista Brasileira de Fruticultura**. Jaboticabal - S.P.. v.25, n.2, p.355-356, Ago./2003.

BOLFER, L. **Hipertensão arterial em animais de estimação**. Gazeta Brazilian News, 3-8 mar./2011. Disponível em: <<http://medvetinfocus.blogspot.com.br/2011/03/hipertensao-arterial-em-animais-de.html>>. Acesso em: 19 Mar. 2012.

BOTICA ANIMAL. **Flora Pet e Snex**. Disponível em: <www.boticaanimal.com.br>. Acesso em 30 Jul. 2012.

BRAGA, R.O.B.de; DUTRA, D.A.de; OLIVEIRA, M.C.M.de. Incidência geopatológica de neoplasia no Brasil. **Revista Inspirar: movimento & saúde**. v.3, n.5, Set/Out. 2011.

BRASIL. **Atos do Poder Executivo n.77, decreto n.5.053, de 22 de abril de 2004. Aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências.** Disponível em: <<http://www.sindan.org.br/sd/sindan/index.html>>. Acesso em: 1Dez.2011.

BRUNETTO, M.A.; NOGUEIRA, S.; SÁ, F.C.; PEIXOTO, M.; VASCONCELLOS, R.S.; FERRAUDO, A.J.; CARCIOFI, A.C.. Correspondência entre obesidade e hiperlipidemia em cães. **Revista Ciência Rural**, v. 41, n.2, p.266-271, Fev./ 2011.

CALIXTO, J.B..Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**. São Paulo. v.55,n.3, Jul./Set.2003.

CALIXTO, J.B.. Inovação em fitoterápicos: uma corrida de obstáculos para acesso a recursos genéticos. **Revista Facto ABIFINA**. a. V, n.30, p.6-8, Jul./Set.2011.

CALIXTO, J.B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J.M..Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia**. v.78, n.1, p. 98-106, 2008.

CAMPORA, A.L.; MAY, P.H..A valoração ambiental como ferramenta de gestão em unidades de conservação: há convergência de valores para o bioma Mata Atlântica?. **Megadiversidade**. v.2, n.1-2, p. 24-38, Dez./2006.

CAPANEMA, L. X. de L.;VELASCO, L.O.M. de.;SOUZA, J.O.B.de; NOGUTI, M.B.. Panorama da indústria farmacêutica veterinária. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 25, p. 157-174, Mar./ 2007.

CARVALHO, A.C.B.; NUNES, D.de.S.G.; BARATELLI, T.de G.; SHUQAIR, N.S.M.S.A.Q.; NETTO, E.M.. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **Revista T&C Amazônia**. Ano 5, n.11. Jun./2007.

CARVALHO, A.C.B.; BALBINO, E.E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J.P.S.. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.18, n.2, p.314-319. Abr./Jun. 2008.

CARVALHO, A.C.B.; BRANCO, P.F.; FERNANDES, L.A.; MARQUES, R.F.deO.; CUNHA, S.C.; PERFEITO, J.P.S.. Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Revista Fitos**. v.7, n.1, p. 5-16. Jan./Mar. 2012.

CASTOLDI, L.; LABREA, M.da.G.A.; OLIVEIRA, G.T.; PAIM, B.S.; RODRIGUES, C.R.B.. Dermatite atópica: experiência com grupo de crianças e familiares do ambulatório de dermatologia sanitária. **Psico**, v.41, n.2, p. 201-207, Abr./Jun. 2010.

CASTRO, M.do.R.L.; LUNA, M.A.G.; MEDEIROS, M.I.M.de; FERREIRA, L.M.; SCHOLTEN, C.. Biodiversidade, saúde ambiental e o médico veterinário. **Revista CFMV- Conselho Federal de Medicina Veterinária**.v.17, n.54, p.9-11, Set./Out./Nov./Dez.2011.

CIPULLO, J.P.; MARTIN, J.F.V.; CIORLIA, L.A.S.de; GODOY, M.R.P.de; CAÇÃO, J.C.; LOUREIRO, A.A.C.; CESARINO, C.B.; CARVALHO, A.C.; CORDEIRO, J.A.; BURDMANN.E.A.de. **Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira**. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/aop00810.pdf>>. Acesso em: 10 Jan. 2012.

COIRO, C.J.; LANGONI, H.; SILVA, R.C. da; ULLMANN, L.S.. Fatores de risco para leptospirose, leishmaniose, neosporose e toxoplasmose em cães domiciliados e peridomiciliados em Botucatu – S.P..**Revista de Veterinária e Zootecnia**. v.18, n.3, p.393-407, Set./2011.

COSTA, A.N.; PAIXÃO, R.L.; TEIXEIRA, M.W.; PALHA, M.das.D.C.; PINTO, L.F.B..O papel do médico veterinário no bem-estar animal. **Revista CFMV- Conselho Federal de Medicina Veterinária**.v.17, n.54, p.12-15, Set./Out./Nov./Dez.2011.

CRUZ, C.B.M.; VICENS, R.S.; SEABRA, V.da.S.; REIS, R.B.; FABER, O.A.; RICHTER, M.; ARNAUT, P.K.E.; ARAÚJO, M.. Classificação orientada a objetos no mapeamento dos remanescentes da cobertura vegetal do bioma Mata Atlântica, na escala 1:250.000. **Anais XIII Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto**. Florianópolis. p.5691-5698, Abr./ 2007.

CUNHA, D. F.; FILHO, J. A. C. de L.; SAMPAIO, M.O.; AMARAL, C.R.A.; MELO, T. M. V. de; MESQUITA, E. P. de; SILVA, J. G. da; RAMOS, I. A. de S.; SOUSA, W. M. A. de; COELHO, M. C. de O. C..Oficina de Fitoterapia – Manipulação de Plantas Mediciniais. **X Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão** – UFRPE, Recife, out/2010.

DALE, J..Buldogue Carioca. **Revista O Globo**. Ano 8, n.414, p.26-31, Jul./2012.

DIAZ, G.; NOGUEIRA, M.A.; OLGUIN, C.F.A.; SOMENSI, A.; VIDOTTI, G.J.. Estudo fitoquímico e biológico de *Vernonia tweediana* Baker (Asteraceae). **Latin American Journal of Pharmacy**. v.27, n.1, p.56-51, 2008.

DUPRAT. Linhas Duprat passeio e educador. **Portfólio Duprat uso diário**. Ago./2012.

FARIAS, M.R.; SCHENKEL, E.P.; BERGOLD, A.M.; PETROVICK, P.R..O problema da qualidade dos fitoterápicos. **Caderno de Farmácia**. v.1, n.2, p.73-82, 1985.

FINTELMANN, V.; WEISS, R. F. **Manual de fitoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 526 p.

FONSECA, P.G.. **Qualidade fisiológica de sementes de assa-peixe (*Vernonia polyanthes* Less.)**. 2008. 64p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Produção Vegetal. Universidade Federal do Vale de Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina.

FUSCO, M.A.; OLIVEIRA, C.V.S.dos; PEPE, V.L.E.. Farmacovigilância veterinária e a saúde humana: uma revisão dos programas selecionados de notificação de eventos adversos a medicamentos veterinários. **Archives of Veterinary Science**. v.15, n.1, p. 49-61, Abr/2010.

GOMES, M.D.G.; GÓIS, S.N.; SILVA, C.M.da; GOMES, L.J.. **Extrativismo e comercialização da aroeira (*Schinus terebentifolius* Raddi) na região do Baixo São Francisco**. Disponível em: <<http://www.sober.org.br/palestra/2/602.pdf>>. Acesso em: 21 Jul.2012.

GONÇALVES, A.L.. **Estudo da atividade antimicrobiana de algumas árvores medicinais nativas com potencial de conservação/recuperação de florestas tropicais**. 2007. 209p. Tese (Doutorado) – Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro. Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K.. Doenças perivasculares da derme: dermatite atópica. In: GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. 2 ed. **Doenças da pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico**. São Paulo: Roca Ltda., 2009. p. 195-199.

GUTIÉRREZ, I.E.M.; GÓES-NETO, A.. Exploração de bioativos: parcerias e patentes. **Revista Fitos**. v.7, n.1, p. 44-49. Jan./Mar. 2012.

HOMEOPET. **Catálogo de medicamento homeopáticos**. Disponível em: <www.homeopet.com.br>. Acesso em: 30 Jul.2012.

INPI. **Instituto Nacional da Propriedade Industrial**. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/portal/artigo/busca_patentes>. Acesso em: 15 Nov.2012.

JORGETTO, G.V.; BORIOLO, M.F.G.; SILVA, L.M.; NOGUEIRA, D.A.; JOSÉ, T.D.da.S.; RIBEIRO, G.E.; OLIVEIRA, N.de.M.S.; FIORINI, J.E.. Ensaio de atividade antimicrobiana *in vitro* e mutagênica *in vivo* com extrato de *Vernonia polyanthes* Less. (Assa-peixe). **Revista Instituto Adolfo Lutz**. v.70, n.1, p.53-61, 2011.

JUNIOR, H.S.; SACRAMENTO, H.T.do. A prescrição fitoterápica na atenção à Saúde da Família. **Cadernos de Atenção Básica: Práticas Integrativas e Complementares – Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica**. Ministério da Saúde. Brasília. n.31, p.53-69, 2012.

KAPLAN, R.S.; NORTON, D.P. (2004). **Mapas estratégicos: convertendo ativos intangíveis em resultados tangíveis**. Rio de Janeiro: Campus.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J.C.P.. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.30, n.3, p.241-248, 2009.

LANGELOH, A.. A prescrição racional em medicina veterinária e os nomes dos fármacos dos medicamentos alopáticos. **Ciência Rural**. Santa Maria. v.26, n.2, p.315-321, 1996.

LAZZARINI, S. G.; CHADDAD, F. R.; COOK, M. L. Integrating supply chain and network analyses: The study of netchains. **Journal on Chain and Network Science**. Wageningen, v. 1, n. 1, p. 7-22, 2001.

LEITE, C.V.; OLIVEIRA, G.L.. Plantas medicinais cultivadas e utilizadas na Associação Casa de Ervas Barranco da Esperança e Vida (ACEBEV), Porteirinha, M.G.. **Revista Fitos**. v.7, n.1, p. 26-36. Jan./Mar. 2012.

LIMA, V.L.A.G.de; MELO, E.deA.; LIMA, D.E.daS.. Fenólicos e carotenóides totais em pitanga. **Scientia Agricola**. v.59, n.3, p.447-450, Jul./Set.2002.

LIMA, E.de.O.; PEREIRA, F.de.O.; LIMA, I.O.; TRAJANO, V.N.; SOUZA, E.L.de. *Schinus terebentifolius* Raddi: avaliação do espectro de ação antimicrobiana de seu extrato aquoso. **Infarma**. v.16, n.7-8, p.83-85, 2004.

LIMA, J.dos.S.. **Diversidade genética e RNAdf de isolados de *Colletotrichum spp.* endofíticos da planta medicinal *Schinus terebentifolius* Raddi (aroeira)**. 2008. 102p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Genética. Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

LUENGAS-CAICEDO, P.E.. **Contribuição para a padronização de extratos de folhas de *Cecropia glaziovii* Sneathl.: estudos de variação sazonal e intra-específicas de flavonoides e proantocianidinas, de metodologias de extração e de atividade vasorelaxante**. 2005. 292p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

LUIZ, F.C.. ***Garcinia gardneriana* (Planch. et triana) Zappi (Clusiaceae) na Floresta Atlântica: aspectos botânicos, ecológicos, farmacológicos e bioprospecção no efeito antioxidante**. 2010. 41p. Monografia (Graduação) – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma.

MAIOLI-AZEVEDO, V.; FONSECA-KRUEL, V.S. da. Plantas medicinais e ritualísticas vendidas em feiras livres no município do Rio de Janeiro, R.J., ;Brasil: estudo de caso da zona norte e sul. **Acta Botânica Brasileira**. São Paulo, v.21,n.2, Abr/Jun.2007.

MALFATTI, C.R.M.; ASSUNÇÃO, A.N..Hipertensão arterial e diabetes na estratégia de saúde da família: uma análise da frequência de acompanhamento pelas equipes de saúde da família. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.1, p. 1383-1388, 2011.

MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento). **Decreto-Lei 467/1969 (D.O.U)**. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=900874234>>. Acesso em: 20 Nov.2012

MARANHÃO, D.G.. **Análise Situacional de Seis Programas de Fitoterapia Brasileiros**. 2011. 47p. Monografia (Pós- Graduação) – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), Rio de Janeiro.

MARCELINO, L.F.; PATRÍCIO, Z.M.. A complexidade da obesidade e o processo de viver após a cirurgia bariátrica: uma questão de saúde coletiva. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.12, p. 4767- 4776, 2011.

MARINHO, M.L.; ALVES, M.S.; RODRIGUES, M.L.C.; ROTONDANO, T.E.F.; VIDAL, I.F.; SILVA,W.W.; ATHAYDE, A.C.R.. A utilização de plantas medicinais em medicina veterinária: um resgate do saber popular. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**.Botucatu. v.9, n.3, p.64-69, Fev./2007.

MARQUES, L.C.; SOUZA, C.M.. Pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos: relatos de experiência em indústria farmacêutica nacional. **Revista Fitos**. v.7, n.1, p. 50-63. Jan./Mar. 2012.

MEDEIROS, M.F.T.; FONSECA, V.S.da; ANDREATA, R.H.P..Plantas Mediciniais e seus usos pelos sítiantes da Reserva Rio das Pedras, Mangaratiba, R.J., Brasil. **Acta Botânica Brasileira**. v.18, n.2, p. 391-399, 2004.

MOHAN,K.; JAIN, R.; RAMESH, B..Knowledge networking to support medical new product development. **Decision Support System**, v.43, p.1255 – 1273, 2007.

- MONDADORI, R.G.; WOUK, A.F.P.F.de; FILHO, I.M.B.; JÚNIOR, J.G.C.; FILHO, C.H.A.R.; MAIORKA, P.C.; SILVA, J.C.P.da. Panorama sobre a educação veterinária brasileira. **Revista CFMV- Conselho Federal de Medicina Veterinária**.v.17, n.54, p.16-18, set./out./Nov./dez.2011.
- MORAIS, S.M.de; DANTAS, J.D.P.; SILVA, A.R.A.da; MAGALHÃES, E.F.. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.15, n.2, p.169-177, Abr./Jun. 2005.
- NATÉRCIA, F.. Saúde animal: Brasil já é o segundo maior produtor de insumos. **Inovação Uniemp**. Campinas, v.2, n.3, Jul/Ago, 2006.
- NETTO-OLIVEIRA, E.R.; OLIVEIRA, A.A.B.de; NAKASHIMA, A.T.A.; ROSANELI, C.F.; FILHO, A.O.de; RECHENCHOSKY, L.; MORAES, A.C.F.de..Sobrepeso e obesidade em crianças de diferentes níveis econômicos.**Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**. v.12, n.2, p.83-89, 2010.
- OLIVEIRA, E.A.de; LABRA, M.E.; BERMUDEZ, J.. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro. v.22, n.11, Nov/2006.
- OLIVEIRA, A.B.; LONGHI, J.G.; ANDRADE, C.A.; MIGUEL, O.G.; MIGUEL, M.D.. A normatização dos fitoterápicos no Brasil. **Visão Acadêmica**. v.7, n.2, Jul./2006.
- OLIVEIRA, C.B.D.de.; OLIVEIRA, C.R.de.. Mercado farmacêutico veterinário: uma estratégia de produto e marketing para o sucesso da linha pet. **XIII SIMPEP**, Bauru, São Paulo, nov. 2006.
- OLIVEIRA, A.K.K.; RIBEIRO, M.R.; KALIL, J.; MOTTA, A.A.. Manifestações dermatológicas em pacientes atópicos respiratórios. **Revista Brasileira de Alergia e imunopatologia**, v. 33, n.5, p. 203-208, Jul./2010.
- OLIVEIRA, A.C..Inovação em fitoterápicos: uma corrida de obstáculos para acesso a recursos genéticos. **Revista Facto ABIFINA**. a. V, n.30, p.9,11-12, Jul./Set.2011.
- OLIVEIRA, T.S.de; MIRANDA, F.G.; SANTOS, R.de.L.. Análise de métodos de diagnóstico para leishmaniose visceral canina a partir de levantamento de casos atendidos em uma clínica veterinária na cidade de Belo Horizonte, M.G..**Medvep – Revista Científica de medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**. v.9, n.31, p.692-696, Out./Dez.2011.
- OZAKI, A.T.; DUARTE, P.DA C.; MORUMBI, U.A..Fitoterápicos utilizados na medicina veterinária em cães e gatos. **Revista Infarma**. v.8, n.11/12, 2006.

PANIZZA, S.T.. **Como prescrever ou recomendar plantas medicinais e fitoterápicos**: ervas secas. 1ed. Maranhão (São Luís): CONBRAFITO, 2010. 249p.

PARIS, F.de; PETRY, R.D.; REGINATTO, F.H.; GOSMANN, G.; QUEVEDO, J.; SALGUEIRO, J.B.; KAPCZINSK, F.; ORTEGA, G.G.; SCHENKEL, E.P.. Pharmacochemical study of aqueous extracts of *Passiflora alata* Dryander and *Passiflora edulis* Sims. **Revista Acta Farmacêutica Bonaerense**.v.21, n.1, 2002.

PAULA, C.da S.; COSTA, C.K.; MIGUEL, M.D.; ZANIN, S.M.W.; SPINILLO, C.G.. Análise crítica de bulas sob a perspectiva do usuário de medicamentos. **Visão Acadêmica**. Curitiba. v.10,n.2, p.123-133, Jul./Dez.2009.

PEQUENAS EMPRESAS & GRANDES NEGÓCIOS. 100 idéias para montar o seu negócio. **Revista Pequenas Empresas & Grandes Negócios**.São Paulo. n.276, Jan.2012.

PEREIRA, R.C.; OLIVEIRA, M.T.R.; LEMOS, G.C.S..Plantas utilizadas como medicinais no município de Campos dos Goytacazes – R.J..**Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.14, supl.01, p.37-40, 2004.

PERFEITO, J.P.S.. **O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento**. 2012. 163p. Dissertação (mestrado) – Pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade de Brasília, Brasília.

PIERONI, J.P.; CAPANEMA, L.X.de.L.; REIS, C.; SOUZA, J.O.B.de; SILVA, L.G.da. Terceirização da P&D de medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. **BNDES Setorial**. Rio de Janeiro. n.29, p.131-158, Mar. 2009.

POPPL, A.G.; GONZÁLEZ, F.H.D..Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, n.33, p.33-40, 2005.

PORTAL DA SAÚDE. **Plantas de interesse ao SUS**. Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30277>. Acesso em: 14 Nov.2012.

PRIEBE, A.P.S; RIET-CORREA, G.; PAREDES, L.J.A.; COSTA, M.S.F.; SILVA, C.D.C.; ALMEIDA, M.B..Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**.Belo Horizonte, v.63, n.6, Dez./2011.

RAMOS, A.T..**Estudo de tumores em bovinos, ovinos, equinos e suínos**. 2004. 59p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Veterinária de Pelotas. Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul.

RATES, S.M.K..Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de farmacognosia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.11,n.2, p.57-69, 2001.

RESENDE, M.; LANI, J.L.; REZENDE, S.B.de. Pedossistemas da Mata Atlântica: considerações pertinentes sobre a sustentabilidade. **Revista Árvore**. Viçosa. V.26, n.3, p.261-269, Jun./2002.

ROCHA, G.M.; ROCHA, M.E.do.N..Uso popular de plantas medicinais. **Saúde & Ambiente em Revista**. Duque de Caxias, v.1,n.2,p.76-85, Jul./Dez. 2006.

RODRIGUES, A.G.; SANTOS, M.G. dos; AMARAL, A.F..Políticas Públicas em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Ministério da Saúde. Brasília. p.9-15, 2006.

RODRIGUES, W.; NOGUEIRA, J.M.; PARREIRA, L.A.. Competitividade da Cadeia Produtiva de Plantas medicinais no Brasil: uma perspectiva a partir do comércio exterior. **Informe Gepec**. v.12, n.2, Jul./Dez. 2008.

RODRIGUES, A.G.; AMARAL, A.C.F..Aspectos sobre o desenvolvimento da fitoterapia.**Cadernos de Atenção Básica: Práticas Integrativas e Complementares – Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica**. Ministério da Saúde.Brasília. n.31, p.13-16, 2012.

ROSAS, E.C..**Desenvolvimento de Fitoterápicos: ensaios pré-clínicos**. Aula concedida ao Centro de Tecnologia de Medicamentos. Farmanguinhos. Rio de Janeiro. Jul.2012.

ROSEIRA, M.; BALBINOT, Z.. Redes de inovação, inovação em redes inovação aberta: um estado bibliográfico e bibliométrico da produção científica no ENANPAD 2005-2009 sobre inovação associada a redes. **Análise: a Revista Acadêmica da Face**. Porto Alegre. v.21, n.2, p. 127-136, Jul./Dez.2010.

ROSSETTO, V.J.V; MORENO, K.; GROTTI, C.B.; REIS, A.C.F.dos; BRACARENSE, A.P.F.R.L..Frequência de neoplasma em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, v. 30, n. 1, p. 189-200, Jan./Mar. 2009.

RUDGE, V.. Inovação em fitoterápicos: uma corrida de obstáculos para acesso a recursos genéticos. **Revista Facto ABIFINA**. a. V, n.30, p.10-11, Jul./Set.2011.

SANTOS, L.C.S.dos; LEITÃO, R.M.S.; SILVA, C.M.da; FILHO SILVA, A.T.da; FERREIRA, R.; NASCIMENTO, H.B.do; FREITAS, A.A..**Frequência de neoplasias em cães na cidade do Recife no ano de 2008**. Disponível em < <http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/R1148-1.pdf>>. Acesso em: 2 Mar.2011.

SCALON, S.de.P.Q.; SCALON FILHO, H.; RIGONI, M.R.; VERALDO, F.. Germinação e crescimento de mudas de pitangueira (*Eugenia uniflora* L.) sob condições de sombreamento. **Revista Brasileira de Fruticultura**. Jaboticabal. v. 23, n.3, p. 652-655, Dez./2001.

SCHENKEL, E.P.; SIMÕES, C.M.O.; MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R..O espaço das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica. **Caderno de Farmácia**. v.1, n.2, p.65-72, 1985.

SCHUCH, L.F.D.. **Plantas medicinais na atenção primária veterinária: atividade antimicrobiana frente à bactérias relacionadas com mastite bovina e a dermatófitos**. 2007. 206p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SENTANIN, O.F.. **Gestão por processos em uma empresa de pesquisa e desenvolvimento: objetivo estratégico de um modelo de gestão**. 2004. 159p. Dissertação (mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos. Universidade de São Paulo, São Carlos.

SILVA, F.M.; CORRÊA, L.de.S.; BOLIANI, A.C; SANTOS, P.C.dos. Enxertia de mesa de *Passiflora edulis* Sims. f. *falvicarpa* Deg. Sobre *Passiflora alata* Curtis, em ambiente de nebulização intermitente. **Revista Brasileira de Fruticultura**. Jaboticabal. v.27, n.1, p. 98-101, Abr./2005.

SILVA, N.T.R.. **Proposta de um modelo para geração e análise das oportunidades de mercado e tecnológica para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos veterinários**. 2009. 246p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

SILVA, N.C.C.. **Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinergismo com drogas antimicrobianas**. 2010. 75p. Dissertação (Mestrado). Instituto de Biociências Botucatu. Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

SILVA, J.M.da; FRANCO, E.de.S.. Florística de espécies arbóreas-arbustivas do sub-bosque com potencial fitoterápico em fragmento florestal urbano no município de Camaragibe, Pernambuco, Brasil. **Caminhos de Geografia**. Uberlândia. v.11, n.35, p.179-194, Set./2010.

SILVA, J.K.M.da. **Levantamento epidemiológico da hipertensão arterial versus conhecimentos etnobotânicos: conexão entre saúde e meio ambiente**. 2011. 110p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências do Ambiente. Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas.

SILVA, P.. Inovação em fitoterápicos: uma corrida de obstáculos para acesso a recursos genéticos. **Revista Facto ABIFINA**. a. V, n.30, p.11, Jul./Set.2011.

SILVEIRA, P.F.da; BANDEIRA, M.A.M.; ARRAIS, P.S.D.. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.18, n.4, p. 618-626, Out./Dez.2008.

SINDAN e SINAPSE. **Consulta a home page**. Disponível em: <<http://www.sindan.org.br/sd/sindan/index.html>>. Acesso em: 20 Jan.2011.

SOARES, E.I.; MENDONÇA, L.G.. Chá ou fitoterápico? Um resgate histórico de como a legislação sanitária encara a planta desde o Brasil colônia. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**. v.2, n.1/2, 2010.

SOARES, F.A.C.; NEUWALD, E.B.; GERARDI, D.G.. Hipertensão arterial sistêmica em cães e gatos: atualização terapêutica. **MedVep- Revista Científica de Medicina Veterinária- Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v.9, n.30, p. 380-387, Ago./Out. 2011.

SOUSA, C.V.e.; SOUSA, E.V.. **A influência da cultura organizacional nas operações de fusões e aquisições**. 2008. Disponível em: <http://www.aedb.br/seget/artigos07/1414_1414_Artigo_SegetII-1.pdf> Acesso em: 2 Dez.2011.

SOUZA, H.N.. **Sistematização da experiência participativa com sistemas agroflorestais: ruma à sustentabilidade da agricultura familiar na zona da mata mineira**. 2006. 145p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Solos e Nutrição de Plantas. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

SOUZA, P.C.A.de; AMÓRA, S.S.A; LUCENA, R.F.; NETO, A.B.F.de; VALANDRO, M.J.; ANJOS, C.B.dos; PEREIRA, L.R.M.. A saúde pública e a veterinária. **Revista CFMV- Conselho Federal de Medicina Veterinária**.v.17, n.54, p.19-23, Set./Out./Nov./Dez.2011.

STANGE, V.S.; GOMES, T.D.U.H.; ANDRADE, M.A.de; BATITUCCI, M.do.C.P.. Avaliação do efeito mutagênico do extrato hidroalcoólico bruto, por meio de bioensaios *in vivo* e prospecção fitoquímica de *Cecropia glaziovii* Sneth (embaúba), Cecropiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.19, n.2B, p. 637-642, Abr./Jun. 2009.

TEIXEIRA, J.B.P.; BARBOSA, A.F.; GOMES, C.H.C.; EIRAS, N.S.V.. **A fitoterapia no Brasil: da medicina popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde**. Disponível em: < http://www.google.com.br/#hl=pt-BR&output=search&scient=psyab&q=A+Fitoterapia+no+Brasil:+da+Medicina+Popular+%C3%A0+regulamenta%C3%A7%C3%A3o+pelo+Minist%C3%A9rio+da+Sa%C3%BAde&oq=A+Fitoterapia+no+Brasil:+da+Medicina+Popular+%C3%A0+regulamenta%C3%A7%C3%A3o+pelo+Minist%C3%A9rio+da+Sa%C3%BAde&gs_l=hp.3...17646.17646.0.18870.1.1.0.0.0.0.0.0...0.0...1c.Td5ttpRgREA&pbx=1&bav=on.2,or.r_gc.r_pw.r_qf.,cf.osb&fp=2fb5db813252104e&biw=1264&bih=546>. Acesso em: 17 Jul.2012.

TRAPP, S.M.; IACUZIO, A.I.; BARCA JÚNIOR, F.A.; KEMPER, B.; SILVA, L.C.da; OKANO, W.; TANAKA, N.M.; GRECCO, F.C.de.A.R.; CUNHA FILHO, L.F.C. da; STERZA, F.de.A.M.. Causas de óbito e razões para eutanásia em uma população hospitalar de cães e gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. São Paulo. v.47, n.5, 2010.

VEIGA, A. P.M.. **Obesidade e Diabetes Mellitus em pequenos animais**. In: GONZÁLES, F.H.D.; SANTOS, A.P. (eds.): Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p.82-91, 2005.

VIEIRA, V.M. da M.; OHAYON, P.. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia & Gestão**. v.6, n.13, p. 60-78, Mar/2006.

VILLAS BÔAS, G.K.; GADELHA, C.A.G.. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Caderno de Saúde Pública**. v.23, n.6, p. 1463-1471, Jun./2007.

VIZZOTTO, M.. **Fitoquímicos em pitanga (*Eugenia uniflora* L.): seu potencial na prevenção e combate à doenças**. In: ANTUNES, L.E.C.; RASEIRA, M.doC.B. (eds.): Anais do III Simpósio nacional do morango e II Encontro sobre pequenas frutas e frutas nativas do Mercosul. Pelotas: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. p.29-34, 2006.

WAACK, R.S.. Fusões e aquisições na indústria farmacêutico-veterinária. **Cadernos de Pesquisas em Administração**, São Paulo, v.7, n.3, p.1-18, Jul/Set. 2000.

WALTER, S. A.; DA SILVA, E. D. **Visão Baseada em Recursos: um Estudo Bibliométrico e de Redes Sociais da Produção**. In: ENANPAD, 2008, Rio de Janeiro. *Anais...* Rio de Janeiro: ANPAD, 2008.

WERNECK, G.L.; HASSELMANN, M.H.; GOUVÊA, T.G.. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. v.16, n.1, p.39-62, 2011.

YUNES, R.A.; PEDROSA, R.C.; FILHO, V.C.. Fármacos e Fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**. v.24, n.1, p.147-152, 2001.

ZAÚ, A.S.. Fragmentação da Mata Atlântica: aspectos teóricos. **Floresta e Ambiente**. v.5, n.1, p. 160-170, Jan./Dez.1998.