

PADRÃO MICROBIANO EM MEDICAMENTOS NÃO ESTÉREIS DE USO ORAL.

ENQUADRAMENTO DE PRODUTOS FITOTERÁPICOS

Dominique Corinne Hermine Fischer*
Mitsuko Taba Ohara*
Takako Saito*

Faz-se uma revisão de padrões de qualidade microbiológica para medicamentos não estéreis de uso oral, matérias-primas de origem vegetal e fitoterápicos, a nível mundial e nacional, discutindo-os cronologica e comparativamente. O estudo crítico visa avaliar o grau de adequação desses padrões às condições produtivas reais dos fitoterápicos, considerando a sua natureza. Os autores sugerem norma microbiológica para produtos fitoterápicos de uso oral, com o objetivo de alcançar níveis desejáveis de qualidade e garantir a segurança, eficácia e integridade do produto final.

UNITERMOS: Padrões microbiológicos. Medicamentos não estéreis. Fitoterápicos. Drogas vegetais.

* FBC - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - Caixa Postal: 66.355 - CER: 05389-970 - São Paulo - Brasil

1. INTRODUÇÃO

O crescente emprego de medicamentos fitoterápicos despertou, em todo o mundo, a preocupação com a sua qualidade, sobretudo do ponto de vista microbiológico, pela potencialidade de contaminação, considerando a origem natural destes produtos^{1,12,15,20,24,25,26,27,28,29,31}. No Brasil, estudos sobre a qualidade microbiológica dos mesmos foram realizados desde a década de 80^{21,22,23,32,33}.

É de interesse de todos os países e, principalmente, daqueles em desenvolvimento, que se garanta a produção idônea destes medicamentos, por ser forma terapêutica alternativa. Este fato torna-se ainda mais relevante quando se considera, no caso dos países sul-americanos, o início da vigência do tratado do MERCOSUL (Mercado Comum dos países da América do Sul), em que a qualidade dos produtos deve atender a exigências de caráter internacional.

Conseqüentemente, a implantação de padrões de qualidade pertinentes a fitoterápicos, ainda que em caráter provisório, para posterior adequação aos níveis ideais, é de suma importância. Para tanto, devem se basear em especificações já existentes, enquadradas aos padrões farmacopêicos de diferentes países.

2. PADRÃO MICROBIANO SEGUNDO CRONOLOGIA

O aparecimento de padrões microbianos em medicamentos não estéreis ocorreu em consequência da constatação de problemas clínicos relacionados com a má qualidade dos produtos farmacêuticos, na década de 60, embora o primeiro requisito tenha configurado na Farmacopéia da Tchecoslováquia⁹ de 1954. Mais exatamente em 1967, surgiu o padrão sueco³⁵, após inúmeros estudos de correlação entre contaminação de produtos farmacêuticos e infecções em seus usuários.

As sucessivas especificações relacionadas com o assunto, seja a nível de insumos ou produtos acabados, por sua vez oficializadas em farmacopéias de diferentes países ou como sugestões de diferentes comissões ou pesquisadores, configuram da **Tabela I**.

3. ANÁLISE COMPARATIVA DOS PADRÕES MICROBIANOS PARA MEDICAMENTOS NÃO ESTÉREIS DE USO ORAL

Deve-se salientar a amplitude de aplicação dos padrões microbiológicos podendo os mesmos serem subdivididos naqueles para medicamentos de uso oral, medicamentos não estéreis, espécies vegetais ou insumos, embora sob a denominação medicamentos, por vezes, estejam subentendidos os insumos e/ou produtos acabados. Independentemente deste aspecto, a análise comparativa evidencia diferenças significativas nos níveis de tolerância entre alguns padrões (**Tabela I**).

A especificação do padrão sueco³⁵, com relação ao limite para carga microbiana total de medicamentos não estéreis, é de 10^2 microrganismos/g (mL). Nos casos em que não está de acordo, o produto deve estar isento de coliformes e *Salmonella* sp em 1 g (mL). Com isto, constata-se certa limitação do requisito, uma vez que, pode induzir à aprovação de lotes com carga microbiana alta, desde que não contenham aqueles microrganismos específicos. Portanto, não oferece garantia de produto em condições sanitárias satisfatórias.

Paralelamente, estabeleceu-se, mundialmente, discussão acerca da elaboração de normas de qualidade microbiológica para medicamentos de uso oral. Inicialmente, buscou-se modelo naquelas aplicadas aos alimentos.

Em 1968, DONY e GÉRARD¹⁸ efetuaram a classificação dos produtos farmacêuticos em categorias, tendo equiparado aqueles de uso oral aos alimentos semi-conservados, razão pela qual enfatizaram o aspecto sanitário, recomendando a ausência de microrganismos indicadores de contaminação fecal, de patogênicos, como salmonelas e shigelas, e de outros responsáveis por toxinfecções. Assim, propuseram carga bacteriana total inferior a 10^4 /g (mL), ao se basear nos limites para leite pasteurizado (3×10^4 /g), leite medicamentoso ($1,5 \times 10^4$ /g) e alimentos semi-conservados (10^4 /g).

Posteriormente, surgiram novos padrões como aquele proposto pela Sociedade Italiana de Ciências Farmacêuticas¹⁷ (S.I.S.F.), que preconiza o nível máximo para bactérias aeróbias de 10^3 /g(mL) acompanhado de exigência para ausência de *Escherichia coli* /g(mL) de produto. O que, provavelmente, no caso de fitoterápicos, com níveis

elevados de contaminação²⁰ recairia na pesquisa do microrganismo específico.

As normas seguintes, apresentam maior nível de tolerância quanto à carga total de contaminantes viáveis, porém complementadas com ausência de microrganismos específicos indesejáveis.

Em 1975, a Federação Farmacêutica Internacional¹¹ (FIP) sugeriu o enquadramento dos medicamentos a diferentes níveis de pureza microbiológica, em função do risco e da via de administração dos mesmos, o que levou à divisão em categorias. Este padrão, de aceitação internacional^{15,39}, recomenda que os medicamentos não estéreis de uso oral (categoria 3), denominados "outros produtos", não apresentem mais de 10^4 bactérias aeróbias /g(mL), no caso de conterem matérias-primas de origem natural. Este nível de tolerância é mais compatível com a origem dos produtos fitoterápicos; semelhante requisito encontra-se na proposta do Laboratório Nacional de Saúde da França³⁰ (Tabela I). Esta última requer a pesquisa sistemática de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, entre outras espécies microbianas, diferentemente da FIP¹¹, que a restringe para "certos casos". No entanto, a exigência de ausência de *Salmonella* sp. adequa-se melhor, considerado a natureza e via de administração dos fitoterápicos.

Ainda, com relação à proposta francesa³⁰, a especificação de ausência de enterobactérias em 1 g (mL) contrasta com o nível de contaminação inerente às drogas vegetais²⁰. Para isto, o limite FIP¹¹ de 10^2 /g(mL) relativo a "outras enterobactérias" (com exceção de *Escherichia coli* e *Salmonella* sp.) é mais condizente.

O requisito da FIP¹¹ para ausência de *Escherichia coli* em 1 g(mL) de produto, visa garantir a qualidade no tocante ao risco de

contaminação fecal recente, decorrente de recontaminação em função das más condições produtivas, visto que, é de se esperar que a carga microbiana inicial seja reduzida através de sucessivos tratamentos ocorridos durante o processo de fabricação. Em contraste, o padrão francês³⁰, implantado dois anos após a vigência daquele da FIP, opta pela recomendação da ausência de estreptococos fecais e clostrídios sulfito-redutores, ou seja, objetiva certificar a inexistência de contaminação fecal remota.

A FIP¹¹ demonstra evidente indefinição com relação às condições de pesquisa de microrganismos específicos, exceto para *Escherichia coli*, com o uso da expressão "em certos casos". Por outro lado, o produtor, conhecendo a natureza dos insumos poderá exigir, ainda, a ausência de outras espécies específicas, permitindo até a presença de carga baixa de certas enterobactérias, desde que atendam a outros requisitos.

No caso da sugestão apresentada, em 1978, por TAGLIAPIETRA³⁶ (Tabela I), ainda que em dois níveis de tolerância, dependentes da contaminação bacteriana aeróbia mesófila, verifica-se que a elevada carga microbiana das matérias-primas vegetais as enquadra no segundo nível de exigência (10^4 /g (mL)), assemelhando-se, portanto, àquela da FIP, exceto no que tange à pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

LENOBLE e colaboradores²⁷, em 1988, foram os primeiros a propor especificação relativa a espécies vegetais para uso farmacêutico. Esta comparada às anteriores, apresenta limites microbianos superiores (5×10^5 microrganismos aeróbios mesófilos/g e 5×10^4 enterobactérias/g) (Tabela I), o que pode ser compreendido, uma vez que se destinam a

drogas vegetais para infusão e, portanto, passíveis de sofrer redução da carga microbiana inicial^{15, 20}.

Grau de exigência semelhante para microrganismos aeróbios viáveis totais consta de outro requisito francês sugerido, em 1983, na Nota Técnica Pro-Farmacopéia²⁹ n° 190 (**Tabela II**), com a finalidade de controle da contaminação microbiana de plantas medicinais. Limites microbianos desta ordem são criticáveis, sobretudo quando o produto não é submetido a tratamento térmico como para cápsula e pó. A Nota Técnica²⁹ contrasta com LENOBLE²⁷, quanto às enterobactérias, limitando a pesquisa a *Escherichia coli*, diferentemente daquela, que inclui *Salmonella*, bem como os indicadores de contaminação fecal, inclusive, remota. Porém, da mesma forma que o Laboratório Nacional de Saúde da França³⁰, recomenda ausência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* em 1g de produto (**Tabela I**).

A última edição da Farmacopéia Brasileira¹⁹, de 1988, traz metodologia para pesquisa e identificação de patógenos em produtos farmacêuticos não estéreis e matérias-primas usadas diretamente em sua fabricação. Verifica-se, nesta, preocupação com os mesmos microrganismos específicos que constam da 23ª edição da Farmacopéia Americana³⁷ e, complementados por alguns indicadores de maior risco para a via de administração oral, como: *Bacillus cereus*, *Enterobactérias*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*.

De forma geral, farmacopéias buscam a garantia da qualidade dos produtos não estéreis por meio de requisitos para ausência de uma ou mais espécies de microrganismos específicos selecionados como indicadores, existindo tentativas, isoladas, de sugestão de limites de microrganismos viáveis, em determinadas monografias individuais^{7,37}.

Portanto, a qualidade fundamenta-se, geralmente, na ausência de microrganismos específicos, não sendo consideradas as condições sanitárias gerais do produto, que são avaliadas pela determinação da carga contaminante total.

Na Europa, as Farmacopéias Alemã¹⁴ (DAB 9) e Britânica⁷ recomendam ausência dos mesmos microrganismos constantes na Farmacopéia Americana XXIII³⁷ (**Tabela I**), incluindo a pesquisa de enterobactérias e de outras bactérias gram-negativas. No entanto, a especificação americana é mais rígida do que aquelas de origem européia^{7,14}, uma vez que toma por base 10, e não 1 grama de tomada de ensaio de produto.

Diferentemente da tendência européia, a Farmacopéia Americana³⁷, contém monografias de produtos de origem natural com limite máximo de, geralmente, 10³ microrganismos viáveis /g(mL).

Níveis de tolerância superiores àqueles já comentados podem ser encontrados na sugestão de FRANK²⁴, de 1988, para drogas de origem vegetal (**Tabela II**). O autor propõe 10⁸, 10⁶, 10⁷ e 10³ /g, respectivamente, para microrganismos totais, bolores e leveduras, enterobactérias e *Escherichia coli*. Apesar de os limites se basearem na flora natural do insumo, graus de contaminação desta ordem não são admissíveis considerando se tratar de medicamentos que poderão ser administrados a pacientes, muitas vezes, com sistema imunológico insipiente, deficiente ou debilitado, como ocorre em crianças, idosos e outros doentes, que devem encontrar nestes produtos meio seguro e eficaz de cura e não de veiculação de microrganismos.

No Brasil, em 1994, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde⁶ estabeleceu, finalmente, com a portaria n° 123 de

19 de outubro, as primeiras normas, de caráter nacional, destinadas ao registro de produtos fitoterápicos; com requisito, para matérias-primas vegetais, de ausência em 1 g(mL) dos mesmos microrganismos específicos relacionados na Farmacopéia Americana³⁷ (Tabela I), ou seja, *Salmonelas*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. Com relação à contagem microbiana preconiza os níveis máximos de 10^5 e 10^4 /g(mL), respectivamente, para microrganismos viáveis e enterobactérias, aproximando-se daqueles de LENOBLE²⁷, para espécies vegetais administradas como infuso (Tabela II). Entretanto, o padrão brasileiro⁶ não faz distinção entre drogas vegetais consumidas com ou sem tratamento térmico, podendo, portanto, ser enquadrado dentre os mais tolerantes.

No que se refere às exigências para contaminantes fúngicos, em produtos não estéreis, constata-se até o início da década de 80, tendência unânime em requerer o nível máximo de 10^2 /g (Tabela I). Com o surgimento de normas para insumos vegetais, observa-se maior grau de tolerância, com a permissão de contagens variando de 10^4 a 10^6 fungos /g^{6,24,29} (Tabela II). Ao mesmo tempo em que se pode compreender este fato, em função da reconhecida potencialidade de contaminação destes produtos^{1,25}, torna-se preocupante pela possibilidade de presença de aflatoxinas^{1,26,31,38} o que encontra respaldo na Farmacopéia Brasileira IV¹⁹, com o requisito para ausência de espécies fúngicas de maior risco, como *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*. A proposta da Secretaria de Vigilância Sanitária⁶ é semelhante, quanto à exigência de ausência de *Aspergillus* sp. e à carga fúngica máxima de 10^4 /g(mL). Com relação a essa última, salienta-se a necessidade de correção das expressões "fungos da família *Aspergillus*"

para: "fungos do gênero *Aspergillus*" e " 10^4 leveduras ou fungos /g(mL)" para " 10^4 bolores e leveduras ou 10^4 fungos /g(mL)".

Nos padrões para produtos alimentícios de origem vegetal^{4,5}, como, por exemplo, aqueles destinados à infusão, além de sementes cruas ou torradas e especiarias em pó, o nível máximo permitido para fungos é da ordem de 10^3 /g, sendo sua análise preferencial à contagem bacteriana. Considerando estes padrões, limites superiores a estes não são aceitáveis para medicamentos, sobretudo quando se trata daqueles que serão consumidos sem tratamento térmico.

O mesmo pode ser dito com relação à sugestão de FRANK²⁴, representando o limite mais tolerante entre todos aqueles analisados; 10^6 fungos /g (Tabela II). Entretanto, apesar do autor não fazer menção das espécies toxigênicas, refere-se a "algumas drogas vegetais que constituem, potencialmente, substrato à contaminação fúngica", sugerindo que sejam submetidas à avaliação de aflatoxinas.

4. PROPOSTA DE PADRÃO MICROBIANO PARA MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Apesar de tolerante, a norma da Secretaria de Vigilância Sanitária⁶ representa um primeiro e importante passo para a melhoria da qualidade dos produtos fitoterápicos no Brasil. Posteriormente, deverá ser realizada a adequação dos requisitos às melhores condições produtivas³⁴, que serão obtidas, progressivamente, com a implantação das Boas Práticas de Manufatura, na fabricação dos mesmos.

O padrão microbiológico deve objetivar, para o futuro, a compatibilização dos fitoterápicos a níveis de qualidade mais rígidos para garantir a sua idoneidade. Assim, uma vez cumprida a função daqueles mais tolerantes, por meio da melhoria das condições de produção e controle, devem ser efetuadas as devidas correções e complementações nas normas estabelecidas.

Considerando-se os dados obtidos do levantamento de informações relativas à produção e controle microbiológico de fitoterápicos no Brasil^{13,21,22,23,39} aliadas às ponderações da análise crítica das diferentes especificações microbiológicas, sugere-se norma para tais medicamentos, cujos requisitos constam da Tabela III.

Tendo em vista a flora microbiana natural dos produtos fitoterápicos^{20,24,38}, as condições reais de fabricação^{22,34}, bem como as experiências de DONY e GÉRARD¹⁸, a adoção de limites propostos pela FIP¹¹ para as contagens de microrganismos aeróbios totais (10^4 /g) e de fungos (10^2 /g) será perfeitamente aceitável.

De acordo com a via de administração desses produtos, há necessidade de pesquisa de microrganismos indicadores da má

qualidade sanitária como *Escherichia coli*, e de patogênicos como *Salmonella* sp.

Uma vez que, órgãos vegetais subterrâneos, em contato direto com o solo, estão, em geral, altamente contaminados^{18,26}, sobretudo com microrganismos patogênicos²⁸, além da potencialidade de presença de microrganismos anaeróbios esporulados^{2,3,8,27,28}, há elevado risco para o paciente, justificando-se a pesquisa de microrganismos sulfito-redutores combinada àquela de estreptococos fecais, que indicam a possibilidade de contaminação fecal remota²⁷.

Com relação às drogas vegetais constituídas de sementes, sugere-se a pesquisa do indicador *Aspergillus flavus*, usualmente encontrado em drogas vegetais³¹ e potencialmente toxigênico. A constatação de níveis fúngicos altos combinados à presença desta espécie são indícios de condições inadequadas de conservação e da possível existência de aflatoxinas no produto. Com a intenção de evitar este fato, recomenda-se a ausência do mesmo fungo em 10g do fitoterápico, à semelhança do que se encontra na Farmacopéia Brasileira¹⁹.

O resultado da análise da qualidade microbiológica de fitoterápicos comercializados no país^{21,22,23}, segundo padrão proposto é: 61,9% rejeitados, sendo 27,38% em função da carga bacteriana e 5,95% pela carga fúngica; 28,57% pela carga microbiana e ainda presença de *E. coli* e *Salmonella* sp.

Tendo em vista que, este levantamento foi efetuado no final da década de 80, possivelmente, hoje o nível de qualidade destes produtos é melhor, uma vez que houve a divulgação da qualidade

inadequada dos mesmos^{21,22,23} e portanto, da necessidade de aplicação das Boas Práticas de Manufatura e de Controle de Qualidade.

5. CONCLUSÃO

Na implantação de padrões de qualidade microbiológica para os medicamentos fitoterápicos de uso oral, representados pelas próprias matérias-primas e/ou produtos acabados, podem ser empregados aqueles já estabelecidos, acrescidos de algumas modificações pertinentes.

Conclui-se, a partir da análise crítica efetuada, que o padrão da Federação Farmacêutica Internacional (FIP) é viável para esta gama de medicamentos, com as alterações propostas no presente estudo.

Ao considerar os produtos fitoterápicos como forma alternativa de terapêutica difundida a nível mundial, evidencia-se a importância de níveis de qualidade adequados que garantam a pureza microbiana, tal qual para os demais medicamentos não estéreis.

Num primeiro momento, normas de qualidade microbiana menos rígidas podem ser aceitas, tendo em vista a necessidade de adaptação das condições produtivas reais às Boas Práticas de Manufatura, o que dá os devidos méritos às primeiras tentativas oficializadas no país.

No entanto, posteriormente, estes requisitos devem ser adequados de forma que os produtos atendam, progressivamente, aos níveis de exigência mais próximos do ideal e daqueles de âmbito internacional.

Para a obtenção da qualidade desejável é importante, que não se recorra, de imediato, sem estudo prévio, aos métodos drásticos de esterilização, como aquele por radiação gama^{8,16}, que apesar de efetiva no combate à contaminação pode, eventualmente, provocar efeitos indesejáveis sobre os princípios ativos naturais, como por exemplo, modificações estruturais ou diminuição no seu teor, com consequências diretas sobre a atividade e eficácia da droga vegetal. Devem, ainda, servir de alerta os riscos oferecidos pela esterilização com óxido de etileno¹⁰, cujos resíduos mutagênicos levaram à proibição de seu emprego para a esterilização de vegetais e especiarias, na França. Assim, é necessário ter em mente, que a qualidade do produto final deve ser o resultado da somatória de esforços concentrados para a melhoria de qualidade do processo produtivo como um todo, abrangendo desde a obtenção de matéria-prima (espécie vegetal) idônea até a manutenção da qualidade do produto final representado pela espécie destinada a infuso ou transformada em pó, comprimido e cápsula.

ABSTRACT

Microbial standards for pharmaceuticals as concerning Phytotherapics.

This paper presents a review of the main microbiological quality standards of non-sterile oral pharmaceuticals, plant raw materials and phytotherapics, in a cronological and comparative discussion. This critical study aims at verifying the adaptability of existing standards to the actual production conditions of phytotherapics, related to its nature. The authors suggest microbial limits for such a products as a way to achieve a desirable quality to guarantee safety, efficiency and integrity of the end product.

UNITERMS: Microbiological standards. Oral non-sterile pharmaceuticals. Phytotherapics. Plant drugs.

TABELA I. Limites de tolerância dos diferentes padrões microbiológicos para medicamentos não estéreis e de uso oral.

Padrão	Categoria de Produto	Microrganismos Aeróbios Totais	Fungos	Microrganismos Específicos
Tchecoslováquia ⁹ (1954)	Comprimidos e produtos análogos	≤ 5x10 ⁴ bactérias totais/g (mL)	Ausentes em 1g(mL)	Ausência em 1g (mL) de: - Indicadores de contaminação fecal - Microrganismos patogênicos específicos
Suécia ³⁵ (1965)	Medicamentos não estéreis	≤ 10 ² microrganismos totais/g (mL) Se maior, atender os seguintes requisitos:	---	Ausência em 1g (mL) de: - Coliformes - <i>Salmonella</i> sp
Sociedade Italiana de Ciências Farmac. (S.I.S.F.) ¹⁷ (1975)	Medicamentos de uso oral e outros	≤ 10 ³ bactérias aeróbias mesófilas/g (mL)	≤ 10 ² /g (mL)	Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i>
Federação Farmacêutica Internacional (F.I.P.) ¹¹ (1975)	Medicamentos de uso oral (categoria 3)	≤ 10 ⁴ bactérias aeróbias/g (mL)*	≤ 10 ² /g (mL)	Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> Em certos casos ≤ 10 ² outras enterobactérias /g (mL) Ausência em 1g (mL) de: - <i>Salmonella</i> sp - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i>
Laboratório Nacional de Saúde da França ³⁰ (1977)	Medicamentos de uso oral	≤ 10 ⁴ microrganismos viáveis/g (mL)	≤ 10 ² /g (mL)	Ausência em 1g (mL) de: - enterobactérias - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Streptococcus faecalis</i> - Clostrídios sulfito-redutores

* O limite máximo deve ser considerado para produtos cujos componentes constituem fonte inevitável de contaminação, que não possa ser reduzida efetivamente pelo próprio processo produtivo¹⁷.

TABELA I. (Continuação)

Padrão	Categoria de Produto	Microrganismos Aeróbios Totais	Fungos	Microrganismos Específicos
Tagliapietra ³⁶ (1978)	Medicamentos de uso oral não estéreis e outros	A (1ª condição) ≤ 10 ² /g (mL) B (2ª condição) 1,01x10 ² - ≤ 10 ⁴ bactérias aeróbias mesófilas/g (mL)	≤ 10 ² /g (mL)	Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i> sp ≤ 10 ² enterobactérias/g (mL)
Farmacopéia Alemã ¹⁴ 9ª edição (1986)	Medicamentos não estéreis	---	---	Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> - enterobactérias e outras bactérias gram-negativas - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> Ausência em 10g (mL) de: - <i>Salmonella</i> sp
Farmacopéia Britânica ⁷ (1988)	Matérias primas de origem natural*			Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> - <i>Enterobacteriaceae</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> Ausência em 10g (mL) de: - <i>Salmonella</i> sp
Farmacopéia Brasileira ¹⁹ IV edição (1988)	Produtos não estéreis de uso oral e matérias-primas de uso direto em sua fabricação	---	---	Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i> sp - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Bacillus cereus</i> - <i>Enterobacter</i> sp - <i>Candida albicans</i> - <i>Aspergillus flavus</i> - <i>Aspergillus parasiticus</i>
Farmacopéia Americana ³⁷ 23ª edição (1995)	Matérias-primas e medicamentos de uso oral	≤ 10 ² - ≤ 10 ⁴	*	Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i> sp - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i>

* Especificações em monografias individuais

TABELA II. Limites de tolerância dos padrões microbiológicos para drogas e insumos vegetais.

Padrão	Categoria de Produto	Microrganismos Aeróbios Totais	Fungos	Microrganismos Específicos
Lenoble e colaboradores ²⁷ França (1980)	Espécies vegetais para infuso	≤ 5x10 ⁵ microrganismos aeróbios mesófilos /g (mL)	≤ 5x10 ² /g(mL)	≤ 5x10 ⁴ enterobactérias/g Ausência em 1g de: - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i> sp - <i>Streptococcus faecalis</i> - <i>Clostridium perfringens</i>
NotaTécnica Pro-Farmacopéia ²⁸ nº 190 França (1983)	Plantas medicinais	≤ 5x10 ⁵ microrganismos aeróbios viáveis totais /g (mL)	≤ 5x10 ⁴ /g (mL)	
FRANK ²⁴ Alemanha (1988)	Drogas vegetais	10 ⁸ microrganismos totais /g (mL)	≤ 5x10 ⁸ /g (mL)	≤ 10 ³ <i>Escherichia coli</i> /g (mL) ≤ 10 enterobactérias /g (mL) ≤ 10 ² <i>P. aeruginosa</i> ≤ 10 ² <i>Staphylococcus aureus</i> Ausência em 1g (mL) de: - <i>Salmonella</i> sp
Farmacopéia Britânica ⁷ (1988)*	Matérias-primas de origem vegetal			Ausência em 1g (mL) de: - <i>Escherichia coli</i> Ausência em 10g (mL) de: - <i>Salmonella</i> sp
Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, Brasil ⁸ (1994)	Matérias-primas vegetais	≤ 10 ⁵ microrganismos viáveis/g (mL)	≤ 10 ⁴ /g (mL)	Ausência de: - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i> sp - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Aspergillus</i> sp

* Especificações em monografias individuais

TABELA III. Proposta de padrão microbiano para fitoterápicos na forma de insumo e/ou especialidade farmacêutica.

Microrganismos aeróbios totais		≤10⁴/g
Fungos		≤10 ² /g
<i>Escherichia coli</i>		Ausência em 10 g
<i>Salmonella</i> sp.		Ausência em 10 g
<i>Streptococcus faecalis</i>		Ausência em 1 g para órgão subterrâneo
Clostrídios sulfito-redutores		Ausência em 1 g para órgão subterrâneo insumo com tratamento térmico durante a fabricação
<i>Aspergillus flavus</i>		Ausência em 10 g para semente

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ABBEYWICKRAMA, K. , BEAN, G. A. Toxigenic *Aspergillus flavus* and aflatoxins in Sri - Lankan medicinal plant material. *Mycopathologia*, The Hague, v. 113, p. 187 - 190, 1991.
02. AURELI, P., FENICIA, L., SALVATORE, G. Microorganismi e piante aromatiche, riflessi nell'impiego alimentare, cosmetico e farmaceutico. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v. 127, n. 5, p. 124 - 127, 1988.
03. BARZAGHI, D. , BELLA, G., BIANCO, L. , BIZZARDI, D., BURINATO, C., CARAZZONE, M. Ricerca dei clostridi solfito riduttore in materie prime per uso farmaceutico. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v. 120, n. 9, p. 528 - 536, 1981.
04. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos. Portaria nº 1 de 28 de janeiro de 1987. *Diário Oficial*, Brasília, Seção 1, v. 125, p. 2197 - 2200, 12 fev. 1987.
05. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos. Retificação da Portaria nº 1 de 28 de janeiro de 1987, publicada no D. O. U. nº29 de 12 de fevereiro de 1987, Seção I, p. 2198, anexo II item III. *Diário Oficial*, Brasília, Seção I, v. 125, n. 38, p. 2764, 25 fev. 1987.

06. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 123 de 19 de outubro de 1994. *Diário Oficial*, Brasília, Seção 1, v. 200, p. 15903 - 15904, 20 out. 1994.
07. BRITISH pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1988.
08. CALDERA, P. G. Problemi e prospettive della sterilizzazione con raggi gama di prodotti farmaceutici. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v. 114, n. 4, p. 185 - 189, 1975.
09. CÉSKOSLOVENSKÝ LÉCOPIŠ, 2 vyd (1954). Czechoslovakian Pharmacopoeia. 2. ed. Prague, p. XVII. Apud: World Health Organization. microbiological contamination of nonsterile drugs. WHO/PHARM/69453.10p. [Mimeogr.].
10. CHAIGNEAU, M., MURAZ, B. Sur la décontamination de quelques épices par l'oxyde d'éthylène. Evolution du 2 - chloroéthanol et de l'éthylèneglycol au cours de la conservation. *Ann. Farm. Fr.*, Paris, v. 51, n. 1, p. 47 - 53, 1993.
11. COMMITTEE OF OFFICIAL LABORATORIES AND DRUG CONTROL SERVICES. Section of Industrial Pharmacists - F.I.P. Microbiological purity of non-compulsory sterile pharmaceutical preparations: methods of examination. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v. 51, n. 3, p. 3 - 40, 1976.

12. CORTEZ, Y., PERSONNÉ, J.C., ESTÈVE, G. Étude comparative de la contamination de plantes médicinales. *Plantes Méd. Phytother.*, Angers, v. 20, n. 3, p. 236 - 250, 1986.
13. DENIER, S. P., BAIRD, R. M. *Guide to microbiological control in pharmaceuticals*. New York: Ellis Horwood, 1990.
14. DEUTSCHES Arzneibuch. 9. ed. Stuttgart. Deutscher Apotheker Verlag, 1986.
15. DEVLESCHOUWER, M. J., DONY, J. Normes microbiologiques des drogues d'origine végétale et leurs mélanges. *J. Pharm. Belg.*, Bruxelles, v. 34, n. 5, p. 260 - 266, 1979.
16. DIDING, N., WERGEMAN, L., SAMUELSSON, G. Ethylene oxide treatment. Part I. Introduction and bacteriological results. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v. 5, n. 3, p. 177 - 182, 1968.
17. DOCUMENTO S. I. S. F. Proposta "gruppo biologico". "Metodi para il controllo microbiologico de farmaci non sterili". PA/ PH Exp. 1 cm/t (75) 1. 12 / 2/ 75.
18. DONY, J., GÉRARD, P. La contamination microbienne des médicaments et l'établissement de normes de qualité bactériologique. *J. Mond. Pharm.*, La Haye, v. 11, n. 1, p. 19 - 32, 1968.
19. FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

20. FAVET, J. Étude de la contamination microbienne d'une vingtaine de drogues végétales. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v. 67, n. 9 - 10, p. 250-258, 1992.
21. FISCHER, D. C. H., SAITO, T. Contaminação microbiana em fitoterápicos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo.* São Paulo, v. 24, n. 2, p. 143-4, 1988.
22. FISCHER, D. C. H. *Contaminação microbiana em medicamentos fitoterápicos sob a forma sólida.* São Paulo, 1992. 161 p. [Dissertação - Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - U. S. P.]
23. FISCHER, D. C. H., OHARA, M. T., SAITO, T. Contaminação microbiana em medicamentos fitoterápicos sob a forma sólida. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 81-88, 1993.
24. FRANK, B. Relazione al APV - Seminar "Qualität pflanzlicher Arzneimittel IV". Darmstadt, 3 maggio 1988. Apud: LOGGIA, R., *Piante officinali per infusi e tisane*, Milano: Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica, 1993.
25. KEDZIA, B., HOLDERNA, E. Occurrence of aerobic bacteria and fungi in crude drugs. *Herba Polon.*, Poznań, v. 30, n. 1 - 2, p. 59 - 70, 1984.

26. KEDZIA, B. Phytopathogenic microorganisms in herbal raw materials. II Moulds. *Herb. Polon.*, Poznań, v. 36, n. 1 - 2, p. 55 - 58, 1990.
27. LENOBLE, M., FOURNIAT, J., BOURLIOUX, P., PARIS, M., MAGHAMI, P., GERMAN, A. Contrôle de la qualité microbiologique d'échantillons de *Mentha piperita* de diverses origines géographiques. *Ann. Farm. Fr.*, Paris, v. 38, n. 4, p. 333 - 342, 1980.
28. NEGRETTI, F. Ricerche sulla contaminazione microbica dei prodotti fitoterapici. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v. 122, n. 9, p. 441 - 451, 1983.
29. NOTE Technique Pro Pharmacopoea n° 190 - Contrôle de la contamination microbienne dans les plantes médicinales. *Bull. Ordre Natl. Pharm.*, Paris, n. 266, p. 601, 1983.
30. PERSONNÉ, J. C., ESTÈVE, G., LOZANO, F. La propreté microbiologique des préparations pharmaceutiques et cosmétiques: position du Laboratoire National de la Santé. *Labo-Pharma Probl. Tech.*, Paris, v. 25, n. 270, p. 885 - 890, 1977.
31. ROY, A. K. CHOURASIA, H. K. Aflatoxin problems in some medicinal plants under storage. *Int. J. Crude Drug Res*, Lisse, v. 27, n. 3, p. 156 - 160, 1989.

32. SANTOS, P. R. V. , OLIVEIRA, A. C. X. , TOMASSINI, T. C. B.
Controle microbiológico em fitoterápicos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. 2, SIMPÓSIO NACIONAL DE FARMACOLOGIA E QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS, 3, SINPRONAT, João Pessoa, 1990. Livro de resumos. Paraíba, Universidade da Paraíba, 1990. (resumo 7.05)
33. SANTOS, P. R. V. , OLIVEIRA, A. C. X. , TOMASSINI, T. C. B.
Controle microbiológico de produtos fitoterápicos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, v. 31, n. 1, p. 35 - 38, 1995.
34. SMART, R., SPOONER, D. F. Microbiological spoilage in pharmaceuticals and cosmetics. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, London, v. 23, n. 11, p. 721 - 737, 1972.
35. SWEDISH NATIONAL BOARD OF HEALTH. Production, hygiene and bacteriological control in the manufacture of pharmaceuticals. Document nº 15, Stockholm, 1967.
36. TAGLIAPIETRA, L. La qualità microbiologica nei prodotti farmaceutici non obbligatoriamente sterile. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v. 117, n. 1, p. 1- 13, 1978.
37. THE UNITED States Pharmacopeia . 23. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1995.

38. THONKE, M., KHANG, N. D., DRESSEL, H. Zum Keimgehalt Pflanzlicher Drogen. *Pharmazie*, Berlin, v. 46, n. 4, p. 284 - 286, 1991.
39. YELLORE, S. Microbiological attributes of nonsterile pharmaceutical preparations, *East. Pharm.*, New Delhi, v. 35, n. 417, p. 41 - 43, 1992.