

REGULAÇÃO FARMACÊUTICA

INDÚSTRIA



SUMÁRIO

1. Indústria farmacêutica & profissional farmacêutico.....	4
Leonardo Doro Pires	
2. Regulação: História e Contexto Atual.....	5
Gustavo Lima	
3. Regularização da empresa junto ao Órgão fiscalizador Autorização e licença de funcionamento na indústria farmacêutica.....	14
Emanuelle Giomo	
4. Sistema de Vigilância Sanitária no Brasil/ Vigilância sanitária em portos, aeroportos e fronteiras.....	19
Luciana Colli	
5. Vigilância sanitária de produtos para saúde e regulamentações para registro.....	27
Leda Fonseca	
6. Vigilância sanitária e regulamentação para registro de cosméticos e dermocosméticos.....	58
Sávio Fujita	
7. Vigilância sanitária e regulamentação para registro de suplementos alimentares.....	64
Tânia Agostinho	
8. Vigilância sanitária de medicamentos.....	70
Luciana Colli	
9. Vigilância Sanitária de pós-comercialização de produtos.....	101
Farmacovigilância - Carlos Vidotti	
Tecnovigilância - Carlos Vidotti	
Cosmetovigilância - Gustavo Freire	
10. RDC 17/10.....	118
Emanuelle Giomo	
11. Direito Sanitário e Administrativo.....	126
Marcio Raposo	
12. Farmacoeconomia.....	135
Maíra Barroso	
13. Auditoria & Liderança-Auditoria-metodologia e prática nos assuntos regulatórios.....	141
Luciana Colli	

Prezados(as) colegas, alunos(as) e amigos(as)

É com grande orgulho e satisfação que cumpro a tarefa a mim incumbida de apresentar a vocês o material didático do ICTQ 2015.

Esse material vem preencher uma lacuna há muito existente em nosso meio. Informações precisas, concisas, atuais e didaticamente apresentadas aos nossos alunos.

As mudanças no ambiente que circunscribe o mercado em que atuamos como profissionais farmacêuticos (sejam elas legais, regulatórias ou as do próprio mercado em si) tornam necessária e premente a modernização dos cursos de pós-graduação/especialização em nossa área.

Como o pioneirismo que caracteriza o ICTQ e o compromisso de atender e prover aos nossos alunos o melhor projeto pedagógico são nossas bandeiras, nossa adequação aos novos tempos é incansável e constante.

Assim, como poderemos confirmar, o material tem, além de completo conteúdo, excelente qualidade, o que possibilita ao nosso corpo discente o melhor aproveitamento das aulas, que certamente será de relevância em seu processo de especialização e por conseguinte para sua carreira futura.

Nossos professores e colaboradores se dedicaram em tempo integral para prover a você, nosso aluno(a), todo esse material e aproveito aqui também para agradecer e parabenizá-los pelo excelente trabalho.

Nosso Instituto obviamente não vai parar por aqui.

Neste ano iniciaremos uma série de atividades (cuidadosamente planejadas em 2014) com foco no desenvolvimento profissional e de carreira, visando propiciar aos nossos alunos a conquista de uma posição de destaque em sua vida profissional.

Novos projetos de pesquisa estão em andamento e em breve serão disponibilizados e divulgados aos profissionais e à sociedade.

Por ora, aproveitem este material, leiam-no, critiquem-no e proponham melhorias. Nenhuma obra se completa em si e sempre pode ser melhorada. Todas as opiniões e contribuições serão consideradas e bem-vindas, pois o que move o ICTQ é a busca pela qualidade, a responsabilidade social, a conduta ética e transparente de nossas ações e a certeza de que nossos alunos serão os melhores profissionais.

Boa leitura!

Grande abraço

Prof. Dr. Dirceu Raposo de Mello
Presidente Conselho Científico ICTQ

1.INDÚSTRIA FARMACÊUTICA & PROFISSIONAL FARMACÊUTICO

LEONARDO DORO PIRES

O CENÁRIO INDUSTRIAL

No Brasil, vivemos um momento de prosperidade para a Indústria Farmacêutica, principalmente para as empresas nacionais. O IMS Health, empresa que audita o mercado farmacêutico mundial, divulgou um estudo que analisa o cenário global e nacional do setor, e estipulou que, em 2015, a previsão é de um mercado de R\$ 110 bilhões e o Brasil deve aparecer na 6ª colocação em relação ao consumo mundial. No ano de 2005, o consumo nacional ocupava a 10ª colocação global. Em 2010, com um mercado avaliado em cerca de R\$ 62 bilhões, o Brasil subiu três posições e atingiu a 7ª posição geral. Um fator chama a atenção dos laboratórios farmacêuticos nacionais: o aumento da porcentagem de mercado dos genéricos e similares no país. Segundo o estudo, enquanto os medicamentos referência cresceram a uma taxa média de 7,19% nos últimos quatro anos, os similares avançaram 18,69% e os genéricos 28,67%. Nos últimos anos, este promissor cenário brasileiro despertou o interesse das grandes multinacionais farmacêuticas, que, ao se depararem com a crise na Europa e EUA, começaram a apostar em alianças, fusões e aquisições no mercado nacional. Estes fatos vêm, positivamente, potencializando a transferência de tecnologia farmacêutica para o Brasil, e, negativamente, ameaçando a sobrevivência da indústria nacional genuína, que se mostra relativamente frágil diante das investidas das gigantes transnacionais.

O PROFISSIONAL FARMACÊUTICO E A INDÚSTRIA

Num contexto cada vez mais competitivo, em que a busca de produtividade e qualidade é incessante, o profissional farmacêutico vem ganhando mais destaque no meio industrial. É inegável que vivemos uma nova realidade industrial farmacêutica. Neste cenário o profissional precisa incluir os conhecimentos administrativos no seu leque de habilidades, pois no meio industrial este terá atribuições de gestão de pessoas e de processos, e será, muitas vezes, o tomador de decisão; responsável por pautas estratégicas dentro do complexo ambiente profissional em que se encontra. O que a indústria farmacêutica moderna demanda hoje é um profissional farmacêutico de alta performance, capaz de somar os conhecimentos técnicos, humanísticos e de gestão; a fim de gerar inovação tecnológica e acompanhar as rápidas mudanças nos ambientes organizacionais modernos.

Além da necessidade de domínio das técnicas de gestão por parte do farmacêutico Industrial, temos de lembrar que muitas melhorias estruturais estão sendo implementadas no parque fabril nacional, que passa a contar com investimentos expressivos em recursos técnicos e operacionais, incluindo equipamentos modernos com novas tecnologias de produção e maior nível de instrumental analítico. Essas fábricas, cada vez mais modernas, exigem a presença de um farmacêutico industrial também cada vez mais especializado, no que se refere aos conhecimentos técnicos. Infelizmente, as instituições de ensino brasileiras, em geral, não acompanharam estes avanços, sendo imprescindível que o profissional busque conhecimentos mais aprofundados nos cursos de Pós-Graduação.

Leonardo Doro Pires - Com 12 anos de experiência em indústrias farmacêuticas de grande porte, é empresário e consultor em gestão e estratégia farmacêutica. Possui especialização em Gestão Industrial pela UFRJ e mestrado em gestão e inovação pela PUC. Idealizador do projeto "O Farmacêutico Gestor", realiza palestras sobre o tema em todo o Brasil e escreve para revistas de circulação nacional, especializadas em varejo farmacêutico. Ocupa o cargo de Diretor de Inovação da rede Farmafórmula. É professor de pós-graduação do ICTQ e professor da escola de Gestão e Negócios da UNP (Laureate International Universities) e coordenador de consultoria do núcleo de empreendedorismo Empreende UnP. Entusiasta da aplicação de ferramentas de gestão na área de farmácia, prepara-se para lançar o livro "Gestão Estratégica para Farmacêuticos".

2.HISTÓRIA E CONTEXTO ATUAL - REGULAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

GUSTAVO DE LIMA

INTRODUÇÃO

Talvez tenha sido quando os seres humanos passaram a dominar o fogo, no período paleolítico da pré-história, que a humanidade tenha formado sua primeira comunidade ao redor do fogo e, talvez, ainda, tenha abandonado a vida por sobrevivência, essencialmente, e se desenvolvido em grupos, formando sociedades cada vez mais tecnológicas. Talvez, também, a certeza do domínio do fogo e, conseqüentemente, e toda criação divina, tenha trazido à humanidade a certeza de que se assemelhava ao Criador e, por isso mesmo, tudo lhe era possível, até imaginar que lhe era possível reproduzir, em laboratório, a vida.

E assim foi caminhando a humanidade, em passos largos e por vezes descontrolados, mas sempre tendo o empirismo e a curiosidade como mola propulsora. Essas observações e aprendizados, que ocorriam tantas por questões de sobrevivência outras por mero desejo coletivo de maior desenvolvimento e controle, acabavam estabelecendo regras sociais que possuíam como objetivo-fim a proteção à saúde e a perpetuação da vida, na melhor forma possível.

Desde o Código Hamurabi e os papiros egípcios (em especial o Papiro de Ebers, com mais de 700 fórmulas medicamentosas) até as noções bíblicas de impurezas do corpo e da alma (hoje inseparáveis) a humanidade vem estabelecendo regras cada vez mais rígidas como forma de tentar garantir a eliminação de todos os riscos que ponham por terra sua sobrevivência.

E assim o homem superou seus medos e teve um domínio sobre as questões biológicas que o cercavam, o que lhe conferiu uma interação transformadora com a natureza, otimizando a sobrevivência da espécie e desenvolvendo a sociedade. Essa transformação da curiosidade (ciência) em força produtiva, tendo a religiosidade (ritual místico /mágico/ religioso) como um estabilizador cultural da sociedade, construiu uma nova relação do homem com a natureza.

Esse desenvolvimento tecnológico, pautado no desvendamento e domínio da natureza, por vezes descontrolada, termina por gerar poderosos interesses em busca da expansão da produção e produtividade, porém com conseqüências deletérias ao meio ambiente e ao próprio corpo humano. Com isso, por vezes, a conta chega.

Regular é impor limites, equilíbrio e garantir que abusos não serão cometidos em nome do avanço tecnológico.

A vingança ao avanço tecnológico desenfreado, além de cara, é mortal. No escudo da qualidade de vida e longevidade, grande parte das novas tecnologias traz consigo tanto a promessa do milagre rejuvenescedor quanto seus resultados iatrogênicos.

Impossível ignorar as conquistas científicas e sua necessária evolução. Mas seria possível controlar o efeito iatrogênico do fogo antes de conhecê-lo? Seu domínio pode ser restrito a poucos? Quem estaria disposto a testar o

fogo no próprio corpo, para que a ciência registre seus efeitos?

Como prever ou ensaiar clinicamente a resistência bacteriana? Ou a cronicidade das doenças causadas, por vezes, pelo próprio medicamento administrado? Ou como saber o número preciso de doses de insulina de modo a não atingir os olhos, rins e sistema nervoso? Seria possível avaliar cientificamente que um gás inócuo ao corpo humano iria destruir a camada de ozônio? Ou que a revolução verde poderia acabar com a fome humana no mundo, mas na verdade intoxicou muitos humanos e destruiu muitas espécies de plantas e animais (marinhos, aves etc.)?

Mas se temos que Regular, ainda nos restam alguns gaps. Quem arbitrará? Como se medirá? Qual será o alcance desse controle? Por quanto tempo deverá ser controlado? Como punir e em que medida?

Mesmo que nos apoiemos na teoria da probabilidade de Pascal (1657) ou nos cálculos de expectativa de vida de Edmond Halley (1693) ou, ainda, na análise de risco quantitativo sobre a probabilidade de Pierre Simon de Laplace (1792), ainda assim teríamos o fator iatrogênico do risco “escondido” e desconhecido e a complexidade da decisão individual de “aceitar” o risco.

As complexidades das inter-relações sociais aliadas ao avanço quântico da tecnologia industrial potencializam a probabilidade de algo desconhecido dar errado, muito errado. E isso é uma certeza. Frear torna-se

necessário à própria sobrevivência, não mais apenas da humanidade, mas sim do planeta chamado Terra. Com isso urge adequar os sistemas produtivos de bens e serviços tanto às demandas sociais quanto à preservação da saúde e da vida, dotando-os de espaços para exercício de cidadania, capazes de transformar tanto a qualidade dos produtos e das relações sociais quanto dos processos fabris.

Os moldes tradicionais de se relacionar e produzir ainda existem, não de forma tímida ou numa guerra de forças com a modernidade, mas estranhamente forte e harmônica.

Nesse novo modelo, os serviços são constituídos não em função de necessidades de saúde, mas sim a partir da existência de uma demanda potencial, de um mercado. Tendo como carro-chefe a oferta de serviços hospitalares pelo setor privado, todo um complexo industrial se estrutura, centrado nas indústrias farmacêuticas e de equipamentos médico-hospitalares.

Porém, com uma liberdade excessiva concedida, tacitamente, pelo Estado, as indústrias cometem abusos ao não se preocuparem com a qualidade e a segurança de seus produtos. Percebendo isso, a população solta o seu grito de desespero e obriga o Estado a cumprir o seu papel de protegê-la.

A iniciar pela Talidomida, que deformou milhares de fetos até ser controlada, e chegando, mas não terminando, à venda dos peixes contaminados com mercúrio, às rações com aflotoxinas, à adição de fármaco-anabolizantes na carne, à falsificação de alimentos e medicamentos, dentre muitos outros escândalos, infelizmente, este foi o ciclo vicioso.

Por exemplo, o FDA, criado em 1927, foi uma resposta ao escândalo de envenenamento por uso de medicamentos nos Estados Unidos na década de 1920, como forma de coibir práticas comerciais potencialmente letais e proteger a saúde da população consumidora.

O escândalo da Talidomida foi o responsável pela inserção da pesquisa clínica no registro dos medicamentos e o aparecimento do HIV transformou as bases da pesquisa clínica, no mundo.

O MERCADO FARMACÊUTICO

O mercado farmacêutico possui dois momentos que o transformaram radicalmente: o primeiro, considerado a grande mola propulsora da moderna indústria farmacêutica, com a produção de alguns medicamentos advindos de substâncias isoladas quimicamente, foi a Segunda Guerra Mundial; o outro foi, indubitavelmente, a expiração das patentes com a entrada dos genéricos.

Os Estados Unidos (pós-guerra), com a destruição do parque industrial europeu, despontou como grande propulsor do setor farmacêutico mundial tanto no consumo como na inovação e desenvolvimento de novos produtos, utilizando-se do direito de patente para controlar a produção, distribuição e o preço de seus produtos. Com isso, ainda hoje, os Estados Unidos são o maior mercado produtor e consumidor de fármacos.

Numa lógica mercantilista de economia mista de mercado livre (*laissez-faire*), onde o governo intervinha o mínimo e apenas para privilegiar e garantir o mercado de grandes empresas, criando monopólios e oligopólios, centrados na premissa de proteger e salvar a população de moléstias, teve-se rápido desenvolvimento de novos produtos e expansão exponencial do setor farmacêutico por todo o mundo.

Esse progressivo avanço tecnológico, subordinado à lógica de mercado, fez com que os medicamentos fossem utilizados de forma a corresponder menos aos propósitos populacionais e mais a reforçar uma “cultura da pílula”, dominante na sociedade moderna.

Tal desenvolvimento “desregulado” de novos remédios teve seu freio na década de 1960, quando os casos de má-formação congênita do uso da Talidomida obrigaram o mundo a repensar a política de registro de medicamentos, criando critérios rigorosos de controle, qualidade, eficácia e, sobretudo, de segurança.

A regulação do setor farmacêutico no mundo é dividida, indubitavelmente, em antes e depois do escândalo da Talidomida.

Importante lembrar que apesar de os Estados Unidos terem sido o único país a não registrar a Talidomida, tal decisão ocorreu por risco e consequência de um funcionário e não devido às regras regulatórias existentes, talvez por isso esse país tenha sido o responsável pelas regras mais rigorosas, desde a exigência dos testes clínicos até a elevação de investimentos em pesquisa e desenvolvimento.

Como consequência, são criadas regras de pré-mercado: pesquisa básica, pesquisa clínica, patente, registro, precificação e, hoje, pós-comercialização.

A pesquisa básica, per se, não é regulada no Brasil. Não há qualquer tipo de controle sobre o que pode

ou não ser pesquisado. Entretanto, há algumas limitações legais. A pesquisa nuclear, por exemplo, é limitada no país. A pesquisa que envolva material genético, como o da indústria farmacêutica, também é limitada, de acordo com as regras impostas pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN). O desempenho de uma molécula na fase de pesquisa clínica é crucial para sua aprovação pelas autoridades regulatórias. São os relatórios – gerados a partir das pesquisas clínicas – sobre os resultados em termos de qualidade, eficácia e segurança que vão subsidiar a confecção dos dossiês apresentados às autoridades regulatórias para concessão do registro que autoriza a venda dos medicamentos em um determinado país. Historicamente, a regulação sanitária das pesquisas iniciou-se com a Portaria nº 911, de 12 de novembro de 1998, da extinta Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS). O objetivo daquela norma era regulamentar a entrada de produtos sem registro sanitário no país para fins de pesquisa clínica. No ano seguinte, a SVS foi extinta, sendo substituída pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

Em 2004, a ANVISA publicou a Resolução RDC nº 219, que revogou a Portaria 911/98 e deu novas atribuições ao papel da ANVISA na regulamentação da pesquisa clínica no país. A Agência passou a avaliar a metodologia dos protocolos de pesquisa, verificando o delineamento do estudo do ponto de vista científico, e a adequação do protocolo de pesquisa aos objetivos propostos.

A talidomida vinha sendo amplamente distribuída aos médicos americanos em caráter experimental antes mesmo de receber a autorização de comércio do FDA.

A Resolução RDC 219/04 é a regulamentação que baliza os critérios de elaboração do dossiê que deve ser apresentado pelo interessado em realizar uma pesquisa clínica no país, permitindo, inclusive, a importação de uma droga (ou dispositivo médico) que ainda não tenha registro no Brasil. No entanto, algumas das exigências burocráticas da Resolução se transformaram em um entrave para o desenvolvimento da pesquisa clínica. A norma da

ANVISA exige, por exemplo, o comprovante de aprovação do protocolo clínico pelo CEP da instituição na qual será realizada a pesquisa - assim como a aprovação do CONEP, quando for o caso - como documento indispensável para a emissão do Comunicado Especial (CE), um documento de caráter autorizador que permite a execução de protocolos de pesquisa no País.

A pesquisa clínica no Brasil está sujeita à regulação de dois órgãos principais. O primeiro é o Conselho Nacional de Saúde (CNS), órgão colegiado de caráter permanente e deliberativo, composto por representantes do governo, prestadores de serviço, profissionais de saúde e usuários. O CNS é responsável pela formulação de estratégias e controle da execução de políticas de saúde no Brasil.

Por meio da Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, o CNS estabeleceu normas e diretrizes regulamentadoras para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos no país, sobretudo no aspecto ético. A Resolução CNS 196/96 também criou o sistema CEP/CONEP.

Os CEPs (Comitês de Ética em Pesquisa) são comitês responsáveis pela análise, em primeira instância, das implicações éticas de toda pesquisa que envolva seres humanos. As instituições nas quais se realizam pesquisas são as responsáveis pela constituição de um ou mais CEPs – de acordo com as suas necessidades – dentro da própria instituição, respeitando as normas impostas pela Resolução CNS 196/96. Entre outras atribuições, o CEP deve revisar os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive protocolos multicêntricos, cabendo-lhe responsabilidade primária na análise sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida.

O CEP deve também emitir um parecer para cada protocolo, no prazo máximo de 30 dias, que resultará na aprovação ou não do protocolo de pesquisa proposto.

A CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) é a responsável pela análise em segunda instância, nos casos previstos pela Resolução CNS 196/96, dos aspectos éticos da pesquisa que envolve seres humanos. Trata-se de uma instância colegiada vinculada ao Conselho Nacional de Saúde. A CONEP também é responsável pelo registro dos CEPs e por promover novas normas relativas à pesquisa com seres humanos.

Em uma perspectiva estrita de qualidade regulatória, pode-se dizer que o sistema CEP/CONEP é um modelo exemplar. A EULABOR (European and Latin American Systems Regulation of Biomedical Research), uma rede internacional de cooperação para avaliação de sistemas de regulação ética de pesquisas com seres humanos, fez um estudo comparativo entre os sistemas de alguns países latino-americanos (Argentina, Brasil, Chile e México) e europeus (Alemanha, Espanha e França), no qual o sistema brasileiro de avaliação ética das pesquisas que envolvem seres humanos se destaca não só pelo seu grau de desenvolvimento,

mas também pela capacidade de lidar com os problemas inerentes a este tipo de regulação subjetiva. A concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos à nova entidade molecular (que pode ou não se tornar um medicamento) terá de passar por extensivos testes e desenvolvimentos antes de chegar ao mercado. Na prática, um medicamento chega ao mercado após 12 anos de proteção patentária, restando-lhe apenas 8 anos para comercialização.

Se por um lado o proprietário da patente possui direitos exclusivos sobre o produto por 20 anos, por outro ele terá que revelar detalhes de sua inovação para o domínio público.

A patente do Viagra expirou em julho de 2010, com uma venda invejável de dois milhões de unidades por ano. Com a entrada dos genéricos, a venda do Citrato de sildenafil alcançou o patamar de 30 milhões unidades anuais, já em 2012. (IMS Health)

Já a etapa de registro visa garantir a eficácia, a qualidade e a segurança dos medicamentos. Portanto, uma regulação eficaz neste setor deve ser capaz de dar segurança aos consumidores e profissionais de saúde de que os produtos farmacêuticos são seguros e eficazes. Por outro lado, o registro em órgão governamental garante aos laboratórios que o seu produto será bem recebido pelo mercado e que, juntamente com a patente, eles terão uma licença exclusiva para disponibilizar no mercado uma nova droga.

Assim, o registro de medicamentos tem uma importante função de redução de custos de informação entre os agentes econômicos

envolvidos no mercado farmacêutico. Os dossiês para a aprovação dos medicamentos são documentos complexos e multidisciplinares, que podem chegar a 100.000 páginas.

No âmbito mundial, tanto a indústria farmacêutica quanto as autoridades reguladoras buscam diminuir os custos associados à regulação. A União Europeia, por meio do Comissariado Europeu, está na vanguarda, ao delegar para a agência supranacional EMEA a tarefa de autorizar a comercialização de medicamentos naqueles países, em um esforço de aperfeiçoamento regulatório no âmbito dos países da UE. Por sua vez, as agências norte-americana (FDA), japonesa (PMDA/MHLW) e europeia (EMEA) uniram forças, conjuntamente com as respectivas associações de fabricantes de cada uma destas regiões, para fundar o International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), uma instituição voltada para a normatização e harmonização dos processos de registro de medicamentos nos diversos países, evitando assim exigências duplicadas e reduzindo os custos regulatórios.

O Brasil não participa do ICH, no entanto, a Anvisa tem experiência neste tipo de associação, na medida em que participa do Global Harmonization Task Force (GHTF), que busca harmonizar a regulação dos aparelhos e equipamentos médicos, mas participa de instituições semelhantes, tais como a Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica e da Conferência Internacional de Autoridades Regulatórias de Medicamentos.

É importante ressaltar ainda que as autoridades regulatórias têm uma função ampla, que inclui o estabelecimento de boas práticas de fabricação e armazenagem de medicamentos, além de boas práticas laboratoriais e clínicas. Todas estas atividades têm, direta ou indiretamente, impacto sobre os custos de registro para os laboratórios.

A concessão de registros de produtos farmacêuticos no Brasil é uma atribuição da ANVISA, em conformidade com a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. A regulamentação dos registros, no entanto, é regida de maneira abrangente pela Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, sendo que questões mais operacionais e técnicas são regidas pelas normas infralegais da própria Agência.

Tal regulação mundial resultou na elevação dos custos pré-mercado, criando conseqüentemente duas ondas: a de elevação do preço final ao consumidor (diminuindo o acesso à maioria da população mundial) e a outra com o fechamento (ou absorção) das indústrias com pouco capital de giro, principalmente nos países com parques industriais modestos.

Com a possibilidade de ser inacessível a mais de 60% da população, o Estado delegou às agências sanitárias reguladoras o poder de determinar a precificação dos produtos farmacêuticos.

A precificação não é um problema para a indústria inovadora, porque os preços são livres e o nível dos preços poderá ser determinado pelas forças de mercado.

No caso da indústria farmacêutica, entretanto, há poucos países onde a precificação é livre. Na maioria dos países, inclusive nos grandes mercados da União Europeia, os preços dos medicamentos são,

de alguma forma, regulados pelos governos, isto acontece porque existem falhas no mercado farmacêutico que justificam sua regulação econômica. Ademais, a regulação econômica nesses países também se faz necessária porque o financiamento do acesso da população aos medicamentos é tipicamente público, o que gera necessidade, do ponto de vista fiscal, de controle dos gastos públicos. Os Estados Unidos são o único grande mercado farmacêutico no qual não há controle estatal sobre os preços dos medicamentos.

Quando o medicamento novo ou de referência não possui registro aqui no Brasil, a Anvisa considera como referência o produto líder de mercado, desde que sejam comprovados a sua eficácia, segurança e padrões de qualidade

À regulação dos preços do mercado de medicamentos subjazem dois trade-offs do ponto de vista econômico. O primeiro é relativo à alocação de recursos. Toda intervenção na livre formação de preços – em qualquer mercado – distorce as preferências e prejudica a alocação

ótima dos recursos de uma economia. Neste sentido, é importante que a implementação de uma política de regulação de preços seja acompanhada por uma análise de impacto regulatório desta política.

No Brasil, o controle de preços dos medicamentos é regido pela Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, que estabeleceu regras para o reajuste de medicamentos no País, bem como a criação da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O regime regulatório no Brasil é o de teto de preços (ou price cap). Mas mesmo com tantas regras de entrada, a indústria farmacêutica cresceu vertiginosamente com uma forte atuação na promoção das qualidades terapêuticas dos novos medicamentos e com a transferência das 'plantas fabris' para perto dos mercados de consumo, utilizando os fármacos produzidos em instalações próprias e de forma centralizada.

No entanto, esse cenário se alterou, pelo menos no mercado brasileiro, com a entrada dos medicamentos genéricos e da expiração de patentes, além da maior regulação de preços e da ampliação do período destinado à pesquisa para o lançamento de novos medicamentos.

Dessa forma, algumas modificações nas estratégias das empresas se fizeram necessárias, principalmente, a ocorrência de fusões – a fim de aumentar o porte e reduzir os riscos associados ao investimento maciço em P&D –, a integração vertical, a focalização em determinadas classes terapêuticas e a aquisição de pequenas empresas de biotecnologia intensivas em conhecimento.

Se por um lado as indústrias farmacêuticas tentavam influenciar e interferir nas regras regulatórias, de forma a beneficiar os oligopólios e impedir o surgimento de concorrentes, tem-se, por outro, a sociedade clamando por regras mais claras que interferissem diretamente na segurança, qualidade e preço dos fármacos produzidos.

Outro grave problema enfrentado, tanto pelas indústrias quanto pelas organizações civis e estatais que tentavam diminuir o avanço desenfreado ao consumo de fármacos, era a disparidade entre as legislações internacionais de cada continente, a variedade de procedimentos de autorização/registo, a imensa diferença no uso e acesso aos medicamentos, as divergências de metodologias utilizadas na avaliação dos fármacos, divergências nos requisitos técnico-científicos.

Nesse caso, as diferenças regulatórias podem caracterizar verdadeiras barreiras à circulação de medicamentos entre diversos países e, também, serviriam de instrumento para reserva de mercado. Quan-

to a isso a Organização Mundial do Comércio (OMC) propugnou pelo fim das medidas que se caracterizam como barreiras técnicas ao comércio (Technical Barriers to Trade – TBT). Esse posicionamento começou a ser delineado já durante o Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (General Agreement on Tariffs and Trade – GATT1947), que fazia referências gerais sobre a eliminação de barreiras nos seus artigos III, XI e XX. No entanto, foi apenas ao final das negociações, da Rodada de Tóquio que se chegou ao Acordo Plurilateral sobre Barreiras Técnicas ao Comércio, em 1979. Esse acordo deu lugar ao novo Acordo OMC sobre Barreiras Técnicas ao Comércio, durante a Rodada do Uruguai, que veio reforçar e clarificar as provisões do Acordo anterior.

Em um ambiente de regras harmonizadas, com uma noção de mercado de proporções ampliadas, o ator econômico, dentro da dinâmica da sua cadeia produtiva, tem diante de si a possibilidade de identificar

“...os fármacos que curam não são rentáveis e por isso não são desenvolvidos pelas farmacêuticas. A elas interessa desenvolver medicamentos que não curam de todo e devem ser consumidos de forma serializada, de modo que o paciente experimente uma melhora que desapareça quando deixar de tomar o medicamento.”

Richard J. Roberts (Premio Nobel de Medicina)

oportunidades para agregar valor e gerar economias de escala, tendo em vista a integração das diferentes especificidades locais de cada país, por meio da identificação de complementaridades entre os mercados (integração produtiva) e de cadeias de distribuição globais.

Por outro lado, quando se trata da possibilidade de harmonização regulatória de medicamentos, alguns outros fatores devem ser igualmente considerados. O fato de um país adotar padrões regulatórios elevados pode significar uma maior preocupação com questões de saúde pública, com o objetivo de atender às necessidades da sua população; e, como a própria OMC reconhece, a proteção à saúde pode constituir justificativa legítima para restringir a livre circulação de mercadorias. Assim, tanto questões econômicas (da perspectiva dos atores privados estrangeiros e nacionais) quanto de saúde pública se entrecruzam no tema da convergência regulatória e da própria escolha do modelo regulatório a ser seguido internamente. Pois um mercado regulado por critérios técnico-operacionais de baixo rigor e controle acaba servindo de cobaia.

Mas elas não são as únicas, pois também outras características adjacentes aos países são importantes, dentre elas sua própria capacidade econômica e de regulação. E o fato de a indústria farmacêutica igualmente apresentar certas características relevantes, dentre elas o elevado volume de capital necessário para sua implementação, o número de trabalhadores que emprega e as especificidades das demandas atingidas, também representa outros pontos de interferência nos temas.

Na perspectiva da indústria farmacêutica, a existência de um mercado internacional fragmentado, com diferentes políticas regulatórias, implica o aumento dos custos e da imprevisibilidade sobre a regulação. Na prática, a importância dessas questões fica evidente, por exemplo, nos diferentes procedimentos e documentos exigidos na solicitação de um registro de autorização de comercialização de um determinado medicamento ou mesmo quanto aos procedimentos, altamente burocráticos, de desembaraço aduaneiro envolvendo medicamentos.

Também é relevante observar que o desenvolvimento de políticas regulatórias e de fiscalização contribuiu para a melhora da qualidade de vida das pessoas. São notórios esses reflexos quando pensados ao combate à pirataria de medicamentos e à retirada do mercado de produtos com problemas de qualidade.

Mas esse conjunto de tendências apenas redirecionou as estratégias corporativas, que frente a esses desafios vislumbraram oportunidades de lucro nos mercados emergentes. Com a entrada dos medicamentos genéricos, diminuiu-se o lançamento de novas drogas e teve início um investimento pesado das multinacionais em países onde o custo com mão de obra era menor, abocanhando o mercado nos países emergentes por aquisições e fusões.

Tal expansão internacional não se resumiu a uma simples expansão ou mera conquista territorial. A expansão além-mar dos países-sede ia desde a descentralização das atividades comerciais e industriais até as ações de inovação, pesquisa e desenvolvimento. Não de forma vertical, como o era nos países de origem. Horizontalizar as atividades em alguns países-chave, especializando-os em determinado produto ou etapa da cadeia farmacêutica, de acordo com os custos logísticos e as taxas tarifárias dos Blocos Econômicos, foi solução para que o setor atingisse patamares ainda maiores de lucratividade e eficiência.

Como consequência, tem-se um crescimento nos fluxos de fornecimento de matéria-prima e de comércio globalizado, tanto nos mercados centrais como nos emergentes. Como ilustração, podemos citar a Novartis, que em 2005 tornou-se a segunda maior empresa de genéricos do mundo ao incorporar a Sandoz (seu braço de genéricos,) a alemã Hexal e a americana Eon; já a líder global de genéricos, a israelense Teva, comprou a espanhola Bentley e a norte-americana Barr (à época a 4ª maior empresa de genéricos do mundo).

A INDÚSTRIA NO BRASIL

Segundo o BNDES foi na década de 1930 que a indústria farmacêutica se consolidou no Brasil, substituindo a mistura de elixires e porções por uma produção industrial de soros, vacinas e produtos de origem vegetal. Com a crise internacional de 1929, que enterrou o modelo agroexportador, o Brasil decidiu investir pesadamente na industrialização do país como alternativa viável de crescimento econômico. Com intensa produção normativa e reformas estruturantes em todos os setores, principalmente na área da saúde, nosso país começou a atrair investidores estrangeiros. Em 1930, 14% do parque industrial farmacêutico nacional era atribuído ao capital externo, chegando a 73% na década de 1960.

O Brasil chega à década de 1970 em profunda crise social e econômica. O crescimento das desigualdades sociais era aprofundado com as políticas desenvolvimentistas do governo brasileiro. Havia reclamações de negligência do Estado, legislações obsoletas e ineficientes, serviços de controle sanitário-industrial quase inexistentes. As denúncias de práticas comerciais abusivas,

Desde 1938 que a colocação de novas drogas no mercado americano dependia de aprovação do Food and Drug Administration (FDA), nos termos do Food, Drug and Cosmetic Act. Essa lei foi promulgada pelo Congresso americano depois que mais de 100 crianças morreram ao tomar vacina para difteria.

principalmente por parte das indústrias de medicamentos, que reclamavam que o governo era moroso na análise de pedidos de registro de produtos e autorizações de comercialização.

As pressões não eram apenas internas, mas organismos internacionais estimulavam à renovação da legislação sanitária, à harmonização conceitual de suas normas.

Assim, em prol de uma “sociedade industrial moderna com um modelo de economia competitiva”, é implantado o II Plano Nacional de Desenvolvimento. Com isso são publicadas as Leis

dos Medicamentos no Brasil: Lei 5.991/1973 e a Lei 6.360/1976.

Mas os arcabouços legais decorrentes dessas duas Leis não realizaram nenhuma transformação do setor, apenas criaram regras mais claras para o registro de medicamentos, correlatos e outros produtos de interesse. Assim, temos até a década de 1990, na indústria brasileira, dois tipos de medicamentos:

- Os medicamentos “inovadores” lançados originalmente pelas empresas líderes da indústria mundial, com marca própria e de conhecimento disseminado, registrados junto ao órgão federal responsável pela vigilância sanitária, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, através de testes clínico-laboratoriais. E
- As cópias desses medicamentos, chamados “similares”, contendo os mesmos princípios ativos, na mesma concentração e forma farmacêutica que o medicamento inovador, sendo normalmente alcançadas por empresas de porte médio e pequeno, com alta predominância de capital nacional, firmas marginais do ponto de vista da liderança e da estrutura empresarial.

Porém, foi nos últimos 20 anos que ocorreram as profundas mudanças no mercado brasileiro e essa transformação criou um parque industrial farmacêutico forte, com um número não desprezível de empresas, marcas bastante competitivas tanto nacional quanto internacionalmente e, infelizmente, concentrado nas mãos de poucas multinacionais (ou bigpharmas), isso apesar dos esforços do governo brasileiro em construir um parque industrial nacional (principalmente na década de 1980).

Infelizmente até o ano 2000, toda a legislação farmacêutica brasileira teve suas origens ou na lógica do lucro e reserva de mercado mercantilista ou nos escândalos públicos, quando a sociedade, irada, clamava por criação de parâmetros de segurança, controle e acesso aos medicamentos (que possuíam preços inacessíveis à maioria da população), obrigando a uma rápida adaptação do setor.

No Brasil, desde 1976, as indústrias farmacêuticas foram autorizadas a registrar produtos similares ao medicamento de referência. Em 1983, tornou-se obrigatório utilizar o nome genérico segundo a Denominação Comum Brasileira (DCB) da substância ativa nas embalagens de medicamentos, além da marca comercial. Em 1991, começou a tramitar na Câmara dos Deputados, em Brasília, o Projeto de Lei nº. 2002, que visava abolir as marcas comerciais das embalagens dos medicamentos, ou seja, foi a primeira tentativa para a implementação dos medicamentos genéricos no país.

Este projeto deu origem ao Decreto 793/93, que determinava o uso da DCB do fármaco nas embalagens dos medicamentos em tamanho três vezes maior que o nome comercial. Entretanto, as diretrizes deste decreto não foram implantadas integralmente devido a aspectos técnicos.

Em 1999, a Lei 9.787 de 10 de fevereiro instituiu o medicamento genérico no país de acordo com as normas internacionais adotadas por países da Comunidade Europeia, EUA e Canadá, além da Organização Mundial da Saúde (OMS). A Lei 9.787/99 foi regulamentada pela Resolução 391 de 19/08/99, que apresentou todos os critérios sobre produção, ensaios de bioequivalência, ensaios de biodisponibilidade, registro, prescrição e dispensação de medicamentos genéricos.

No início de 2000, chegaram ao mercado os 10 primeiros ‘genéricos’ (ampicilina, ranitidina, cefalexina, cloridrato de metoclopramida, oxacilina sódica, cloridrato de lincomicina, claritromicina, salbu-

tamol, furosemida e cetoconazol) de uma série que, no início de 2003 atingia um montante de 635 produtos com mais de mil apresentações.

Com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e baixo custo no mercado e de fomentar o acesso da população aos medicamentos, são estabelecidos os genéricos. Sua intercambialidade com o medicamento de referência, ao contrário do similar de então, é assegurada por testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência realizados por laboratórios credenciados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e sua qualidade pelo monitoramento das unidades produtivas quanto ao atendimento das Boas Práticas de Fabricação – BPF, de acordo com a RDC 210/Anvisa.

Terão prioridade, nos termos de regulamentação específica da Anvisa, as análises dos requerimentos de registro referentes a: Modernização de marcos regulatórios sanitários e produtos estratégicos para o SUS; o produtos objeto de transferência de tecnologia para órgãos e entidades da administração pública; e os produtos com inovações radicais ou incrementais fabricados no país ou que atendam a sua regra de origem ou Processo Produtivo Básico, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no País. Exclui a obrigatoriedade geral de apresentação de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para registro de produtos. Modernização de marcos regulatórios sanitários para registro de produtos. Com essa medida, a Anvisa pode definir, conforme o risco específico de cada produto, em quais casos será exigido o CBPF. Objetivo: permitir que o CBPF seja exigido apenas para o registro de produtos para saúde com maior risco sanitário.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) já definiu novas regras para a pesquisa clínica no país. A resolução fixa um prazo máximo para avaliação de propostas de estudos multicêntricos (estudos controlados e executados por diversas instituições). Se em 90 dias a equipe da agência não analisar a proposta, ela será automaticamente aprovada. Esse tipo de estudo, feito simultaneamente em vários centros de pesquisa no mundo e já com pacientes voluntários (a chamada fase 3), responde por cerca de 60% dos pedidos de análise recebidos pela agência.

Para estudos de maior risco - que envolvem produtos biológicos, nas fases 1 e 2 da pesquisa e que envolvam produtos desenvolvidos no Brasil - o prazo é maior: 180 dias. E, mesmo que expirado o prazo, a aprovação não será automática.

A COMPLEXIDADE DE UMA REGULAÇÃO INDIVIDUAL

Se pudermos imaginar uma história das sociedades, ela poderia possuir três aspectos: primitivo (onde a doença e a cura são bênçãos e castigos divinos), moderno (onde doença e cura são resultantes de condições biológicas, explicadas racionalmente e comprovadas matematicamente) e tecnológico (onde doença e cura são algo complexo e individual). Enquanto na primeira sociedade as regras religiosas delimitam o que pode e não pode, na segunda temos a racionalidade científica conformando as práticas industriais, como controlar/regular uma sociedade com diferenças genéticas, regras individuais e diferenças de absorção tecnológica.

E, assim, caminhou a humanidade em passos largos em uma única tribo chamada Terra. Aldeias deram lugar a conglomerados, que deram lugar a cidades, que viraram estado, que compuseram países, que formaram continentes, que criaram a internet e esta criou uma única comunidade mundial.

Pode-se comprar de tudo de qualquer lugar do mundo. Pode-se vender de tudo a qualquer lugar do mundo. O mercado ficou incontrolável.

Se a preocupação da Regulação, outrora, seria a de conter o avanço tecnológico e firmar-lhe bases sólidas e equilibradas, agora sua preocupação é exponencialmente elevada com a livre circulação de tudo e em todos os lugares. A preservação do patrimônio genético populacional adquire novas dimensões.

As empresas perdem sua nacionalidade, transformando-se em multinacionais e estabelecendo cada etapa de sua produção em diferentes partes do planeta. O avanço tecnológico não possui mais um proprietário, empresas se especializam em pesquisa e desenvolvimento e vendem suas fórmulas patenteáveis a quem melhor pagar.

Mas isso não é tudo.

Se o Estado possuía território bem demarcado e culturalmente definido, isso é rompido.

O Estado não mais se dedica apenas às funções tradicionais de regulação das relações econômicas e de

trabalho, manutenção da ordem e da defesa da propriedade e do território; ele passa também a desempenhar novas funções, inerentes ao modelo desenvolvimentista. Sob o perigo de transformar-se em mero consumidor de tecnologias que desconhece e sobre as quais não tem controle.

Como regular a nanotecnologia? Como regular o uso da física quântica? Como regular a publicidade?

Para não cairmos num estado onde tudo seja proibido, o sistema regulatório tem que reinventar-se, porém em bases éticas, transparentes e comunicativas.

Infelizmente, os princípios da Precaução e da Responsabilidade, norteadores até então, não serão capazes de definir os limites do consumo e do avanço de uma nova tecnologia que, com certeza, prometerá a todos uma beleza sem igual, com apenas uma aplicação. . .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, A. F. MENDES, R. C. SENNES, R. Avaliação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior para o setor Farmacêutico. São Paulo: Febrapharma - Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, 2007.

BODSTEIN, Regina de A. Complexidade da Ordem Social Contemporânea e Redefinição da Responsabilidade Pública. In: Fundamentos da Vigilância Sanitária (S. Rozenfeld, org.), Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. pp. 63-97, 2000

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP). Site eletrônico. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>

KESSELRING, G. "Pesquisa Clínica: propostas para o avanço da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos no Brasil, Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica. III Seminário de Política Nacional de Medicamentos. Brasília, 21 de Março de 2007.

LISBOA, M. Et al "Política Governamental e Regulação do Mercado de Medicamentos" Documento de Trabalho nº 8 – SEAE / Ministério da Fazenda Abril de 2001. Disponível em: http://www.seae.fazenda.gov.br/central_documentos/documento_trabalho/2001

LUCCHESI, G. Globalização e Regulação Sanitária. Os Rumos da Vigilância Sanitária no Brasil. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, 2001

MEINERS, C. M. M. de A. "Patentes Farmacêuticas: um entrave para o acesso a medicamentos?". Revista de Políticas Públicas e Gestão Governamental. Vol. 5, n.º 2, jul/dez 2006.

OLIVEIRA, I. T. M. A política comercial externa brasileira: uma análise de seus determinantes. São Paulo: Saraiva, 2013.

OLIVEIRA, I. T. M. e BADIN, M. R. S. Organização. Tendências regulatórias nos acordos preferenciais de comércio no século XXI : os casos de Estados Unidos, União Europeia, China e Índia, Brasília : Ipea, 2013.

SAID, D. M. P. Registro Sanitário de Medicamentos: uma experiência de revisão, 157 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária)- Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004

Gustavo de Lima - Graduado em Administração Pública (UCB), Especialista em Vigilância Sanitária e Direito Sanitário (ambas pela ENSP), e em Serviços de Saúde pela UnB. É Auditor de Vigilância Sanitária desde 1994; foi Gestor Público em diversas áreas da VISA-DF: Chefe da Vigilância Sanitária nas unidades de Planaltina, Taguatinga e Brasília, Diretor da Vigilância Sanitária do DF e Gerente Jurídico da VISA-DF, além de Diretor Geral do CEREST - Vigilância Saúde do Trabalhador. Foi coordenador de Pós-Graduação na FIOCRUZ-DF e no ICTQ – Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico, além de professor exclusivo nas duas instituições nos temas de Vigilância Sanitária.

3.REGULARIZAÇÃO DA EMPRESA JUNTO AO ÓRGÃO FISCALIZADOR /AUTORIZAÇÃO E LICENÇA DE FUNCIONAMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

EMANUELLE GIOMO

Todas as empresas que pretendam desenvolver atividades com produtos sujeitos à vigilância sanitária no Brasil, descritos na Lei nº 6.360/1976, devem se regularizar junto aos órgãos de Vigilância Sanitária competentes. Para isto, a empresa deve pleitear Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Licença Sanitária ao órgão de Vigilância Sanitária local para cada estabelecimento da empresa.

A Autorização de Funcionamento (AFE) é um ato de competência da Anvisa, contendo autorização para o funcionamento de empresas ou estabelecimentos, instituições e órgãos, concedido mediante o cumprimento dos requisitos técnicos e administrativos constantes em resoluções específicas. As atividades exercidas pela empresa e as respectivas categorias de produtos a elas relacionados constarão expressamente na Autorização de Funcionamento.

A Licença Sanitária é o documento emitido pelo órgão de saúde competente dos estados, municípios e Distrito Federal, para o funcionamento de estabelecimento vinculado a empresa que desenvolva qualquer das atividades com produtos sujeitos à vigilância sanitária. Na Licença Sanitária constam as atividades que o estabelecimento está apto a exercer. A emissão da licença em esfera municipal ou estadual depende do nível de descentralização das ações de Vigilância Sanitária de cada estado e município brasileiro.

De acordo com a Lei nº 6.360/1976, os produtos sujeitos à vigilância sanitária são medicamentos e insumos farmacêuticos destinados a uso humano, produtos para saúde, produtos de higiene, cosméticos, perfumes e saneantes domissanitários. Estas são as classes ou categorias de produtos para fins de pedidos de autorização de funcionamento.

As atividades reguladas que podem ser desenvolvidas com estes produtos são: extração, produção, fabricação, transformação, síntese, purificação, fracionamento, embalagem, reembalagem, importação, exportação, armazenamento, expedição, distribuição e transporte.

Para auxiliar o entendimento sobre Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária, serão apresentados alguns conceitos relativos à empresa e estabelecimento.

Entende-se por empresa a pessoa jurídica, de direito público ou privado, que explore como objeto principal ou subsidiário as atividades com os produtos sujeitos à vigilância sanitária. Entende-se por estabelecimento a unidade da empresa constituída juridicamente e com CNPJ (Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica) devidamente estabelecido.

Ainda, define-se como matriz o estabelecimento da empresa que representa sua sede, ou seja, aquele que tem primazia na direção e a que estão subordinados todos os demais, chamados de filiais; e como filial entende-se qualquer estabelecimento vinculado a outro que detenha o poder de comando sobre este.

A Autorização de Funcionamento de Empresa é exigida para todas as empresas que realizam atividades com produtos sujeitos à vigilância sanitária, habilita a empresa a desenvolver suas atividades em todo território nacional e é extensível para todas as suas filiais. Ressalta-se que esta regra não se aplica a empresas que realizam atividades com produtos para saúde e para farmácias e drogarias, visto que a AFE é exigida para cada estabelecimento dessas empresas.

Nota: Para empresas que realizam enchimento de gases medicinais também é exigida Autorização de Funcionamento de Empresa – AFE.

A Licença de Funcionamento é exigida para todos os estabelecimentos de empresas que realizam atividades com produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Além da Autorização de Funcionamento de Empresas, as empresas que tenham interesse em desempenhar atividades com substâncias e plantas sujeitas ao controle especial, relacionadas nas listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, devem obter a Autorização Especial (AE). A AE é um ato de competência da Anvisa que autoriza o exercício de atividades que envolvem insumos farmacêuticos, medicamentos e substâncias sujeitas a controle especial, bem como o cultivo e colheita de plantas que possam originar substâncias sujeitas a controle especial.

Configura-se infração sanitária exercer atividades com produtos sujeitos à vigilância sanitária sem as devidas autorizações e licenças dos órgãos sanitários competentes, conforme disposto na Lei nº 6.437/1977. As empresas que não cumprirem esta determinação podem sofrer penas de advertência, apreensão e inutilização, interdição, cancelamento do registro, e ou multa, sem prejuízo das sanções de natureza civil ou penal cabíveis.

1. AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESA (AFE)

Para que seja solicitada a AFE para Anvisa, previamente a empresa deve se regularizar perante os outros órgãos da administração pública brasileira. A empresa deve ser constituída, requerer o Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ), inscrição estadual, requerer licença (ou alvará) de localização e funcionamento junto a Administração Pública, licenciamento do Corpo de Bombeiros, licenciamento ambiental se aplicável, entre outras.

Após a constituição da empresa, deve-se contratar formalmente um profissional como Responsável Técnico, o qual responderá pela empresa perante a Vigilância Sanitária (VISA) local e Anvisa. A responsabilidade técnica deve ser regularizada junto ao Conselho Profissional Regional da unidade federativa em que a empresa se estabelecer.

A empresa que pretende pleitear AFE deve observar os requisitos mínimos que devem ser cumpridos para cada tipo de empresa, conforme os requisitos descritos nas resoluções específicas (RDC nº 32/2011, RDC nº 17/2013 e RDC nº 16/2014). O cumprimento destes requisitos será avaliado pelo órgão competente de Vigilância Sanitária local. Vale ressaltar que os requisitos técnicos exigidos na concessão da AFE demonstram que a empresa está apta para iniciar as atividades pleiteadas, como, por exemplo, equipamentos instalados e devidamente calibrados e qualificados.

Assim que a empresa cumprir os requisitos técnicos, poderá solicitar à VISA local a realização de inspeção da empresa para avaliação e emissão de relatório de inspeção ou laudo de vistoria que ateste o cumprimento das legislações vigentes e as condições técnicas operacionais para desenvolver as atividades pleiteadas pela empresa. O processo de solicitação e execução da inspeção depende da legislação da autoridade sanitária local. Algumas Vigilâncias Sanitárias locais solicitam avaliação e aprovação prévia de projetos e desenhos das edificações, instalações e memoriais de construção e descritivos das atividades.

Após emissão de relatório de inspeção ou documento equivalente pela autoridade sanitária local que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades pleiteadas (conclusão “Satisfatória”), a empresa pode dar entrada no pedido de AFE. O relatório dará subsídio para Anvisa para concessão ou não das atividades requeridas. Este relatório será aceito pela Anvisa desde que emitido pela autoridade sanitária local competente em até 12 (doze) meses anteriores à data de protocolização do pedido.

Nota: Conforme legislação em vigor (Lei nº 6.360/1976), a concessão de Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) antecede a concessão da Licença Sanitária. Entretanto, vale ressaltar que algumas autoridades sanitárias locais emitem a Licença Sanitária previamente à emissão da AFE, no momento da emissão do relatório de inspeção. Caso esta licença seja emitida neste momento, substituirá o relatório de inspeção no pedido de AFE.

A solicitação de AFE é feita por meio do sistema eletrônico da Anvisa. Para que a empresa acesse o sistema

eletrônico de peticionamento da agência, deve efetuar previamente seu cadastro e de seus de usuários vinculados à empresa no portal da Anvisa, por meio do Sistema de Cadastramento de Empresas.

Nota: O cadastro das filiais deve ser realizado e mantido atualizado pela empresa no banco de dados da Anvisa.

Efetuada este cadastro, a empresa poderá peticionar a concessão de AFE no sistema da Anvisa, por meio de peticionamento (eletrônico ou manual), efetuar o pagamento de taxa de fiscalização e protocolizar os documentos exigidos para este pedido, dentre eles o formulário de petição devidamente preenchido e relatório de inspeção emitido pela autoridade sanitária local.

A Autorização de Funcionamento deve ser peticionada utilizando-se o CNPJ da matriz da empresa, e é extensiva a todos os estabelecimentos filiais. Para empresas que realizam atividades com produtos para saúde ou para farmácias e drogarias, o peticionamento da AFE deve ser por estabelecimento, utilizando-se o CNPJ do estabelecimento que irá realizar a atividade pleiteada.

Após análise e parecer favorável, a Anvisa expedirá documento de Autorização de Funcionamento de Empresa para o exercício de atividades requeridas e publicará no Diário Oficial da União (DOU) esta concessão de AFE. As atividades autorizadas para a empresa e as respectivas categorias de produtos a elas relacionados constarão expressamente na Autorização de Funcionamento

Toda e qualquer alteração nas informações ou condições prestadas no momento da concessão da AFE, tais como alterações de endereço, razão social, responsável técnico, responsável legal, ampliação ou redução de atividades ou classes de produtos, cancelamento, etc., deve ser peticionada na Anvisa, utilizando-se o sistema de peticionamento e arrecadação eletrônicos. Deverão ser protocolizados documentos específicos, conforme descrito nas resoluções e nas respectivas listas de documentos de instrução, de acordo com cada assunto de petição.

Ressalta-se que ampliação e redução de classes de produtos somente são permitidas entre as classes de cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes e entre medicamentos e insumos farmacêuticos. Para as demais ampliações deve-se requerer nova autorização.

Apesar de as resoluções da diretoria colegiada da Anvisa (RDC nº 17/2013 e RDC nº 16/2014) tratarem sobre o procedimento para renovação das autorizações, recentemente a Lei nº 13.043/2014 isentou esta renovação.

As autorizações de funcionamento devem ser canceladas a pedido da empresa ou estabelecimento, por meio de peticionamento, quanto ocorrer encerramento de suas atividades.

A Anvisa pode, a qualquer momento, obedecido o devido processo legal, cancelar a AFE e a AE das empresas ou estabelecimentos caso ocorram fatos que justifiquem tal medida.

2. AUTORIZAÇÃO ESPECIAL (AE)

A Autorização Especial (AE) deve ser peticionada utilizando o CNPJ, para cada estabelecimento da empresa (matriz e filial) que for desenvolver atividades com produtos sob controle especial.

Para que seja solicitada a AE para Anvisa, previamente a empresa deve obter Autorização de Funcionamento de Empresa – AFE.

Nota: Para as atividades que não necessitem de autorização de funcionamento, como plantio, cultivo e colheita de plantas das quais possam ser extraídas substâncias sujeitas a controle especial, a concessão

de AE não está condicionada à concessão de AFE.

Após obtenção da AFE, a empresa pode requerer a concessão de AE no sistema da Anvisa, por meio de peticionamento (eletrônico ou manual), efetuar o pagamento de taxa de fiscalização e protocolizar os documentos exigidos para este pedido, dentre eles o formulário de petição devidamente preenchido e relatório de inspeção ou documento equivalente emitido pela autoridade sanitária local. O relatório de inspeção ou o documento equivalente devem informar explicitamente que o estabelecimento cumpre os requisitos de controle especial constantes em legislação específica que dispõe a respeito do regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

Após análise e parecer favorável, a Anvisa expedirá documento de Autorização Especial – AE para o exercício de atividades requeridas para substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial e publicará no Diário Oficial da União (DOU) esta concessão de AE. As empresas somente poderão iniciar suas atividades com produtos e substâncias sujeitos a controle especial após a publicação da Autorização Especial em Diário Oficial da União.

Os processos de alteração, renovação e cancelamento seguem as mesmas regras descritas para AFE.

3. LICENÇA SANITÁRIA

Assim que ocorrer a publicação da AFE em DOU, a empresa deve solicitar à Vigilância Sanitária local que realizou a inspeção a emissão da Licença Sanitária, contemplando as atividades e classes de produtos previamente autorizadas pela Anvisa e que a empresa está apta a executar.

O documento “Licença Sanitária” pode apresentar outras denominações em diferentes unidades da federação, tais como: Licença de Funcionamento e Alvará Sanitário.

Nota: Conforme mencionado anteriormente, a legislação federal em vigor determina que a concessão de Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) anteceda a concessão da Licença Sanitária, entretanto, vale ressaltar que algumas autoridades sanitárias locais emitem a Licença Sanitária previamente à emissão da AFE.

Cada estabelecimento da empresa (matriz e filiais) deve possuir Licença Sanitária específica e independente, emitida pelo órgão sanitário local, mesmo que exista mais de um estabelecimento na mesma localidade, pertencente à mesma empresa.

Nota: Os órgãos e entidades públicas que exerçam atividades abrangidas pela Lei nº 6.360/1976 não necessitam de licença sanitária para funcionamento, ficando, porém, sujeitos às exigências quanto a instalações, equipamentos e aparelhagem adequados e à assistência e responsabilidade técnicas previstas nas legislações pertinentes.

Recentemente, a Lei nº 5.991/1973 foi atualizada no que versa sobre o prazo de validade da Licença Sanitária. Anteriormente, esta licença possuía prazo de validade de 1 (um) ano. Com a alteração desta lei, as autoridades sanitárias locais passam a estabelecer o prazo de validade em regulamentação específica, de acordo com o risco sanitário das atividades desenvolvidas pelos estabelecimentos, sendo que a licença pode ser revalidada por períodos iguais e sucessivos. Esta revalidação deve ser requerida nos primeiros 120 (cento e vinte) dias de cada exercício e somente deve ser concedida após a verificação do cumprimento das condições sanitárias exigidas para o licenciamento do estabelecimento, por meio de inspeção, conforme disposto na legislação vigente. Ressalta-se que algumas autoridades sanitárias podem revalidar a licença sem realizar inspeção do estabelecimento.

A Licença Sanitária pode ser suspensa, cassada ou cancelada, caso ocorram fatos que justifiquem, obedido o devido processo legal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras providências.
2. BRASIL. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.
3. BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras providências.
4. BRASIL. Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras providências.
5. BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências.
6. BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.
7. BRASIL. Lei nº 13.043, de 13 de novembro de 2014. Altera as Leis 9.782, de 26 de janeiro de 1999, 5.991, de 17 de dezembro de 1973, e dá outras providências.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 16, de 01 de abril de 2014. Dispõe sobre os Critérios para Peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE) de Empresas.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 17, de 28 de março de 2013. Dispõe sobre os critérios para peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e de Autorização Especial (AE) de farmácias e drogarias.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 32, de 5 de julho de 2011. Dispõe sobre os critérios técnicos para a concessão de Autorização de Funcionamento de empresas fabricantes e envasadoras de gases medicinais.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 222, de 28 de dezembro de 2006. Dispõe sobre os procedimentos de petição e arrecadação eletrônica no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e de suas coordenações estaduais e municipais de Vigilância Sanitária e dá outras providências.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária – SVS. Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária – SVS. Portaria nº 6 de 29 de janeiro de 1999. Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998 que instituiu o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

4. SISTEMA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL/VIGILÂNCIA SANITÁRIA EM PORTOS, AEROPORTOS E FRONTEIRAS

LUCIANA FERREIRA MATTOS COLLI

A ação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em portos, aeroportos e fronteiras, também conhecida pela sigla PAFs, tem como objetivo o controle da entrada e saída de produtos sujeitos à vigilância sanitária no Brasil, assim como o controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras, proteção à saúde do viajante, dos meios de transporte e de produtos. Produtos como: alimentos, medicamentos, insumos farmacêuticos, cosméticos, saneante domissanitário, reagentes de uso in vitro e produtos para saúde passam pela avaliação das equipes da Anvisa instaladas nestas áreas. A norma sanitária que regulamenta a importação de bens e produtos para fins de vigilância sanitária é a RDC 81, de 05 de novembro de 2011.

TERMINOLOGIA

Em vigilância sanitária em portos, aeroportos e fronteiras existem alguns termos específicos da área, principalmente utilizados em comércio internacional e que são aplicados na rotina de importação e exportação de bens e produtos sujeitos à vigilância sanitária. O profissional atuante na área, principalmente em regulatórios, precisa estar familiarizado para conseguir atuar com facilidade no setor.

Autorização de embarque: autorização a ser concedida pela Anvisa à importação de bens e produtos, sujeita à anuência previamente a data do seu embarque no exterior (RDC 81, 2008).

Bagagem: objetos, novos ou usados, destinados ao uso ou consumo pessoal do viajante, que, pela quantidade, natureza ou variedade, são compatíveis com as circunstâncias de sua viagem, não permitindo presumir importação para fins comerciais ou industriais (RDC 81, 2008).

Bagagem Acompanhada: aquela que o viajante traz consigo, no mesmo meio de transporte em que viaja, não sujeita a conhecimento de carga ou documento equivalente (RDC 81, 2008).

Bagagem Desacompanhada: aquela que chega ao país, sujeita a conhecimento de carga ou documento equivalente (RDC 81, 2008).

Conhecimento de Carga (embarque): documento emitido, na data de embarque do bem ou produto, pelo transportador ou consolidador, constitutivo do contrato de transporte internacional e prova da disposição do bem ou produto para o importador (RDC 81, 2008).

Desembarço Aduaneiro de importação: ato final do despacho aduaneiro (RDC 81, 2008).

Despacho Aduaneiro de Importação: ato em procedimento fiscal que verifica a exatidão dos dados declarados pelo importador em relação aos bens e produtos importados, a título definitivo ou não, com vista ao seu desembarço aduaneiro, de acordo com a legislação pertinente (RDC 81, 2008).

Despacho Antecipado: modalidade de despacho aduaneiro de bens e produtos em que o registro da declaração de importação - DI pode ser feito na unidade de despacho, antes da chegada dos bens e produtos (RDC 81, 2008).

Destinatário da remessa: Pessoa à qual é dirigido o envio postal ou expresso (RDC 81, 2008).

Detentor do Documento de regularização do Produto na Anvisa: designação dada ao titular do registro, do cadastro, da autorização de modelo, do comunicado, da notificação ou do protocolo pertinente do bem ou produto perante a Anvisa (RDC 81, 2008).

Empresa de Remessa Expressa, “Courier” : aquela que tem como atividade preponderante à prestação de serviços de transporte internacional expresso, porta a porta, de remessa expressa destinada a terceiros, em fluxo regular e contínuo (RDC 81, 2008).

Encomenda Aérea Internacional: forma de transporte de bens e produtos por empresas aéreas, sob encomenda, sujeita a controle sanitário (RDC 81, 2008).

Entrega Fracionada: importação por um único importador que, por razões de volume ou peso do bem ou produto, não pode ser realizada em apenas um veículo transportador (RDC 81, 2008).

Exportador: pessoa, física ou jurídica, responsável pela remessa de bens e produtos de outro país para o território nacional (RDC 81, 2008).

Importação: entrada no território nacional de bens ou produtos procedentes do exterior (RDC 81, 2008).

Importador por intermediação predeterminada: pessoa jurídica que promove, em seu nome, operação de comércio exterior de importação de bens e produtos sob vigilância sanitária adquiridos por outra empresa detentora da regularização do produto no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, ou autorizada para a atividade de importar matéria-prima com emprego na indústria farmacêutica (RDC 81, 2008).

Importador: pessoa física ou jurídica responsável pela entrada de bem ou produto procedente do exterior no território nacional (RDC 81, 2008).

Licenciamento de Importação: requerimento por via eletrônica junto ao Siscomex (Módulo Importação), pelo importador ou seu representante legal, para procedimentos de licenciamento não automático de verificação de atendimento de exigências para importação de bens e produtos sob vigilância sanitária (RDC 81, 2008).

Local de Entrada: porto, aeroporto, unidade aduaneira ou ponto de fronteira alfandegado declarado pela autoridade aduaneira competente para o trânsito de veículos e realização de operações de carga, descarga, armazenagem ou passagem de bens e produtos sob vigilância sanitária procedentes do exterior.

Local de Desembarço: recinto alfandegado onde são realizados o despacho e o desembarço aduaneiro.

Mala Diplomática ou Consular: volume não sujeito a limites de tamanho e peso, bem como a restrições quanto a sua abertura ou retenção pela autoridade aduaneira, remetido e conduzido, respectivamente, por procedimentos próprios e instrumentos estabelecidos.

Movimentação de Bens e Produtos sob Vigilância Sanitária: práticas de embarque, desembarque, transbordo, transporte e armazenagem de bens ou produtos importados em pátios, edificações e demais instalações de terminais aquaviários, portos organizados, aeroportos e recintos alfandegados.

Nomenclatura Comum Mercosul - Sistema Harmonizado - NCM: nomenclatura utilizada para a obtenção das alíquotas do imposto de importação e outras disposições, no âmbito do MERCOSUL.

Recintos Alfandegados: podem ser de zona primária ou secundária, local onde os produtos permanecem sob controle aduaneiro, reservadas à verificação de bagagens e remessas postais.

Remessa Expressa: documento ou encomenda internacional transportada por via aérea, por empresa de “courier”, que requer rapidez no traslado e recebimento imediato por parte do destinatário.

Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex): instrumento administrativo que integra as atividades de registro, acompanhamento e controle das operações de comércio exterior, mediante fluxo único, computadorizado de informações.

A importação de bens e serviços sujeitos à vigilância sanitária poderá ocorrer por transporte aéreo, marítimo ou terrestre. Por isso, a Anvisa está estabelecida em portos, aeroportos e fronteiras, principalmente para realizar barreira sanitária a bens e serviços e proteger a saúde do viajante. Qualquer importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária necessitam de anuência da Anvisa, e adicionalmente CNEN, CNPq, Ibama, entre outros órgãos.

O processo de importação envolve além da Anvisa órgãos alfandegários, em um processo de importação com curso normal o importador realiza o pagamento ao fornecedor e é feito então o desembaraço alfandegário. O foco deste material são as ações da Anvisa sem prejuízo nas demais áreas relacionadas.

Saúde do viajante: Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia – CIVP

A Anvisa emite o Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia através dos Centros de Orientação aos Viajantes. No sítio eletrônico www.anvisa.gov.br/viajante é possível obter informações a respeito da emissão do certificado. Para o viajante ter o CIVP ele precisa apresentar o Cartão Nacional de Vacinação, documento oficial com foto, certidão de nascimento para menores. A emissão do certificado está condicionada a assinatura do viajante.

A Anvisa exige a vacinação contra a febre amarela para os viajantes, desde 1991 com a publicação do Decreto 87, de 15 de abril de 1991. Com a Lei 9782 de 1999 foi criada a Anvisa, e posteriormente a Gerência Geral de Portos Aeroportos e Fronteiras (GGPAF), cuja função, de acordo com a Portaria 102 de 01 de fevereiro de 2013, é exercer controle sobre as atividades sanitárias, conter a entrada e disseminação de doenças transmissíveis e vetores, através de portos, aeroportos e fronteiras. São observados também terminais de passageiros e cargas, entrepostos, estações aduaneiras e meios de transporte (PORTARIA 102 BRASIL, 2013).

MEIOS DE TRANSPORTE

Os meios de transporte podem ser marítimo, aéreo ou terrestre, nos quais podem estar se deslocando, além de viajantes, produtos. Essa circulação tem cada dia se tornado mais intensa, por essa razão é necessário o controle por parte da Anvisa deste processo por representar um meio de disseminação de doenças. Por isso, a Anvisa realiza o controle sanitário dos meios de transporte, sendo esse controle uma ação estratégica de proteção à saúde.

A Anvisa realiza o controle de embarcações, aeronaves e meios de transporte terrestres de cargas e coletivos de passageiros em trânsito internacional. Para o controle sanitário de embarcações as normas sanitárias aplicáveis são a RDC 72, de 30 de dezembro de 2009, e a RDC 21, de 28 de março de 2008.

Para o controle sanitário de aeronaves é aplicável a RDC 02, de 08 de janeiro de 2003 e RDC 21, de 28 de março de 2008. Para meios de transporte terrestres as estações da Anvisa, presentes em fronteiras, inspecionam as condições higiênico-sanitárias a bordo, a disponibilidade de medicamentos básicos para tratamento de diarreia, existência de material de limpeza e desinfecção e ainda o controle de vetores.

TRANSPORTE AÉREO

O transporte aéreo de passageiros gera algumas obrigações à empresa aérea, de acordo com a RDC 02, de 08 de janeiro de 2003. Aeronaves em trânsito em território nacional poderão ser inspecionadas pela autoridade sanitária, por isso a empresa aérea deverá cumprir com a legislação sanitária brasileira.

Cabe à empresa aérea ter condições higiênico-sanitárias para seu funcionamento e deverá fornecer por escrito à autoridade sanitária, nos aeroportos de escala e de destino, além do nome da empresa, número do voo, matrícula da aeronave, na chegada e saída: rota e número de tripulantes e passageiros para desembarque e em trânsito.

TRANSPORTE MARÍTIMO

O transporte marítimo no Brasil deve estar em acordo com a RDC 72, de 30 de dezembro de 2009. As embarcações podem ser inspecionadas pela vigilância sanitária para verificação das condições higiênic-sanitárias das mesmas. Após inspeção será emitido o Termo de Inspeção Sanitária de Embarcação - TISEM. Qualquer embarcação que esteja entrando, operando ou em permanência no território nacional deve atender à legislação brasileira.

Um dos procedimentos mais importantes é a emissão da listagem de passageiros para embarcações que estejam chegando ou deixando o Brasil.

Importação de bens e serviços sujeitos à vigilância sanitária

A Anvisa, através da Gerência de Portos, Aeroportos e Fronteiras, exerce o controle sanitário da importação de alimentos, medicamentos, cosméticos, produtos para saúde, insumos farmacêuticos, saneantes domissanitários e reagentes de uso in vitro. As principais normas sanitárias que regulamentam a importação são:

- RDC 81, de 05 de novembro de 2008: dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária;
- RDC 10, de 06 de março de 2013: dispõe sobre a importação de kits de coleta de amostras sujeitos ao regime de vigilância sanitária destinados a testes de controle de dopagem;
- RDC 02, de 04 de janeiro de 2013: estabelece normas de controle sanitário sobre a entrada de bens e produtos procedentes do exterior destinados à utilização em eventos de grande porte no país;
- Nota técnica N° 001/2011/GIPAF/GGPAF/Anvisa: procedimentos de importação de produtos para pesquisa clínica não avaliada na Anvisa;
- Nota técnica N° 031/2013/GCCOE/GGPAF/Anvisa: importação de partes e peças de equipamentos médicos.

A gerência de portos, aeroportos e fronteiras emite parecer quanto à importação de medicamentos, alimentos, cosméticos, produtos para saúde e saneante domissanitários. A importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária tem vários procedimentos, em outros órgãos que não a Anvisa. Apesar de não ser foco em termos de vigilância sanitária, é importante conhecer a estrutura do processo para entender a atuação da Anvisa no mesmo.

PROCEDIMENTO DE IMPORTAÇÃO

O procedimento de importação envolve anuência prévia de órgão como Anvisa, Receita Federal, através do Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex). Para o pleno conhecimento destes procedimentos é importante entender a estrutura destes órgãos e os termos comuns à importação.

O Siscomex é um órgão de comércio exterior que integra a Secretaria de Comércio Exterior (Secex), Secretaria da Receita Federal (SRF) e Banco Central do Brasil (Bacen). Seus procedimentos contemplam o registro, acompanhamento e controle das diferentes etapas das operações de importação e exportação. No sistema de compartilhamento de informações existem conceitos, códigos e nomenclaturas uniformizados para agilizar o fluxo de informações. Muitos desses termos são conhecidos como Termos Internacionais de Comércio (Incoterms), que são representados por meio de siglas compostas por três letras. Eles tratam de condições de venda, definindo direitos e obrigações mínimas do vendedor e comprador quanto a fretes, seguros, movimentação em terminais, liberação em alfândega e a obtenção de documentos de um contrato internacional de venda de mercadorias.

Principais Incoterms:

- EXW: significa Ex-work ou na origem. Onde o vendedor cumpre sua obrigação das mercadorias, ao comprador, em sua propriedade ou outro local nomeado. A responsabilidade de retirada cabe ao importador;

- FCA: significa Free Carrier ou livre no transportador. Neste caso o vendedor entrega a mercadoria, desembarçada para a exportação. O comprador designa o transportador. Normalmente a responsabilidade pela carga é do vendedor. É um termo muito aplicado para transporte aéreo;
- FOB: significa Free on board ou livre a bordo. O vendedor (exportador) deve, sob sua conta e risco, colocar a mercadoria a bordo do navio indicado pelo importador, no porto de embarque designado. A partir deste momento o importador assume todos os custos e responsabilidades;
- CPT: significa Carriage paid to ou transporte pago até... O frete até o porto/aeroporto de destino e as formalidades de exportações são por conta do vendedor (exportador). O importador assume o ônus dos riscos por perdas e danos, no momento em que a transportadora assume as mercadorias. É um termo aplicável a transporte aéreo;
- CIF: significa Insurance and freight ou custo, seguro e frete. As despesas, incluindo seguro marítimo e frete, até a chegada da mercadoria no porto de destino designado, são por conta do vendedor (exportador). Quando a carga deixa o navio já passa a ser responsabilidade do comprador. É um termo aplicável somente a transporte marítimo.

Além dos termos comuns, os Incoterms, temos documentos que são emitidos durante uma importação. Eles sinalizam as etapas diversas da importação e muitas vezes são utilizados para avançar para etapas posteriores. Um dos documentos mais comuns na importação é a Licença de Importação (LI) que é um documento eletrônico de preenchimento on line pelo importador ou pelo despachante aduaneiro, no Siscomex. É obrigatório nas importações com isenção de impostos. A LI é utilizada antes e depois pois do embarque, no fechamento de câmbio e no desembarço alfandegário.

A Declaração de Importação (DI) é o documento-base do despacho de importação, formalizado, pelo importador ou pelo despachante aduaneiro, no Siscomex, no momento do desembarço da mercadoria. A DI é exigida em todas as importações e compreende o conjunto de informações comerciais, cambiais e fiscais necessárias à análise da operação. É utilizada para liberação da mercadoria importada.

O Comprovante de Importação (CI) é o documento que promove definitivamente a nacionalização da mercadoria. É um documento eletrônico, emitido pela Secretaria da Receita Federal, que comprova a efetiva nacionalização da mercadoria importada, inclusive com o pagamento de impostos, quando aplicável.

O fornecedor (exportador) emite um conjunto de documentos que são: fatura, proforma, comercial/invoice e packing list (ou romaneio). Para o pleno entendimento é importante conhecer o significado de cada um destes termos.

- Fatura: é um documento no qual se descrevem todas as características das mercadorias, como: quantidade, preço unitário e total, peso líquido e bruto, nome e endereço do exportador, do fabricante, dados bancários, forma de pagamento, termos de garantia, etc.;
- Proforma: é um tipo de fatura emitida pelo vendedor (exportador) ou representante, precede a fatura comercial, descreve a mercadoria e os termos de venda, servindo para fins de cotação e formalização do que foi tratado pelas partes. É um documento necessário para a emissão da Licença de Importação e pagamento;
- Comercial/Invoice: é um documento internacional, emitido pelo exportador, imprescindível para o importador liberar a carga em seu país. A fatura comercial é o documento que comprova a transferência da propriedade da mercadoria, atesta o que está sendo embarcado e os termos da negociação, características do produto vendido. É uma espécie de nota fiscal internacional.
- Packing list (romaneio): é emitido pelo exportador para instruir o embarque e o desembarço da mercadoria, auxiliando o importador quando da chegada dos produtos no país de destino. Neste documento estão relacionadas as mercadorias e embalagens (containers, pallers ou outros). Outras informações que constam no packing list são destinatário, volumes, marcas, etc.
- Laudo de análise/Certificado de análise: o laudo de controle de qualidade é emitido para medicamento, produtos para saúde em caso de esterilização, cosméticos, saneantes, insumos farmacêuticos. Este documento é solicitado no momento em que a Anvisa vai dar anuência da importação.

Além dos documentos emitidos pelo vendedor (exportador), o transportador também emite o conhecimento de embarque, que é o documento para transporte do objeto com as especificações

convencionadas em protocolos internacionais, cuja função é identificar os principais dados característicos de uma remessa transportada.

O conhecimento de embarque serve para transferir a propriedade da carga, além de constituir prova de embarque, tem função de contrato de transporte e, quando aplicável, de bilhete de seguro.

Pode ser contratado tanto pelo exportador quanto pelo importador dependendo da modalidade da importação. Neste documento constam dados básicos de uma remessa, onde se incluem os dados do remetente e do destinatário, CNPJ, quantidade, tipo, peso, dimensões ou volume cúbico das embalagens, taxas de câmbio, tarifas, rotas, destino, etc.

Os conhecimentos de embarque mais comuns são: conhecimento de embarque marítimo – Bill of lading – B/L; conhecimento de embarque aéreo – air waybill – AWB.

No processo de importação além dos termos que são comuns ao processo temos ainda informações importantes quanto a carga, o produto, em se tratando a produtos com registro na Anvisa é importante relacionar no processo o número do registro de cada item da importação para a conferência da agência no momento da anuência do órgão. Outra informação adicional é o código de classificação dos produtos, que no Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai adotam a Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM) que tem um sistema harmonizado. A NCM é composta por oito dígitos, os seis primeiros são formados pelo sistema harmonizado, o sétimo e o oitavo dígito são atribuídos pelo Mercosul.

A harmonização promove o desenvolvimento do comércio internacional, aprimorando a coleta, comparação e análise das estatísticas do comércio exterior.

Exemplo:

Código NCM: 3003.39.25

Medicamento com Octreotida

Capítulo: 30 – produtos farmacêuticos;

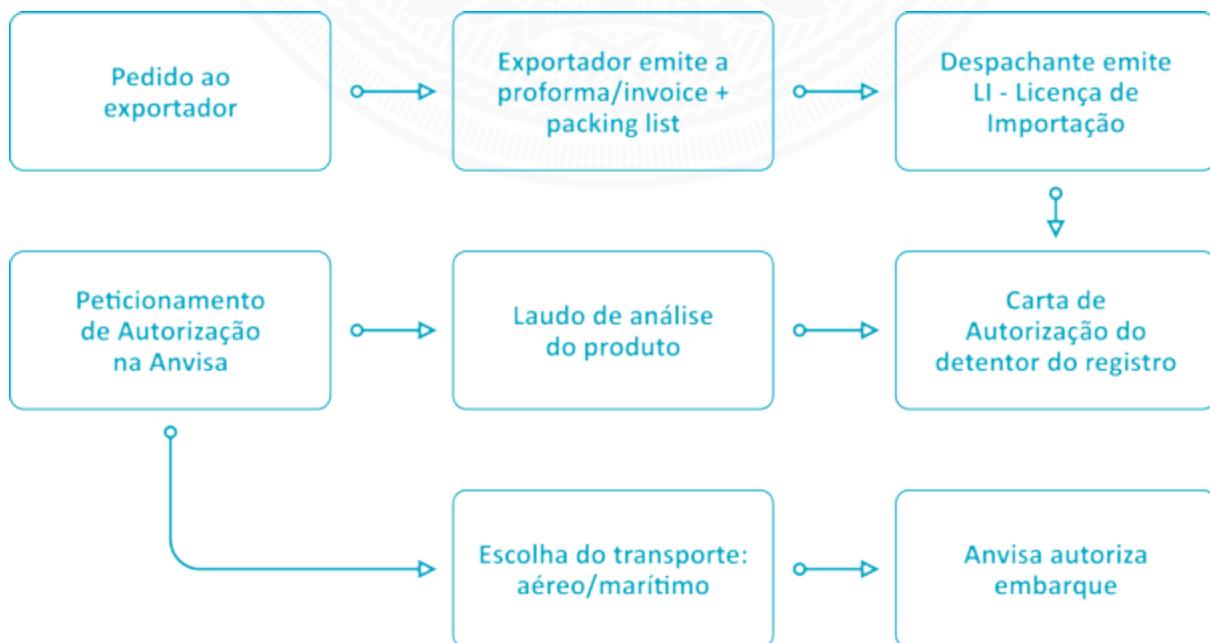
Posição: 03 – medicamentos (exceto os produtos das posições 30.02, 30.05 ou 30);

Subposição 1: 3 – que contenham hormônios ou outros produtos da posição 29.37;

Subposição 2: 9 – outros;

Item: 2 – que contenham outros hormônios polipeptídicos ou proteicos.

A classificação da mercadoria é utilizada para calcular o valor do imposto do produto em percentual. Após entendimento dos termos mais utilizados em importação, fica mais fácil entender como o procedimento de importação pode ser estruturado, conforme abaixo (esquema 1).



Esquema 1: fluxo do processo de importação.

- O pedido é feito ao fabricante no exterior;
- O fornecedor formaliza o pedido com a proforma invoice ou invoice. A invoice deve sempre vir acompanhada da listagem descritiva dos produtos;
- O fornecedor envia ainda o packing list. Nessa fase é feita uma conferência detalhada do pedido;
- O despachante aduaneiro emite a LI – Licença de importação;
- Apresentar carta de autorização de importação do detentor do registro na Anvisa;
- Os laudos de análise do produto deverão ser carimbados e assinados pelo responsável técnico;
- É realizado o pedido de autorização de embarque, os documentos devem estar completos, como: LI – Licença de Importação, invoice; packing list, carta do detentor do registro na Anvisa. Esses documentos são submetidos à Anvisa, que autoriza o embarque. Aguardar autorização da Anvisa;
- Simultaneamente à tramitação de cada documento, o agente de carga faz o agendamento de coleta de carga. A carga até a autorização de embarque permanece no armazém do agente de carga;
- Definir transporte, marítimo ou aéreo, e então definir a modalidade;
- Com a autorização de embarque a carga é enviada ao Brasil.

CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO DETENTOR DO REGISTRO

A Carta de Autorização do Detentor do Registro é emitida quando o importador não é o detentor do registro na Anvisa. Nestes casos a empresa detentora do registro deverá elaborar uma carta com modelo padronizado autorizando terceiros a importar e disponibilizar o produto para venda. O modelo da carta está disponível no sítio eletrônico da Anvisa. A empresa somente deverá preencher os espaços com informações do detentor, como: razão social, CNPJ, AFE, número da LI. E da empresa que será autorizada, os dados necessários são: razão social, CNPJ.

Na Carta de Autorização existe um espaço para preencher com dados do produto, como nome, apresentação e número do registro na Anvisa. Após o preenchimento, o representante legal e o responsável técnico devem assinar e reconhecer firma em cartório. Esse documento a partir da data de assinatura tem validade de 90 dias.

PETICIONAMENTO DE IMPORTAÇÃO NA ANVISA

Para a anuência da importação pela Anvisa é necessário realizar o peticionamento no sítio eletrônico da agência. Para peticionar é necessário entrar no sítio eletrônico da Anvisa, www.anvisa.gov.br – serviços – consulta a situação de documentos – arrecadação – peticionamento – e-mail e senha – portos, aeroportos e fronteiras – escolha o assunto. Após o peticionamento e pagamento da taxa é necessário enviar os documentos à Anvisa para instrução do processo. Após envio, a Anvisa emitirá parecer quanto ao processo, que poderá ser deferido, indeferido ou em exigência.

A anuência da Anvisa é para os principais pleitos: autorização de embarque, deferimento de liberação sanitária, LI substitutivo, desinterdição de mercadoria e cumprimento de exigência. Os produtos que devem ter autorização de embarque são: produtos para saúde, tecidos e fluidos de animais ruminantes, entorpecentes e psicotrópicos, biológicos, medicamentos não regularizados, produtos destinados à pesquisa clínica e doação internacional.

Para análise técnica da Anvisa um conjunto de informações técnicas deverá ser informado pelo importador. São elas: nome do produto no estágio de fabricação em que se encontra (granel, acabado), finalidade da importação, classe do produto, natureza do produto, em caso de produto médico, se o mesmo é recondicionado ou novo, nome do transportador com o número do CNPJ, nome, CPF ou CNPJ e endereço completo do importador e nome e endereço completo do remetente.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 81, de 05 de novembro de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico de bens e produtos importados para fins de vigilância sanitária. Publicada no DOU de 06.11.2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 10, de 06 de março de 2013. Dispõe sobre a importação de kits de coleta de amostras de produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária destinados a testes de controle de dopagem. Publicada no DOU de 07.03.2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 02, de 04 de janeiro de 2013. Estabelece normas de controle sanitário sobre entrada de bens e produtos procedentes do exterior destinados à utilização em eventos de grande porte no país. Publicada no DOU de 08.01.2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 02, de 08 de janeiro de 2003. Aprovar o Regulamento Técnico, para fiscalização e controle sanitário em aeroportos e aeronaves. Publicada no DOU de 08.01.2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 21, de 28 de março de 2008. Dispõe sobre a Orientação e Controle Sanitário de Viajantes em Portos, Aeroportos, Passagens de Fronteiras e Recintos Alfandegados. Publicada no DOU de 31.03.2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 72, de 29 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o Regulamento Técnico que visa à promoção da saúde nos portos de controle sanitário instalados em território nacional, e embarcações que por eles transitem. Publicada no DOU de 30.12.2009.

Nota técnica nº 031/2013/GCCOE/GGPAF/ANVISA. Importação de partes e peças de equipamentos médicos.

Nota técnica nº 001/2011/GIPAF/GGPAF/GGPAF/ANVISA. Procedimentos de importação de produtos para pesquisa clínica não avaliada na Anvisa.

Luciana Ferreira Mattos Colli - Farmacêutica Industrial, cursando mestrado em Ciências e Tecnologia Farmacêutica na UFRJ, MBA em Gestão Empresarial - FGV, manipulação magistral - UFRJ e especialização em homeopatia - IHB. Com atuação em farmácia magistral na parte técnica e administrativa há 12 anos. Atua em produtos para saúde há 10 anos, com experiência em sistemas de garantia da qualidade, tecnovigilância, gerência de produtos, importação, licitação pública e assuntos regulatórios. Professora do ICTQ – Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico, FGV, Senac. Foi professora de graduação na Unigranrio por 6 anos com experiência no ensino de disciplinas como: farmacotécnica magistral, farmacotécnica homeopática, produção industrial de medicamentos, operações unitárias, cosmetologia, gestão de empresas farmacêuticas e TCC. Desenvolve ainda palestra em semanas científicas e cursos.

5.VIGILÂNCIA SANITÁRIA E REGULAMENTAÇÕES DE REGISTRO DE PRODUTOS PARA SAÚDE

LUCIANA FERREIRA MATTOS COLLI

1. INTRODUÇÃO

No Brasil a implantação da vigilância sanitária iniciou efetivamente no final dos anos 80 devido à edição da Constituição da República que dispõe ao Estado o dever de provedor da saúde, e em 1990 é criada a Lei Orgânica da Saúde (LOS) conceituando suas ações.

O campo de atuação da vigilância é muito vasto, o que gera uma grande complexidade em realizar as ações devidas, demandando um grupo de profissionais capacitados em promover a saúde.

Esses profissionais são responsáveis por:

- Melhorar a efetividade das ações,
- Realizar atividades fiscalizatórias,
- Editar normas operacionais para promover a vigilância sanitária.

Para chegar ao modelo de descentralização das atividades de saúde, que designa aos municípios a responsabilidade de realizar as ações de vigilância sanitária, utilizávamos algumas legislações importantes. São elas:

Lei Federal 6.360/76

- Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

Lei Orgânica da Saúde 8080 de 19/09/1990, Art. 6º inciso I.

- Vigilância Sanitária é por definição “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”

No final de 1999, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), através da Lei 9782/99. Atualmente, contamos com duas leis e um decreto para a melhoria do Sistema de Vigilância Sanitária no país.

- Lei 13.097/15 – altera as Leis 6.360/76, 5.991/73 e 8.080/90. Ver o “Capítulo X – Da Vigilância Sanitária”.
- Lei 13.043/14 - altera a Lei 5.991/73. Ver o “Capítulo II – Seção I – Da Vigilância Sanitária”.
- Decreto 8.077/13 - abaixo

Decreto-Lei 8077/13

- Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

Portaria Nº 1.378, 09/07/2013.

- Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

I. INTRODUÇÃO AO MUNDO REGULATÓRIO SANITÁRIO NA ÁREA DE PRODUTOS PARA SAÚDE

1. Composição do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, definido pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, é um instrumento privilegiado de que o SUS dispõe para realizar seu objetivo de prevenção e promoção da saúde.

O Sistema engloba unidades nos três níveis de governo – federal, estadual e municipal – com responsabilidades compartilhadas.

- No nível federal, estão a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz).
- No nível estadual, estão o órgão de vigilância sanitária e o Laboratório Central (Lacen) de cada uma das 27 Unidades da Federação.
- No nível municipal, estão os serviços de VISA dos 5561 municípios brasileiros, muitos dos quais ainda em fase de organização.

Participam indiretamente do Sistema: Conselhos de Saúde e Conselhos de Secretários de Saúde.

Interagem e cooperam com o Sistema: órgãos e instituições, governamentais ou não, de diversas áreas.

2. Ações de Vigilância Sanitária

As ações de vigilância sanitária de produtos para saúde (correlatos) são de responsabilidade das três esferas de governo, observadas as competências dos níveis de gestão e a descentralização de atividades com a implantação do Sistema Único de Saúde. No entanto, existe interdependência entre as mesmas para que seja possível minimizar e controlar o risco dos produtos à saúde pública, quando cada uma das instituições exerce seu papel.

– As ações de Vigilância Sanitária compreendem:

- I – controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e
- II – controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.

– Ações de vigilância sanitária em estabelecimentos industriais, comerciais, e de prestação de serviço em saúde.

- Verificar a adoção das boas práticas de fabricação e controle
- Impedir a comercialização de produtos impróprios para o consumo.

– Ações de monitoramento da qualidade de produtos

- Impedir a comercialização e uso de produtos sujeitos à vigilância sanitária, impróprios para o consumo através da coleta sistemática de amostras de produtos com o maior risco potencial de dano à saúde da população, para análise em laboratórios credenciados e autorizados para esse fim.
- Monitorar as ações de campo, eventos adversos e queixas técnicas relacionados a pós comercialização dos produtos para saúde

3. Acompanhamento das Ações de Vigilância Sanitária

→ FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A PRODUTOS PARA A SAÚDE

- Toxicidade
- Flamabilidade
- Biocompatibilidade
- Contaminantes Residuais
- Incompatibilidade com outros materiais, substâncias e gases
- Infecção e contaminação microbiana (esterilidade)
- Incompatibilidade de conexão e combinação com outros produtos
- Instabilidade e limitações de características físicas e ergonômicas
- Sensibilidade a condições ambientais
- Interferência recíproca com outros produtos

- Deterioração por envelhecimento (manutenção e calibração)
- Imprecisão ou instabilidade de medida
- Características das radiações ou energias emitidas pelo produto
- Controle das radiações, energias ou substâncias administradas
- Proteção a radiações, energias ou substâncias indesejáveis
- Intelegibilidade das informações aos usuários
- Repetibilidade e confiabilidade de sistemas programáveis
- Garantia de fonte de energia elétrica para funcionamento
- Adequabilidade de alarmes para alerta
- Suscetibilidade a choques elétricos

→COMPONENTES DO MODELO DE GARANTIA DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

- Pré-mercado
 - Autorização de Funcionamento
 - Registro
- Pós-Mercado
 - Fiscalização
 - Tecnovigilância

4. Produtos correlatos: sujeitos ao regime de vigilância sanitária, classificados como produtos para saúde (correlatos)

- Produtos correlatos: sujeitos ao regime de vigilância sanitária, classificados como produtos para saúde (correlatos)

– Produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto ser auxiliado em suas funções por tais meios.
Classificação:

CLASSE I – risco baixo	CLASSE II – risco médio	CLASSE III – risco alto	CLASSE IV – risco muito alto
Exemplo: Termômetro clínico, Instrumental cirúrgico.	Exemplo: Brocas, Equipos para sangue e hemoderivados.	Exemplo: implantes	Exemplo: implantes absorvíveis

II. CADASTRO E REGISTRO DE PRODUTOS COM INDICAÇÃO DE LEGISLAÇÕES

1. CADASTRO E REGISTRO DE PRODUTOS

- RDC 185/01 - Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência.
- EDC 24/09 - Estabelecido o âmbito e a forma de aplicação do regime do cadastramento para o controle sanitário dos produtos para saúde.
- RDC 15/14 - Dispõe sobre os requisitos relativos à comprovação do cumprimento de Boas Práticas de Fabricação para fins de registro de Produtos para Saúde e dá outras providências.
- RDC 56/01 - Estabelece os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde, referidos no Regulamento Técnico anexo a esta Resolução.

a. Enquadramento Sanitário de Produtos para Saúde

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Produtos+para+a+Saude/Assunto+de+Interesse/Orientacoes/Enquadramento+Sanitario+de+Produtos+para+Saude>

Para fins do registro previsto na Lei nº 6.360/76 e Decreto nº 8077/13, a legislação sanitária separa os produtos em:

(a) produtos para saúde (correlatos) sujeitos a registro, os quais devem ser registrados na Anvisa na forma da Resolução - RDC nº 185/01;

(b) produtos para saúde dispensados de registro, referidos no parágrafo 3º do Art. 7 do Decreto nº 8077/13, os quais devem ser cadastrados na Anvisa na forma do Art. 3º da referida Resolução; e

(c) produtos não considerados produtos para saúde, os quais não necessitam de qualquer autorização da Anvisa para sua fabricação, importação, exportação, comercialização, exposição à venda ou entrega ao consumo.

Os produtos para saúde sujeitos a cadastramento referidos na alínea (b) acima são aqueles relacionados na Resolução - RDC nº 24/09.

A relação dos produtos não considerados como produto para saúde pode ser encontrada no link abaixo, disponível no site ANVISA:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ff95db8043c1ec6592c9ba664d62d08e/nao_considerado+vers%C3%A3o+02_04_2014.pdf?MOD=AJPERES

No caso de dúvidas quanto ao enquadramento de produto não contido nas relações acima, a consulta à Anvisa deve ser protocolada contendo as informações sobre o produto indicadas nos itens 1.1 a 1.4 do Relatório Técnico contido no Anexo III.C do regulamento técnico aprovado pela Resolução - RDC nº 185/01, esclarecidos no “Manual do Usuário da RDC 185”, disponibilizado neste portal.

b. Registro de Produto

Para solicitar o registro de produto médico, o fornecedor deve apresentar os documentos requeridos abaixo.

Documentos	Dispositivo legal	Forma de apresentação		Tipo de Fornecedor	
		Texto	Eletrônico	Fabricante	Importador
1. Declaração do porte da empresa	RDC nº 222/06 Anexo III e IV	x	.	x	x
2. Formulário do fabricante ou importador de produtos médicos	RDC nº 185/01 Anexo III.A	x	x	x	x
3. Comprovante de pagamento da taxa de vigilância sanitária (original)	RDC nº 185/01 Anexo - Parte 3 Item 5 (a)	x	.	x	x
4. Modelo do rótulo	RDC nº 185/01 Anexo III.B	x	x	x	x
5. Modelo das instruções de uso	RDC n.º 185/01 Anexo III.B	x	x	x	x

6. Relatório técnico	RDC n.º 185/01 Anexo III.C	x	.	x	x
7. Registro ou certificado de livre comércio do produto no exterior (cópia do original consularizado, acompanhada de tradução juramentada)	RDC n.º 185/01 Anexo - Parte 3 Item 5 (d)	x	.	.	x
8. Autorização do fabricante ou exportador no exterior para comercialização no Brasil (cópia do original consularizado, acompanhada de tradução juramentada)	RDC n.º 185/01 Anexo - Parte 3 Item 5 (c)	x	.	.	x
9. Autorização do fabricante no Brasil para o distribuidor comercializar seu produto	RDC n.º 185/01 Art. 2º - § 2º	x	.	.	.
10. Comprovante do cumprimento de regulamento técnico específico para produto médico, conforme anexo	RDC n.º 185/01 Anexo - Parte 3 Item 5 (e)	x	.	x	x
11. Comprovante de comercialização do produto no período de validade do registro (revalidação)	Decreto n.º 79.094/77 Art. 14 - § 8º	x	.	x	x
12. Tabela comparativa dos produtos para registro em família	RDC n.º 97/00 Art. 2º	x	.	x	x

Notas:

- Os documentos indicados em 02, 04 e 05, além de apresentados em textos, deverão vir acompanhados de disquete ou cd-rom, contendo o mesmo documento apresentado em texto.
- O distribuidor referido neste documento corresponde ao representante de fabricante nacional, conforme descrito no § 2º do Art. 2º da Resolução - RDC nº 185/01.
- O fornecedor de produto enquadrado na classe de risco I e sujeito a registro não necessita apresentar os documentos indicados em 07, 08, 09 e 10, conforme dispõe o item 6 da Parte 3 do anexo da

Resolução - RDC nº 185/01.

4. O comprovante de cumprimento de regulamento técnico, previsto no item 10, deve ser apresentado para as petições de registro dos produtos relacionados em anexo neste documento.

c. Alteração de Registro

Para solicitar a alteração de registro de produto médico, o fornecedor deve apresentar, no mínimo, os documentos abaixo requeridos e demais documentos exigidos para o registro original do produto, cuja informação foi modificada.

Documentos	Dispositivo legal	Forma de apresentação		Tipo de Fornecedor		
		Texto	Eletrônico	Fabricante	Importador	Distribuidor
1. Formulário do fabricante ou importador de produtos médicos	RDC nº 185/01 Anexo III.A	x	x	x	x	x
2. Comprovante de pagamento da taxa de vigilância sanitária (original)	RDC nº 185/01 Anexo - Parte 3 Item 5 (a)	x	.	x	x	x

Notas:

1. No caso de alteração de registro concedido na forma da regulamentação de registro anterior, o fornecedor está dispensado de apresentar as informações em meio eletrônico (disquete ou cd-rom)
2. Caso seja de interesse, o fornecedor pode alterar o registro concedido na forma da regulamentação de registro anterior, atualizando-o em conformidade à Resolução - RDC n.º 185/01.
3. O fornecedor não pode alterar o registro para inclusão de produto em família de produtos cujo registro foi concedido sob normas administrativas e regulamentares diferentes das atuais.

d. Revalidação de Registro

Para solicitar a revalidação do registro de produto médico, concedido conforme a Resolução - RDC n.º 185/01, o fornecedor deve apresentar os documentos abaixo descritos. Estas informações deverão ser apresentadas no prazo previsto pela legislação sanitária, o que não interromperá a comercialização do produto até o vencimento de seu registro.

Documentos	Dispositivo legal	Forma de apresentação		Tipo de Fornecedor		
		Texto	Eletrônico	Fabricante	Importador	Distribuidor
1. Formulário do fabricante ou importador de produtos médicos	RDC nº 185/01 Anexo III.A	x	x	x	x	x
2. Comprovante de pagamento da taxa de vigilância sanitária (original)	RDC nº 185/01 Anexo - Parte 3 Item 5 (a)	x	.	x	x	x

3. Comprovante do cumprimento de regulamento técnico específico para produto médico, conforme anexo	RDC n.º 185/01 Anexo - Parte 3 Item 5 (c)	x	.	x	x	x
4. Comprovante de comercialização do produto no período de validade do registro (revalidação)	Decreto n.º 79.094/77 Art. 14 - § 8º	x	.	x	x	x

2. ROTEIRO PARA ELABORAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO PARA SAÚDE

(Aplicável para classe risco III e IV, e as exceções da RDC 24/09, ou legislação vigente)

a. DOCUMENTOS NECESSÁRIOS (RDC 185/01)

- Comprovante de pagamento da taxa de vigilância sanitária correspondente. (RDC-23/03)
- Formulário para identificação do fabricante ou importador – Anexo III-A
- Dizeres de Rotulagem e de Instruções de Uso do produto – Anexo III-B
- Relatório Técnico do produto – Anexo III.C

b. PARA PRODUTOS IMPORTADOS:

- a) Autorização do fabricante e
- b) Certificado de livre venda ou documento equivalente

Anexo III.A – Formulário do Fabricante ou Importador de Produto Médico

1 - Identificação do Processo

- 1.1 - Registro do Produto
- 1.2 - Cadastramento do Produto
- 1.3 - Alteração
- 1.4 - Revalidação
- 1.5 - Cancelamento

Nº de Registro do Produto no M.S. (nos casos 1.3, 1.4 e 1.5)

2 – DADOS DO FABRICANTE OU IMPORTADOR

- 2.1 - Razão Social
- 2.2 - Nome Fantasia
- 2.3 – Endereço
- 2.4 – Cidade
- 2.5 - UF
- 2.6 - CEP
- 2.7 – DDD
- 2.8 – Telefone
- 2.9 – DDD
- 2.10 – Fax
- 2.11 - E-mail

2.12 – Autorização de Funcionamento

3 – DADOS DO PRODUTO

3.1 - Identificação Técnica do Produto

Nome Técnico

Código de Identificação

Código NCM (O código da nomenclatura comum de mercadorias (NCM), deve ser aquele aplicável ao produto, identificado na relação de produtos sujeitos a controle da Anvisa, descritos na Portaria SVS nº 772, de 02/10/98.)

- Conforme identificado no documento Codificação e Nomenclatura, disponibilizado pela Anvisa em http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/correl/produtos_correlatos.pdf

3.2 - Identificação Comercial do(s) Produto(s)

Nome Comercial do Produto

Modelo Comercial do Produto

- Nome e modelo comercial com o qual o produto médico será exposto à venda e entregue ao consumo. O fabricante ou importador deve informar neste campo o nome e modelo comercial com o qual o produto médico será exposto à venda e entregue ao consumo no País.

No caso da solicitação corresponder a uma família de produtos, o campo 3.2 deverá ser preenchido com o nome e modelo comercial de cada produto da família, podendo ter uma relação anexada ao Formulário, com a indicação no campo de "Relação em Anexo".

O nome e modelo comercial do produto devem ser os mesmos indicados em todos os documentos de registro que contenham esta informação.

3.3 - Classificação de Risco do Produto

Regra de Classificação

Classe de Risco

O fabricante ou importador deverá informar o número da regra de classificação e a correspondente classe de risco em que se enquadra o produto médico, utilizando a classificação que consta no Anexo II do Regulamento Técnico aprovado pela Resolução - RDC nº 185/01.

3.4 - Origem do Produto

Brasil

Externa

Fabricante

País de Fabricação do Produto

Distribuidor

País de Procedência do Produto

Quando o produto for fabricado no exterior, cada campo deste item deve ser preenchido conforme orientado a seguir:

a) Fabricante – indicar o nome da empresa que industrializa o produto, mesmo que esta produção seja terceirizada por empresa ou grupo empresarial no exterior, conforme o item 5(c) da Parte 3 do regulamento técnico ;

b) País de Fabricação do Produto – indicar o nome do país onde o produto é fabricado, mesmo que esta produção seja terceirizada;

c) Distribuidor – indicar alternativamente:

i) o nome do próprio fabricante, quando este for o exportador;

ii) o nome da empresa no exterior autorizada pelo fabricante como seu exportador, conforme o item 5(c) da Parte 3

do regulamento técnico; ou

iii) o nome da empresa ou grupo empresarial proprietário do produto, ao qual pertence o fabricante, conforme o item 5(c) da Parte 3 do regulamento técnico;

d) País de Procedência do Produto – indicar o nome do país de onde o produto é exportado para o Brasil.

Esta informação deve ser a mesma em todos os documentos de registro que contenham esta infor-

mação. Para produto fabricado no exterior, a empresa pode indicar mais de um país de fabricação ou de procedência, devendo esta informação ser compatível com as informações de rotulagem e instruções de uso

4 - DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL LEGAL E RESPONSÁVEL TÉCNICO (incluindo Cargo, Assinatura)

- Os nomes deverão ser os mesmos indicados na AFE e em todos os demais documentos previstos

Anexo III.B – Dizeres de Rotulagem

RÓTULO:

Informações em português

1. Razão social e endereço do fabricante e/ou importador

O rótulo do produto médico deve conter alternativamente:

- nome do fabricante do produto e detentor do registro;
- nome do importador e do fabricante no exterior;
- nome do distribuidor detentor do registro e do fabricante no Brasil que autorizou a representação de seu produto;
- nome do distribuidor detentor do registro e proprietário do produto, no caso de fabricação terceirizada; ou
- nome do importador e da empresa ou grupo empresarial no exterior proprietário do produto.

2. Informações que permitam o usuário a identificar o produto

- O nome técnico do produto, idêntico ao informado no Formulário III.A;
- O nome e modelo comercial do produto, idêntico ao informado no Formulário III.A;
- As partes e acessórios que acompanham o produto, incluindo os opcionais e materiais de consumo;
- Os materiais de apoio que acompanham o produto, tais como manuais, produtos para sua montagem e proteção, entre outros;
- Especificações e características técnicas do produto, tais como composição, dimensões, peso, volume, tensão e potência elétricas, limites de temperatura, pressão ou fluxo, radiação, quantidade de unidades ou outras informações características do produto, utilizando o Sistema Internacional de Unidades.

• Por limitação de espaço físico no rótulo, as informações indicadas nos itens 3, 4 e 5 acima, podem estar apenas contidas nas instruções de uso, devendo entretanto o rótulo indicar para “Ver Instruções de Uso”.

3. Código do lote ou número de série

- O número do lote ou de série do produto é necessário para sua rastreabilidade, sendo requisito sanitário essencial.
- No caso de produto médico de consumo com produção de grande volume, o rótulo de cada produto deve conter o número do lote que o originou, conforme definido no item 08 do Anexo I do Regulamento Técnico aprovado pela Resolução - RDC nº 185/01.

4. Data de fabricação e prazo de validade ou data antes da qual o produto pode ser usado com segurança;

O rótulo do produto médico deve conter alternativamente:

- data de fabricação e prazo de validade; ou
- data de vencimento, antes da qual o produto pode ser consumido com segurança.

No caso de produto médico estéril, a data de fabricação deve ser a mesma da esterilização do produto. Quando o produto médico possuir data de vencimento indeterminado, tal como equipamento médico, esta informação deve ser afixada no rótulo.

5. Indicação de que é de uso único (se for o caso);

- No caso de produto médico de uso único, conforme definido no item 13.4 do Anexo I do Regulamento Técnico aprovado pela Resolução - RDC nº 185/01, esta informação deverá estar contida no rótulo do produto de forma clara e destacada.

6. A palavra Estéril (quando aplicável);

- Quando o produto médico for ESTÉRIL, esta palavra deve ser ostentada no rótulo de forma legível e destacada, conforme previsto no item 8.7 dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução - RDC nº 56/01.

7. Condições de armazenamento, conservação e/ou manipulação

- As condições especiais de armazenamento, conservação e/ou manipulação do produto, necessárias para garantir a segurança do produto, de seus usuários, operadores e terceiros, devem estar descritas no rótulo.

- Por limitação de espaço físico no rótulo, estas informações podem estar apenas contidas nas instruções de uso, devendo, entretanto o rótulo indicar para “Ver Instruções de Uso”.

8. Instruções para uso do produto

- As instruções para uso correto e seguro do produto médico devem estar descritas no rótulo.

- Por limitação de espaço físico no rótulo, estas informações podem estar apenas contidas nas instruções de uso, devendo, entretanto, o rótulo indicar para “Ver Instruções de Uso”.

9. Advertências e/ou precauções a serem adotadas;

- As advertências e/ou precauções a serem adotadas para o uso seguro do produto devem estar descritas no rótulo.

- Por limitação de espaço físico no rótulo, estas informações podem estar apenas contidas nas instruções de uso, devendo, entretanto o rótulo indicar para “Ver Instruções de Uso”.

10. Método de esterilização (quando aplicável)

- Quando o produto médico for estéril, o rótulo deverá informar o método de esterilização utilizado pelo fabricante.

11. Nome do responsável técnico

- O nome do responsável técnico informado no rótulo, assim como o número de inscrição e sigla da respectiva autarquia profissional, deve ser aquele da data de fabricação do produto médico.

- Por ocasião da solicitação de registro ou cadastramento do produto, o nome do responsável técnico contido no rótulo apresentado deverá coincidir com o informado no Formulário III.A.

12. Campo para número de registro na ANVISA

- O número de registro do produto médico deverá estar precedido do texto “Registro ANVISA nº.....”.

OBS.: Quando a solicitação de registro ou cadastramento corresponder a uma família de produtos médicos, a empresa deve apresentar as informações a seguir descritas para todos os modelos da família, na forma de rótulo individual ou coletivo.

No caso de rótulo coletivo, este deve conter as informações correspondentes a todos os modelos, destacando as particularidades.

Anexo III.B – INSTRUÇÕES DE USO:

As informações citadas no Rótulo, exceto validade e lote.

Todas as informações contidas no rótulo, exceto o número de lote ou prazo de validade, indicados nos itens 2.4 e 2.5 do rótulo, devem estar transcritas nas instruções de uso que acompanham o produto. Algumas informações de rótulo contidas nestas instruções devem ser mais detalhadas para melhor entendimento de seu usuário, particularmente:

1. As informações necessárias para que o usuário possa identificar o produto e seu conteúdo, previsto no item 2.2 do rótulo, as quais devem conter:

a) o nome técnico do produto, informado no rótulo;

b) o nome e modelo comercial do produto, informado no rótulo;

c) informações gráficas, tais como desenhos, figuras e fotos, que possibilitem visualizar o produto na forma em que será entregue ao consumo;

d) descrição do princípio físico e fundamentos da tecnologia do produto, aplicados para seu funcionamento e sua ação;

e) relação das partes e acessórios destinados a integrar o produto, assim como de todos opcionais e materiais de consumo por ele utilizados, incluindo informações gráficas, tais como desenhos, figuras e fotos, de cada uma destas partes, acessórios, opcionais e materiais de consumo;

f) relação dos materiais de apoio que acompanham o produto, tais como manuais, produtos para sua montagem e proteção, entre outros.

g) especificações e características técnicas do produto, tais como composição, dimensões, peso, volume, tensão e potência elétricas, limites de temperatura, pressão ou fluxo, radiação, quantidade de unidades ou outras informações características do produto, utilizando o Sistema Internacional de Unidades.

2. As condições especiais de armazenamento, conservação e/ou manipulação do produto, previstas no item 2.7 do rótulo.

3. As instruções para uso do produto, previstas no item 2.8 do rótulo, incluindo:

a) a identificação e função de cada controle, indicador, parte ou acessório do produto,

b) os procedimentos técnicos necessários para o usuário ou operador conectar, manusear e utilizar as partes e acessórios com o produto, incluindo informações gráficas, tais como figuras, desenhos e fotos, quando necessário melhor entendimento da descrição dos procedimentos; ou

c) a descrição dos procedimentos para seu uso e operação, conforme previsto no item 12.9 dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01 ou indicação de que o produto somente pode ser usado ou operado por profissional com habilitação definida ou que possua treinamento específico providenciado pela empresa.

Alguns produtos médicos, pelas características de sua tecnologia ou finalidade a que se destinam, devem estar providos de indicadores ou alarmes para garantir a segurança de seus usuários.

Estas informações devem estar contidas nas instruções para uso do produto, especificamente para os:

c.1) produtos médicos que emitem radiações potencialmente perigosas, os quais devem possuir indicadores visuais e/ou sonoros que sinalizem a emissão da radiação, conforme previsto no item 11.2.2 dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01;

c.2) produtos médicos que emitem radiações ionizantes, os quais devem possuir meios de controle das radiações emitidas e doses administradas, conforme previsto nos itens 11.5.1 e 11.5.3 dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01;

c.3) produtos médicos que possuam fonte de energia interna da qual dependa a segurança dos pacientes, os quais devem estar providos de indicador do estado da fonte de energia, conforme previsto no item 12.2 dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01;

c.4) produtos médicos conectados a fonte de energia externa da qual dependa a segurança dos pacientes, os quais devem estar providos de alarmes que indiquem a falha da fonte de energia, conforme previsto no item 12.3 dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01;

c.5) produtos médicos para monitorar parâmetros fisiológicos vitais, os quais devem estar providos de alarmes que indiquem as situações de risco à saúde dos pacientes, conforme previsto nos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01;

c.6) produtos médicos destinados a administrar energia ou substâncias, os quais devem estar providos de meios que impeçam e/ou indiquem qualquer incorreção no débito de energia ou substância, conforme previsto nos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01.

4. As advertências e/ou precauções a serem adotadas com o uso do produto, previsto no item 2.9 do rótulo, incluindo a advertência para os produtos que somente podem ser utilizados sob prescrição médica ou sua supervisão.

As advertências e/ou precauções a serem adotadas devem incluir os riscos com o transporte e armazenamento do produto.

5. Os requisitos essenciais de Segurança e Eficácia, bem como quaisquer eventuais efeitos secundários indesejáveis.

As instruções de uso devem conter informações sobre o desempenho do produto atribuído pelo fabricante, utilizando-se como referência os Requisitos Essenciais de Segurança e Eficácia aplicáveis

aos produtos, descritos na Resolução – RDC nº 56 de 06/04/2001, o que inclui:

- a) a indicação, finalidade ou uso a que se destina o produto; e
- b) os efeitos secundários ou colaterais indesejáveis e contraindicações, quando aplicável.

Os medicamentos incorporados ao produto médico como parte integrante deste, conforme o item 7.3 da regulamentação da Anvisa que dispõe sobre os Requisitos Essenciais de Segurança e Eficácia de Produtos de Saúde;

As instruções de uso de produto médico que tenha incorporado fármaco como parte integrante do produto devem conter todas as informações referentes ao fármaco, previstas na legislação que rege estas substâncias.

Os limites de precisão dos produtos médicos de medição devem ser informados nas instruções de uso, conforme previsto no item 10.1 dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01, incluindo informações quanto a perda desta precisão.

6. Informações que comprovem que, se bem instalado, irá funcionar corretamente e com segurança. As instruções de uso devem conter informações suficientemente detalhadas das características de todas as partes, acessórios e materiais destinados a serem utilizados com o produto, mesmo os opcionais não fabricados para uso exclusivo com o produto.

Ainda, o manual deve alertar ao usuário que o uso de qualquer parte, acessório ou material não especificado é de inteira responsabilidade do usuário.

As instruções de uso devem conter informações sobre a instalação, manutenção corretiva e preventiva do produto, conforme aplicável, detalhadas na forma descrita a seguir:

1. Instalação

Quando o produto puder ser instalado pelo próprio usuário, as informações devem conter:

- a) descrição dos procedimentos técnicos necessários para realizar a instalação do produto, incluindo informações gráficas, tais como figuras, desenhos e fotos, quando necessário melhor entendimento da descrição;
- b) orientações suficientes e adequadas que possibilitem ao usuário comprovar se o produto encontra-se bem instalado e pode funcionar corretamente e em completa segurança, incluindo supostos defeitos, suas causas e ações corretivas a serem adotadas em cada caso.

No caso em que para instalação do produto houver necessidade de assistência técnica especializada, as informações devem conter:

- a) a indicação de que a instalação será realizada exclusivamente por assistência técnica especializada e os dados para acessar esta assistência;
- b) as especificações de infraestrutura física, instalações elétricas e hidráulicas entre outras condições que o usuário deve ter para instalação do produto.

2. Manutenção Corretiva

O Manual deve conter os dados necessários para acessar a assistência técnica habilitada a realizar a manutenção corretiva do produto médico.

Ainda, neste item devem estar descritas as condições e prazos do Termo de Garantia da assistência técnica do produto e, quando aplicável, de suas partes, acessórios e opcionais.

3. Manutenção Preventiva e Conservação

O Manual deve conter a descrição de todas as ações de manutenção preventiva, calibração e de conservação do produto a serem executadas pelo usuário, o que inclui:

- a) a natureza e frequência desta manutenção, calibração e conservação;
- b) os procedimentos técnicos necessários para efetuar esta manutenção, calibração e conservação incluindo informações gráficas, tais como figuras, desenhos e fotos, quando necessário melhor entendimento descrição dos procedimentos;

Quando houver necessidade da utilização de assistência técnica especializada para a realização de procedimentos de manutenção preventiva e calibração, adicionais às ações executadas pelo usuário, as instruções de uso devem explicitar esta necessidade e informar a natureza e frequência desta manutenção.

7. Informações que evitem riscos decorrentes do uso

No caso de produto médico implantável, as instruções de uso devem conter informações sobre as situações e condições nas quais este produto pode ser implantado, assim como sobre os cuidados a serem observados pelos usuários destes produtos, para evitar riscos, quando sujeitos a determinadas situações ou condições.

- Instruções para casos de dano de embalagem de produto estéril

No caso de produto médico entregue para consumo na condição de estéril, as instruções de uso devem informar, em caso de dano da embalagem protetora da esterilidade:

- a) as condições para descarte, quando o produto for de uso único; ou
- b) os métodos adequados de reesterilização, quando o produto puder ser reutilizável, conforme descrito no item 3.8 a seguir.

No caso de produto estéril de uso único, as instruções de uso devem alertar que sua reesterilização para uso não garantem o desempenho atribuído ao produto na forma do item 3.2 destas Instruções acima, sendo de inteira responsabilidade do usuário.

8. Informações sobre os procedimentos de reutilização (quando aplicável)

Caso o produto médico seja reutilizável, informações sobre os procedimentos apropriados para reutilização, incluindo a limpeza, desinfecção, acondicionamento e, conforme o caso, o método de esterilização, se o produto tiver de ser reesterilizado, bem como quaisquer restrições quanto ao número possível de reutilizações.

Caso o produto médico deva ser esterilizado antes de seu uso, as instruções relativas à limpeza e esterilização devem estar formuladas de forma que, se forem corretamente executadas, o produto satisfaça os requisitos previstos nos Requisitos Gerais da regulamentação da Anvisa que dispõe sobre os Requisitos Essenciais de Segurança e Eficácia de Produtos Médicos;

No caso de produto entregue ao consumo na condição de não estéril, mas que deva ser esterilizado antes de seu uso ou produto entregue ao consumo na condição de estéril e que possa ser reesterilizado, as instruções de uso devem conter:

- a) os procedimentos de limpeza, desinfecção e acondicionamento do produto antes de sua esterilização;
- b) os métodos de esterilização que podem ser utilizados;
- c) as restrições quanto ao número de reesterilizações e uso possível, quando aplicável.

Estas instruções devem ser suficientemente detalhadas para assegurar que, quando corretamente executadas, o produto possui o desempenho atribuído pelo fabricante no item 3.2 destas Instruções acima.

9. Precauções adotáveis em caso de alteração do funcionamento do produto

- a. Informações relativas aos riscos de interferência recíproca decorrentes da presença do produto médico em investigações ou tratamentos específicos;
- b. Caso o desempenho de um produto médico puder ser alterado quando utilizado em um procedimento clínico específico e/ou este produto puder interferir neste procedimento, com consequências indesejáveis, estas situações devem ser alertadas nas instruções de uso, conforme previsto no item 9.2(c) dos Requisitos Essenciais de Segurança de que trata a Resolução – RDC nº 56/01.
- c. Quando a alteração do funcionamento de produto médico puder ocasionar dano à saúde e esta puder ser percebida pelo usuário, operador ou terceiros, as instruções de uso devem conter informações claras de como atuar neste caso, principalmente quando o uso do produto não puder estar sob supervisão de profissional habilitado.

10. Tratamento ou Procedimento adicional

Informação sobre tratamento ou procedimento adicional que deva ser realizado antes de se utilizar o produto médico (por exemplo, esterilização ou montagem final, entre outros).

Todos os procedimentos a serem adotados antes de utilizar um produto médico devem estar descritos neste item, o que inclui procedimentos clínicos de preparação do usuário e/ou procedimentos

técnicos e/ou operacionais para preparar o produto para uso.

11. Descarte do produto

As precauções a adotar caso o produto médico apresente um risco imprevisível específico associado à sua eliminação;

Quando a eliminação ou descarte de um produto médico puder proporcionar riscos a terceiros ou ao meio ambiente, as instruções de uso devem prever as precauções a serem adotadas para evitar estas situações.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

1.1. Todos os produtos médicos devem incluir em suas embalagens as instruções de uso. Excepcionalmente, estas instruções podem não estar incluídas nas embalagens dos produtos enquadrados nas Classes I e II, desde que a segurança de uso destes produtos possa ser garantida sem tais instruções. A empresa que solicitar o registro ou cadastramento de produto médico enquadrado na classe I ou II, e que não pretenda incluir as instruções de uso na embalagem de seu produto, deve apresentar o modelo de rótulo do produto, contendo todas as informações que garantam seu uso seguro, e declarar no Relatório Técnico que a apresentação do produto não inclui as instruções de uso.

No caso dos produtos médicos enquadrados nas classes III e IV, suas embalagens devem incluir as instruções de uso.

1.2. As informações necessárias para o uso correto e seguro do produto médico devem figurar, sempre que possível e adequado, no próprio produto e/ou no rótulo de sua embalagem individual, ou, na inviabilidade disto, no rótulo de sua embalagem comercial. Se não for possível embalar individualmente cada unidade, estas informações devem constar nas instruções de uso que acompanham um ou mais produtos médicos.

Este item contém orientações quanto aos locais em que devem ser afixadas as informações impressas do produto, necessárias para seu uso correto e seguro.

Estas informações devem ser fixadas por ordem de prioridade, sempre que possível e adequado:

- a) no próprio produto; e/ou
- b) no rótulo de sua embalagem individual; e/ou
- c) no rótulo de sua embalagem comercial; e/ou
- d) nas instruções de uso, no caso em que for inviável apresentar o produto em sua embalagem individual. Dependendo do produto, seguindo critérios que garantam seu uso correto e seguro, a empresa deve apresentar, por ocasião da solicitação de registro ou cadastramento do produto, indicando os locais acima descritos em que serão afixadas.

Alguns produtos, devido a características particulares, podem não conter informações em algum dos locais acima descritos, tais como:

- Produtos médicos enquadrados na classe I ou II, os quais podem não vir acompanhados das instruções de uso, conforme anteriormente descrito; ou

1.3. Quando apropriado, as informações podem ser apresentadas sob a forma de símbolos e/ou cores. Os símbolos e cores de identificação utilizada devem estar em conformidade com os regulamentos ou normas técnicas. Caso não existam regulamentos ou normas, os símbolos e cores devem estar descritos na documentação que acompanha o produto médico.

Quando alguma informação for apresentada sob a forma de símbolos e/ou cores, a empresa solicitante do registro deverá:

- adotar o regulamento técnico ou norma técnica que especifica os símbolos e/ou cores utilizados no produto médico; ou
- descrever nas informações impressas que acompanha o produto, o significado dos símbolos e/ou cores utilizados no produto.

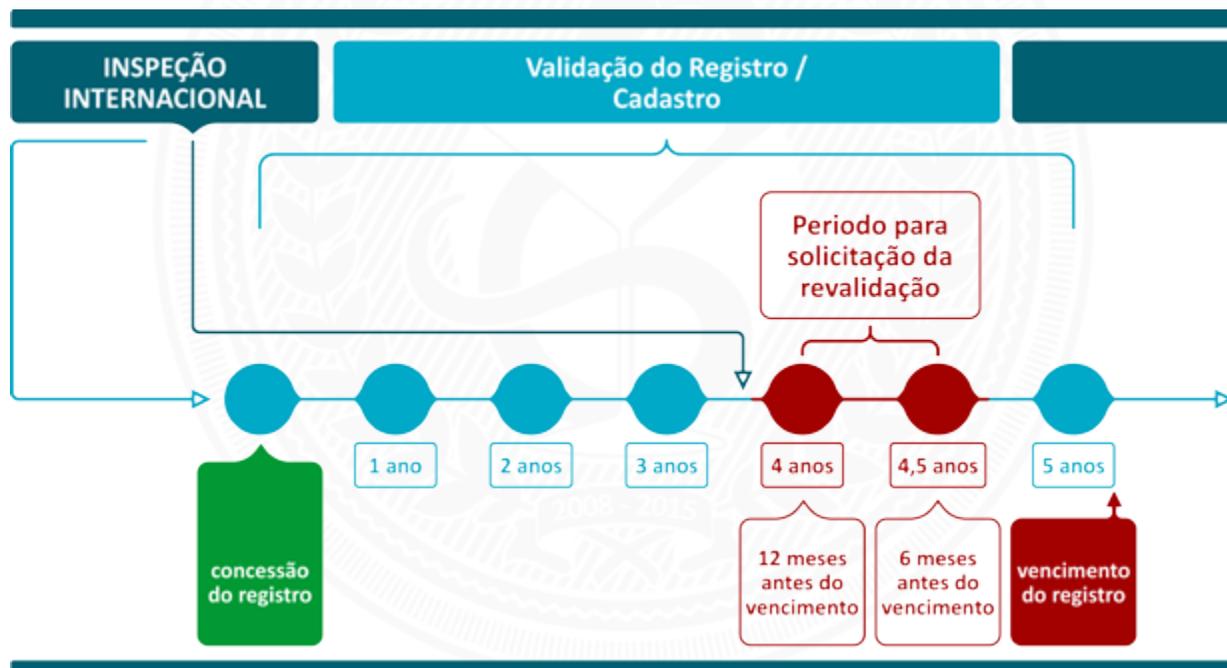
As funções dos controles, comandos e indicadores de operação de produto médico podem estar escritas em língua estrangeira no produto, desde que seu significado esteja escrito no idioma português nos impressos que acompanham o produto.

Anexo III.C – Relatório Técnico

- Item 1.1 - Descrição do produto médico (funcionamento, composição, acessórios)
- Item 1.2 – Indicação de uso
- Item 1.3 - Precauções e advertências, armazenamento e transporte
- Item 1.4 - Formas de apresentação do produto
- Item 1.5 - Diagrama de fluxo de produção
- Item 1.6 – Descrição da eficácia e segurança (RDC 56/2001)

- REQUISITOS ESSENCIAIS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

- Requisitos Gerais
- Requisitos de Projeto e Fabricação
- Propriedades Químicas, Físicas e Biológicas
- Infecção e Contaminação Microbiana
- Propriedade de Fabricação e Meio Ambiente
- Produtos de Saúde com Função de Medição
- Proteção Contra Radiações
- Produtos de Saúde com Fonte de Energia



III. GERENCIAMENTO DE RISCO BASEADO NA NBR ISO 14971/04

Os dispositivos médicos são concebidos e fabricados para desempenharem determinadas funções pre-definidas, devendo ser utilizados de acordo com as instruções expressas pelo fabricante, em completa segurança, sem comprometerem a saúde dos utilizadores e/ou de terceiros.

O bom desempenho do dispositivo e a sua utilização em completa segurança passam pelo conhecimento dos seus riscos em todas as fases do seu ciclo de vida, tendo como objetivo-chave a redução ou eliminação desses mesmos riscos.

A identificação dos perigos e dos potenciais riscos, a sua análise e avaliação são tarefas primordiais da investigação. A constante tentativa de reduzir ou eliminar riscos residuais através da monitorização e controle das fases de vida do dispositivo constituem a gestão de riscos.

A gestão de riscos requer um procedimento sistemático que contemple não só os resultados da análise de riscos, como também a revisão da experiência adquirida com o dispositivo na fase de pós-colocação no mercado.

1. Definições:

→ **Análise do risco:** Utilização sistemática de informação disponível para identificar perigos e estimar níveis de danos

→ **Dano:** Lesão física ou prejuízo a saúde da pessoa, ou prejuízo a propriedade ou ao meio ambiente.

→ **Evento adverso:** Dano à saúde ocasionado a um usuário ou a um paciente que ocorre durante o uso rotineiro de um produto, tendo a sua utilização sido realizada nas condições e parâmetros prescritos pelo fabricante no processo de registro deste produto na Anvisa/MS.

• **Evento adverso grave:** Evento adverso que se enquadra em pelo menos uma das seguintes situações:

(a) Leva ao óbito;

(b) Causa deficiência ou dano permanente em uma estrutura do organismo;

(c) Requer intervenção médica ou cirúrgica, a fim de prevenir o comprometimento permanente de uma função ou estrutura do organismo;

(d) Exige hospitalização do paciente ou prolongamento da hospitalização;

(e) Leva a perturbação ou risco fetal, morte fetal ou uma anormalidade congênita / defeito de nascimento.

• **Instruções de uso:** manuais, prospectos e outros documentos que acompanham o produto para a saúde, contendo informações técnicas sobre o produto.

→ **Gerenciamento de risco:** políticas, procedimentos e práticas de gerenciamento das tarefas de análise, avaliação e controle de risco.

→ **Gravidade:** medida de possíveis consequências de um perigo.

→ **Perigo:** fonte potencial de dano.

→ **Produto para a saúde:** Produto que se enquadra em pelo menos uma das três categorias descritas a seguir:

(a) **Produtos médicos** - Produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo entretanto ser auxiliado em suas funções por tais meios.

(b) **Produtos para diagnóstico de uso in vitro** - Reagentes, padrões, calibradores, controles, materiais, artigos e instrumentos, junto com as instruções para seu uso, que contribuem para realizar uma determinação qualitativa, quantitativa ou semiquantitativa de uma amostra proveniente do corpo humano e que não estejam destinados a cumprir alguma função anatômica, física ou terapêutica, que não sejam ingeridos, injetados ou inoculados em seres humanos e que são utilizados unicamente para prover informação sobre amostras obtidas do organismo humano.

→ **Queixa técnica:** Alteração ou irregularidade de um produto ou empresa, relacionada a aspectos técnicos ou legais, que pode ou não causar danos à saúde individual ou coletiva.

→ **Rastreabilidade:** Habilidade de descrever a história, aplicação, processos e localização de um produto, a uma determinada organização, por meios de registros e identificação.

→ **Risco:** Combinação de probabilidade de ocorrência de um dano e a gravidade de tal dano.

→ **Risco residual:** Risco remanescente após as medidas de proteção ter sido adotado.

→ **Séria ameaça à saúde pública:** Qualquer tipo de ocorrência que resulta em risco iminente de morte, lesão grave ou doença séria que requer rápida medida corretiva.

→ **Situação perigosa:** Circunstâncias.

→ **SNVS:** Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, constituído pelo Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, do Distrito Federal e Municipais (Visas), Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens), Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

→ **Tecnovigilância:** sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde na fase de pós-comercialização, com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população.

2. Gestão de riscos: Elaboração passo a passo



a) Identificação dos perigos e análise do risco

Identificação do uso pretendido: Consiste na busca e identificação das duas principais informações para quantificar: qual o desempenho esperado e qual o ambiente onde deverá ser instalado.

Identificação dos perigos: Consiste em elencar os perigos passíveis de ocorrência.

O perigo é definido como uma potencial ou real condição que pode causar degradação, lesão, doença, dano ou morte. Os potenciais perigos são facilmente identificados nas respostas a questões colocadas relativas às características do dispositivo, aos materiais/componentes/matérias-primas utilizados na sua concepção, às indicações de utilização previstas, ao processo de produção, etc. O anexo D da norma EN ISO 14971 contém uma lista que facilita e estimula a identificação de potenciais perigos.

Os perigos devem ser identificados tanto em condições normais como em condições de falha. Um risco só pode ser avaliado e gerido se for identificado pelo menos um perigo. As técnicas de análise de riscos vêm descritas no anexo F da norma EN ISO 14971, nomeadamente FMEA¹, FTA² e HAZOP³.

Análise do risco: Resgatando o conceito de risco e baseando-se na identificação do perigo, é necessário avaliar o grau de exposição. A partir dos modos de falhas apontadas na análise anterior, deve-se fazer a relação expandida do perigo decorrente, estimando o risco.

b) Avaliação do risco - Aceitabilidade

A segunda etapa na determinação do risco busca avaliar a sua aceitabilidade. A aceitação ou não de um risco remete ao uso pretendido e à expectativa da equipe médica manifestada ao fabricante.

A avaliação do risco compreende a determinação qualitativa e quantitativa do nível do risco associado ao(s) perigo(s) identificado(s). Os critérios de avaliação devem estar definidos no plano de gestão de riscos. A avaliação deve ser feita tendo em conta a probabilidade e a severidade de qualquer incidente resultante da exposição aos potenciais perigos.

c) Identificação, análise e aprovação das medidas de controle do risco

O fabricante deve identificar as medidas de controle necessárias para reduzir o risco para um nível aceitável, tendo por base para essa identificação a segurança relativa à concepção do dispositivo, as medidas para a proteção do próprio dispositivo ou do seu processo de produção e as informações de segurança.

Todos os riscos podem ser caracterizados pela probabilidade da sua ocorrência, pela sua severidade ou pelos efeitos da sua exposição, direta ou indireta, no ser humano. As medidas de controle devem pelo

¹FMEA - Procedures for Failure Mode and Effects Analysis

²FTA - Fault Tree Analysis

³HAZOP - Guide for Hazard and Operability Studies

menos de eliminar ou reduzir uma destas características de risco.

A análise deve ter em conta o custo/benefício dessas medidas. No entanto, podem prever-se medidas alternativas.

A aprovação dessas medidas deve ser efetuada por um responsável qualificado e nomeado, que justificará a escolha de uma ou mais medidas associadas, perante o resultado da análise realizada.

d) Implementação das medidas de controle do risco e avaliação dos riscos residuais

O responsável pela gestão do risco deve registrar, em documento que integrará a documentação técnica, a data de implementação dessas medidas, bem como os recursos humanos e materiais requeridos. A verificação da implementação deve ficar também registrada.

Os riscos residuais identificados após implementação das medidas de controle devem ser avaliados como fossem um risco. Nessa avaliação, o fabricante deverá justificar, por meio de documentação adequada, a aceitação do risco residual, quando não são estabelecidas medidas para a sua eliminação. A avaliação desse risco deve ser feita através da análise risco/benefício.

e) Monitorização e revisão das medidas de controle do risco

Depois de implementadas as medidas de controle, o procedimento deve ser periodicamente monitorizado. Esta dinâmica permite verificar a eficácia e adequação das medidas e ponderar os riscos envolvidos. Quando na monitorização se identificam novos perigos e/ou riscos residuais, isso constitui um risco inaceitável; as medidas de controle devem ser revistas e novamente avaliadas.

3. Gestão dos riscos na avaliação da conformidade

O resultado da análise de riscos deve estar incluído na documentação técnica elaborada pelo fabricante. Tanto na concepção como na produção do dispositivo médico, o fabricante deve demonstrar que o item satisfaz as exigências regulamentares. Uma dessas exigências regulamentares é a minimização dos riscos. O fabricante deve incluir na documentação técnica, a enviar ao Órgão Sanitário, o procedimento da gestão de riscos efetuada ao dispositivo, de acordo com o estabelecido na norma EN ISO 14971:2004. O procedimento, elaborado por um técnico qualificado, deve identificar os perigos associados ao risco, quantificar e qualificar o risco, definir critérios de avaliação dos riscos e indicar medidas de controle e de monitorização.

A investigação pré-mercado não é suficiente para garantir a monitorização e controle dos riscos. Os dados obtidos, após a colocação no mercado e utilização do dispositivo, advindos do tratamento das reclamações, do sistema de vigilância implementado, de outra fonte de informação pós-mercado, são considerados ferramentas fundamentais para a eficácia da gestão de riscos.

A gestão de riscos deve fazer parte do plano de atividades de qualquer empresa que fabrique dispositivos médicos e deve ser executada por rotina.

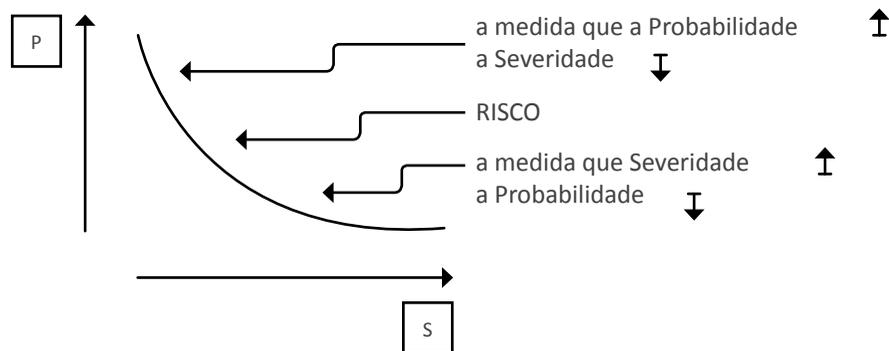
O plano de gestão, a análise e avaliação dos riscos, as medidas de controle implementadas e os resultados obtidos devem fazer parte da documentação técnica.

O fabricante através deste processo dinâmico, da gestão de riscos, demonstra que conhece os riscos associados ao seu dispositivo, que através de estabelecimento de medidas conseguiu reduzir ou mesmo eliminar alguns riscos, e que o balanço risco/benefício é favorável, ou seja, que os benefícios do dispositivo ultrapassam os riscos.

4. Componentes da gestão de risco:

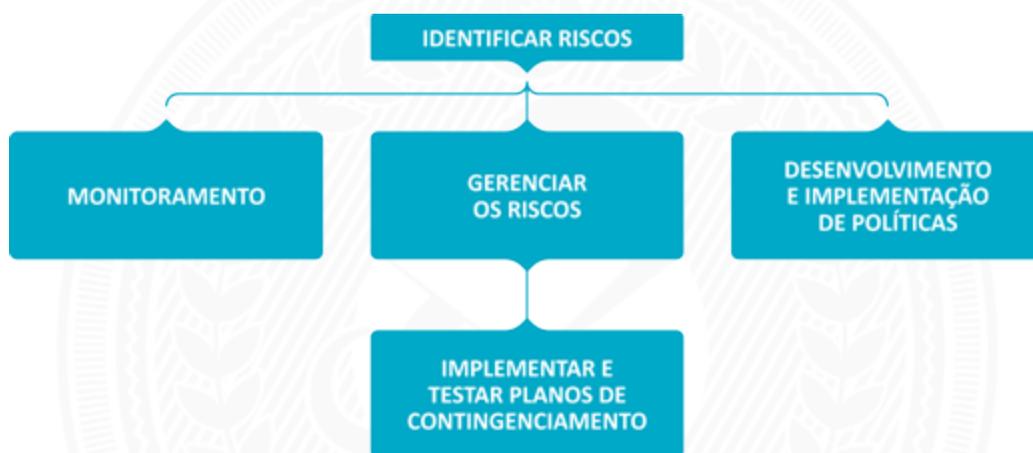
- Ambiente interno
- Determinação dos objetivos
- Identificação dos eventos
- Auditoria de risco
- Gestão de risco
- Atividade de controle
- Informação e comunicação
- Monitoração dos riscos

Cálculo do risco:
 $R = P \times S$, onde
 R – Risco
 P – Probabilidade
 S – Severidade



O procedimento é baseado na NBR ISO 14971, sendo necessário:

- IDENTIFICAR: perigos associados aos produtos.
- ESTIMAR E AVALIAR: riscos associados aos perigos.
- CONTROLAR: riscos.
- MONITORAR: eficácia do controle.



IV. TECNOVIGILÂNCIA

A vigilância pós-comercialização é entendida como a vigilância de eventos adversos (EA) e de queixas técnicas (QT) de produtos sob vigilância sanitária, sendo evento adverso entendido como um efeito não desejado, em humanos, decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária e queixa técnica como uma queixa de suspeita de alteração / irregularidade de um produto relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva (Anvisa, 2006).

A vigilância pós-comercialização de produtos para a saúde e conhecida no Brasil como Tecnovigilância. Entende-se por Tecnovigilância o sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde na fase de pós-comercialização com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população.

O conceito produto para a saúde, objeto da Tecnovigilância, abrange: equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção, e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios (RDC nº 185/2001), bem como produto para diagnóstico de uso in vitro.

A Unidade de Tecnovigilância da Anvisa (UTVIG) tem como objetivo principal monitorar e, quando apropriado, verificar a segurança e o desempenho de produtos para a saúde no período de pós-comercialização, com vistas a identificar eventos e desvios da qualidade que produzem ou potencialmente podem produzir resultados inesperados ou indesejáveis, que afetam a segurança do paciente. Outro objetivo importante é a coordenação nacional dessas atividades.

1. Eventos adversos não graves e queixas técnicas notificáveis.

a) Notificação de eventos adversos não graves com potencial de causar danos ao usuário, pacientes ou outras pessoas.

Nem sempre os eventos adversos resultam em morte ou lesão grave. Tais resultados podem não ocorrer devido às circunstâncias ou à intervenção a tempo do pessoal de saúde, mas uma nova ocorrência do mesmo tipo pode resultar em evento adverso grave, associado ou não a óbito. Em casos como este o evento adverso, apesar de classificado como não grave, deverá ser notificado.

Informações relevantes que possam influenciar na compreensão ou avaliação do evento adverso devem ser incluídas na notificação. Antes de notificar a ocorrência de um evento adverso é importante que o notificador procure confirmar, por meio de uma avaliação preliminar, que a causa do evento adverso seja devida a problemas intrínsecos ao produto, descartando assim outras possíveis causas cuja notificação não é obrigatória (erro de uso, produto fora de validade, desfecho do evento não relacionado ao produto)

b) Notificação de queixas técnicas com potencial de causar danos ao usuário, pacientes ou outras pessoas
Por definição, queixas técnicas são alterações ou irregularidades de um produto relacionadas a aspectos técnicos ou legais, que podem ou não causar danos à saúde individual ou coletiva. Caso uma queixa técnica sinalize um potencial de causar algum dano a alguma pessoa, e caso este dano possa se apresentar na forma de um evento adverso grave, a queixa técnica deverá ser notificada.

Exemplos de queixas técnicas notificáveis

1. Após a comercialização de um implante ortopédico, foram verificados erros no processo de fabricação, o que levou a uma não conformidade das propriedades materiais com as normas, resultando em risco à saúde pública.

2. O fabricante não fornece informações suficientes nas instruções de uso quanto às advertências nos métodos de limpeza de instrumentos cirúrgicos reutilizáveis.



V. MONITORAÇÃO E REGULAÇÃO DE MERCADO

1. Guia para Elaboração do Relatório de Informações Econômicas de Produtos para a Saúde

A empresa deverá protocolizar o Relatório de Informações Econômicas dos produtos para a saúde referidos na RE nº 3385 de 13 de outubro de 2006 no ato do protocolo de petição de registro ou da revalidação de registro destes.

Conforme orientação do artigo 1º, parágrafo 2º da RDC nº185/01, as informações deverão ser prestadas em duas versões: impressa e eletrônica.

Ambas as versões serão apresentadas a partir do preenchimento de planilhas disponibilizadas nesse Guia para Elaboração do Relatório de Informações Econômicas.

A versão impressa consistirá em um documento que será protocolizado em separado e encaminhado ao Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação (NUREM) na forma de carta. A folha de rosto da carta a ser protocolizada se encontra no endereço eletrônico <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/protocolo/index.htm>.

A versão eletrônica deve ser enviada por e-mail ao Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação (NUREM), para produto.saude@anvisa.gov.br. Deverá conter documento idêntico ao apresentado na versão impressa.

As planilhas disponibilizadas para o preenchimento das informações econômicas estão agrupadas em arquivos separados para cada grupo de produtos, conforme RE nº 3385 de 13 de outubro de 2006, quais sejam:

Produtos de uso em Ortopedia (Excel)
A planilha foi atualizada em 1º/9/08

Produtos de uso em Procedimentos Cardiovasculares (Excel)
A planilha foi atualizada em 1º/9/08

Produtos de uso em Análises Clínicas (Excel)
A planilha foi atualizada em 1º/9/08.

Produtos de uso em Terapia Renal Substitutiva (Excel)
A planilha foi atualizada em 1º/9/08.

Produtos de uso em Oftalmologia (Excel)
A planilha foi atualizada em 1º/9/08.

Produtos de uso em Otorrinolaringologia (Excel)
A planilha foi atualizada em 1º/9/08.

Produtos de uso em Hemoterapia (Excel)
A planilha foi atualizada em 1º/9/08.

Em cada arquivo haverá uma relação dos produtos pertencentes a cada grupo. A empresa deverá preencher as informações relativas ao produto que pretende registrar ou revalidar registro.

2. Instruções de Preenchimento

Sugere-se que o preenchimento dessas planilhas, que estão disponibilizadas nesse guia e constituem o Relatório de Informações Econômicas, seja feito por funcionários que tenham conhecimento técnico

e econômico do produto em questão, já que serão pedidas informações econômicas e especificações técnicas do mesmo.

Para cada produto de que a empresa solicitar registro ou revalidação de registro, deverá ser preenchido um arquivo. Se o produto for registrado por família, deverá ser preenchido um arquivo para cada componente.

Em cada arquivo correspondente a um grupo de produtos serão disponibilizadas três planilhas. As planilhas deverão ser preenchidas da seguinte forma:

1º passo: A planilha CLASSIFICAÇÃO será a primeira a ser lida. Nela haverá a relação de todos os produtos pertencentes a cada grupo (por exemplo: área de ortopedia ou área de oftalmologia). A empresa irá identificar especificamente o seu produto, que possuirá um número próprio, indicado na mesma planilha.

2º passo: A próxima planilha a ser lida e preenchida será a planilha INFORMAÇÕES ECONÔMICAS. Nela, o produto será identificado por meio do preenchimento do campo TIPO DE PRODUTO EM USO com o número referente ao produto, que foi indicado na planilha CLASSIFICAÇÃO. As informações solicitadas na planilha INFORMAÇÕES ECONÔMICAS deverão ser preenchidas, seguindo a ordem em que estão dispostas (da esquerda para a direita), e o campo de resposta deve ser preenchido da seguinte forma:

- Quando houver uma barra de rolagem, escolher uma das opções disponibilizadas;
- Quando não houver uma barra de rolagem, escrever o que se pede.

3º passo: A última planilha a ser lida e preenchida será a de ESPECIFICAÇÃO TÉCNICA. Nela haverá tabelas de especificações técnicas de todos os produtos pertencentes ao grupo escolhido pela empresa. Dessa forma, a empresa preencherá apenas a tabela referente ao seu produto (por exemplo, na planilha de especificação técnica de produtos ortopédicos haverá tabelas de todos os produtos de uso ortopédico constantes na RE nº 3385 de 13 de outubro de 2006, logo, a empresa preencherá apenas a tabela do seu produto em questão, prótese de quadril, se for o caso). As informações técnicas do produto deverão ser prestadas por meio do preenchimento das informações pedidas nessa planilha, seguindo a ordem em que estão dispostas (da esquerda para direita) e o campo de resposta deve ser preenchido da seguinte forma:

- Quando houver uma barra de rolagem, escolher uma das opções disponibilizadas;
- Quando não houver uma barra de rolagem, escrever o que se pede.

Em caso de dúvidas no preenchimento e envio dessas informações, deverá ser enviado e-mail para produto.saude@anvisa.gov.br, inserindo-se no campo assunto a palavra: DÚVIDAS.

3. Ferramenta de consulta de preços de produtos para saúde (Atualizada em outubro de 2013)

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/regulacaodemercado!/ut/p/c5/rY_Llq-JAEES_xQ9oK6F4LpFnAVWFAopuOEDP0EgjPhCur2_PmdUspmftEcuMzJuBDujlUzE2dTTE0_an4RBk6KL-npGp6khgDcYwCEqzTwlWsgUtAOZSDI8fF5JnM7b44wAWuHMJ7TiVpORBOOb5YpDvaDJ-kQ0tIFGhpTAp-MgUF3YOMvbWDIMeGsXL9ZeyeEfMuC_nxz-SoCyMoG4MIPkNX8tiH_m39zfo4Oab11R8wJXAI6pCMRW-NQgCW7SZiJf7Po9S_hRlo8OTdktp6pbwlLGEgAWFUmV5RcPo51fSbmpkck2sukqE870a6U6ReWRuD-FZOSQ2Yflq9x_bft4W3rs64lpLZV6d-vn8pLUUktuYYTlr0-ju9ZnZWUG6Zpf93R9pb1xWx2IIZ1TdnouIzI8b-STx35mtDn2rpORAufcT6s7rEt1mPHX-8_W60jeZeO-VY7jafUx_oPvsQ_ItEMS_joEyH612MIB6HF5_WbcyUaxFb7xhv3tZuUzmleX33C527MVQ2mvAyro3F4guMkEF5/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/publicacao+regulacao+economica/ferramenta+de+pesquisa+de+precos+de+produtos+para+saude

VI. PESQUISA CLÍNICA

“Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacod-

inâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à Anvisa. Os ensaios podem enquadrar-se em quatro grupos: estudos de farmacologia humana (fase I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV).”

Um ensaio clínico ou um estudo clínico é uma pesquisa científica que pretende responder uma pergunta sobre determinada intervenção que pode ser com um medicamento, um produto para a saúde, uma vacina, enfim, uma intervenção que deve ser controlada a fim de avaliarmos a segurança e a eficácia desta intervenção.

Quando conduzimos um estudo/ensaio clínico com um medicamento, dividimos o processo em fases. Cada fase possui um objetivo, mas o importante é que a segurança deve estar sempre presente. Depois de realizadas todas as etapas, as autoridades regulatórias, no caso do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)), avaliam os resultados e se eles forem satisfatórios, registram o medicamento que pode ser prescrito pelos médicos e dentistas.

Dividimos a pesquisa em dois momentos:

- Estudos Não Clínicos
- Estudos Clínicos

1. FASE NÃO CLÍNICA

Antes de começar a testar novos tratamentos em seres humanos, os cientistas testam as substâncias em laboratórios e em animais de experimentação. Esta é a chamada fase não clínica.

O objetivo principal desta fase é verificar como esta substância se comporta em um organismo. Para que isso ocorra são seguidas normas de proteção aos animais de experimentação e não raras vezes os projetos são cancelados por não se mostrarem satisfatórios.

2. FASE CLÍNICA

A fase clínica é a fase de testes em seres humanos. É composta por quatro fases sucessivas e somente depois de concluídas todas as fases, o medicamento poderá ser liberado para comercialização e disponibilizado para uso da população. As sucessivas fases dentro da fase clínica são:

Fase I

Um estudo de fase I testa o medicamento pela primeira vez. O objetivo principal é avaliar a segurança do produto investigado. Nesta fase a medicação é testada em pequenos grupos (10 – 30 pessoas), geralmente, de voluntários saudáveis. Podemos ter exceções se estivermos avaliando medicamentos para câncer ou portadores de HIV-aids.

Se tudo ocorrer de acordo com o esperado, ou seja, se o produto se mostrar seguro, podemos passar para a Fase II.

Fase II

O número de pacientes que participam desta fase é maior (70 - 100). Aqui, o objetivo é avaliar a eficácia da medicação, isto é, se ela funciona para tratar determinada doença, e também obter informações mais detalhadas sobre a segurança (toxicidade). Somente se os resultados forem bons é que o medicamento será estudado sob forma de um estudo clínico fase III.

Fase III

Nesta fase, o novo tratamento é comparado com o tratamento padrão existente. O número de pacientes aumenta para 100 a 1.000. Geralmente, os estudos desta fase são randomizados, isto é, os pacientes são divididos em dois grupos: o grupo controle (recebe o tratamento padrão) e o grupo investigacional (re-

cebe a nova medicação). A divisão entre os grupos é feita sob a forma de um sorteio. Assim, os pacientes que entram em estudos fase III têm chances iguais de cair em um ou outro grupo de estudo.

Algumas vezes, os estudos fase III são realizados para verificar se a combinação de dois medicamentos é melhor do que a utilização de um medicamento somente. Por exemplo, se a combinação do antibiótico X (novo) com o antibiótico Y (tratamento atual) é melhor do que o antibiótico Y somente para tratar uma determinada infecção.

Fase IV

Estes estudos são realizados para se confirmar que os resultados obtidos na fase anterior (fase III) são aplicáveis em uma grande parte da população doente. Nesta fase, o medicamento já foi aprovado para ser comercializado. A vantagem dos estudos fase IV é que eles permitem acompanhar os efeitos dos medicamentos a longo prazo.

3. Envolvidos na pesquisa clínica são:

- a) Pesquisador ou Investigador Principal e equipe
- b) Paciente
- c) Patrocinador
- d) Autoridades Regulatórias

a) O pesquisador é o médico ou dentista (se pensarmos em estudos com produtos sujeitos a prescrição) que conduz a pesquisa clínica. Geralmente, fazem parte da equipe do investigador:

- o Co-Investigador ou Sub-Investigador que é um outro médico ou dentista que serve de apoio para o investigador e que pode substituí-lo sempre que houver necessidade.
- o Coordenador de estudo clínico: geralmente um(a) enfermeiro (a) ou farmacêutico (a) que tem por função coordenar as atividades do estudo, como preencher documentos, agendar consultas e exames, entregar medicamentos aos pacientes (no caso de medicamentos orais como comprimidos ou cápsulas), orientar pacientes sobre como tomar os medicamentos e checar se os pacientes entenderam todo o processo de condução do estudo. Pode haver necessidade de se preparar alguma medicação e neste caso o papel do farmacêutico é essencial.

IMPORTANTE: o Centro de Pesquisa é o local em que conduzimos um estudo, ou seja, é o centro onde os pacientes (sujeitos de pesquisa) são atendidos. Os Centros de Pesquisa podem ser Públicos ou Privados.

b) O paciente que participa de um estudo clínico é chamado de sujeito de pesquisa – aqui vale um esclarecimento: este termo técnico é utilizado porque o paciente é quem sofre a ação da pesquisa clínica, assim como na língua portuguesa, sujeito é quem sofre a ação da frase. Este paciente (sujeito de pesquisa) não é obrigado a participar da pesquisa clínica, ele participa se quiser (participação voluntária) e pode decidir sair do estudo a qualquer momento, sem sofrer nenhum dano ou constrangimento.

c) O patrocinador é quem patrocina (apoia financeiramente) a pesquisa clínica. Pode ser uma empresa ou instituição pública ou privada, por exemplo, indústrias farmacêuticas, de alimentos, de cosméticos ou até mesmo uma pessoa física que tenha condições financeiras de apoiar um projeto.

d) Os Órgãos Regulatórios são os responsáveis por aprovar a condução de um estudo clínico, ou seja, antes de o investigador começar um estudo clínico, ele deve pedir autorização para estes órgãos. Eles também acompanham todo o andamento do estudo para garantir que a segurança, direitos e respeito por todos os participantes estão sendo priorizados.

No Brasil, temos:

- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): aprova a realização do estudo em um determinado Centro de Pesquisa
- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep): aprova a realização do estudo no Brasil

4. Proteção ao paciente participante da pesquisa clínica

http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=13&Itemid=36

Muitas pessoas ficam relutantes e inseguras em participar de estudos clínicos porque acham que serão cobaias.

Esta percepção é resultado do que aconteceu no passado, na época da Segunda Guerra Mundial, quando os médicos nazistas se utilizavam dos prisioneiros para realizar experimentos, sem que estes desejassem. As atrocidades realizadas naquela época resultaram em um importante documento de proteção a quem participa de pesquisa clínica: o Código de Nuremberg (1947). Este documento deixa claro que a participação em estudos clínicos DEVE ser voluntária e que o paciente pode deixar o estudo clínico a qualquer momento.

a) Código de Nuremberg na íntegra.

Na década de 90, o Japão, os Estados Unidos e alguns países da Europa realizaram uma conferência para discutir as regras para condução de estudos clínicos. Assim, estas regras seriam um padrão mundial. Esta “harmonização” conhecida como ICH (International Conference on Harmonization) gerou um documento, o GCP (Good Clinical Practice ou Boas Práticas Clínicas). Atualmente, investigadores do mundo inteiro devem seguir o GCP para a condução de estudos clínicos.

b) GCP/ICH.

Além das normas internacionais, os países têm leis próprias sobre pesquisas clínicas. No Brasil, desde 1996, o Conselho Nacional de Saúde estabeleceu a principal regulamentação em pesquisa clínica, iniciada com a Resolução 196/96 CNS/MS, que foi revogada em 2012 com a aprovação da Resolução 466.

c) Resolução 466/12 CNS/MS - Aprova as normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos

d) CEP - Comitê de Ética em Pesquisa.

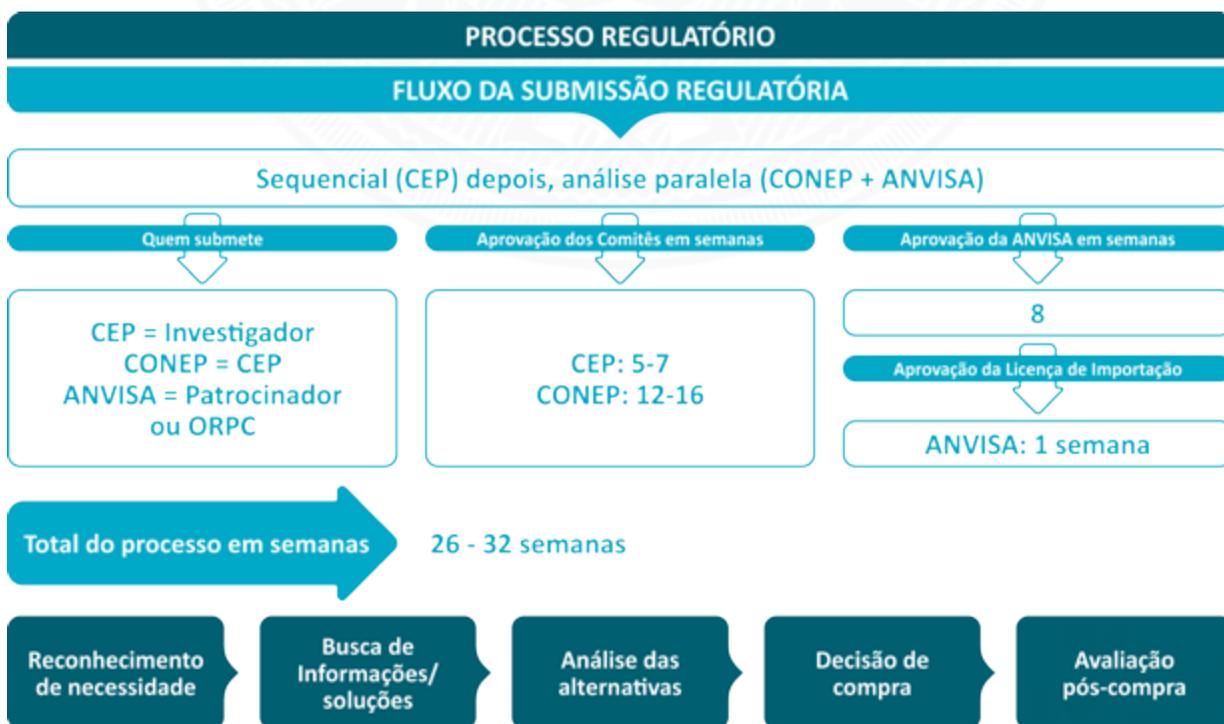
O CEP é formado por no mínimo sete (7) pessoas de diferentes formações e também por um representante de usuários.

e) Conep - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

É uma Comissão do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde que regulamenta a Pesquisa com Seres Humanos no Brasil. É composta por treze (13) membros titulares e treze (13) suplentes.

Somente após a aprovação do CEP e da Conep, o estudo pode ser iniciado e os pacientes poderão ser convidados para participar do estudo.

<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>



5. Direitos do paciente

Teoricamente, qualquer cidadão pode vir a ser um “sujeito de pesquisa”. Ao participar de uma pesquisa clínica, o indivíduo terá direitos assegurados. São eles:

- a) Privacidade (anonimato): isto quer dizer que as informações pessoais não podem ser divulgadas sem que o sujeito de pesquisa autorize. Uma vez incluído numa pesquisa clínica, o sujeito de pesquisa será identificado por suas iniciais, data de nascimento e por um código específico para cada estudo.
- b) Esclarecimento: ele deve ser informado sobre todos os procedimentos e suas dúvidas devem ser esclarecidas sempre que ele solicitar. É um direito do sujeito de pesquisa perguntar sobre todas as suas dúvidas, e um dever do pesquisador esclarecê-las.
- c) INFORMAÇÃO: ele deve ser informado do andamento do estudo clínico e também de seu resultado.
- d) Autonomia: ele tem a liberdade para decidir se quer participar. Seu modo de pensar, sua crença e seus costumes devem ser respeitados.
- e) Recusa inócua: isto quer dizer que a pessoa não será prejudicada nem punida caso decida não participar.
- f) Desistência: mesmo após a concordância em participar e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o sujeito de pesquisa pode sair do estudo a qualquer momento.
- g) Indenização: o sujeito de pesquisa deverá ser indenizado por qualquer dano que ocorra por causa do estudo.
- h) Ressarcimento: o sujeito de pesquisa será reembolsado de gastos em decorrência do estudo clínico (como transporte para realizar as consultas e exames previstos no protocolo). Não pode haver despesas pessoais para o sujeito de pesquisa em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.
- i) Acesso ao investigador e ao CEP (Comitê de Ética em Pesquisa): o sujeito de pesquisa deve saber quem é o investigador e qual é o CEP responsável pela avaliação do estudo. O sujeito de pesquisa deve ter a possibilidade de poder fazer contato com o CEP e com o pesquisador sempre que julgar necessário.
- j) Salvaguarda de integridade: isto quer dizer que a saúde do indivíduo vem em primeiro lugar. Nenhum estudo clínico deverá ser realizado caso possa prejudicar o sujeito de pesquisa, mesmo que seja altamente vantajoso para a ciência. O investigador deve interromper qualquer estudo clínico em que os riscos estejam sendo superiores aos benefícios.

6. Protocolo de estudo

O protocolo de estudo é um documento por escrito que define todo o planejamento do projeto. Ele descreve entre outros aspectos, itens tais como:

- a) Países que participarão do estudo, número de pacientes que serão incluídos no estudo;
- b) Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos participantes. Por exemplo: mulheres, de idade superior a 18 anos, portadoras de câncer de mama, que não estejam grávidas nem amamentando, etc.
- c) Número de consultas que serão realizadas. Por exemplo: uma consulta a cada 15 dias durante 6 meses.
- d) Os exames que serão realizados e com que frequência. Por exemplo: o paciente realizará exame de sangue (hemograma) a cada 15 dias; RX de tórax a cada 2 meses, etc.
- e) A medicação que será estudada, a dose, forma de administrar. Por exemplo: a paciente receberá o medicamento X por uma infusão intravenosa (na veia) a cada mês, durante 1 ano.
- f) Os possíveis efeitos colaterais do medicamento e o que o investigador deve fazer para contornar (tratar) estes efeitos e até mesmo quando ele deve interromper o tratamento com o medicamento do estudo.
- g) A duração do estudo, ou seja, por quanto tempo o projeto acontecerá.

7. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Este documento é muito importante, pois garante que os direitos do participante serão respeitados. Ele contém todas as informações sobre o participante e deve estar escrito em uma linguagem clara e compreensível.

a) As informações que devem estar no TCLE são:

- Por que é importante realizar este estudo clínico? O que os pesquisadores querem descobrir?
- Como o estudo será feito? (Todos os exames que serão realizados, como serão realizados e com que frequência, duração.)
- Como será o acompanhamento (quantas consultas serão realizadas, cirurgias, etc.)?

- Quais os benefícios esperados?
- Quais os possíveis efeitos colaterais, complicações e riscos?
- Quais as outras possibilidades de tratamento existentes além desta que será estudada?
- Como e quando o medicamento será administrado?
- Quem são os responsáveis pelo estudo (pesquisadores ou investigadores) e como entrar em contato com eles?
- Como será o ressarcimento (devolução do dinheiro gasto) por despesas decorrentes do estudo (como transporte e alimentação)?
- Como será a indenização caso ocorra algum dano por causa do estudo?

O TCLE menciona ainda que todas as informações sejam mantidas em sigilo (confidencialidade) e que o sujeito de pesquisa tem a liberdade para sair do estudo a qualquer momento sem que ocorra nenhum prejuízo ao seu tratamento.

O TCLE deverá ter sido aprovado antes pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa). O participante precisa assinar e colocar a data (quando assinou) o TCLE, pois esta assinatura vai comprovar que ele está participando do estudo porque quer (voluntário), porque realmente acredita que vai se beneficiar e que não foi forçado a isso!

O investigador vai conversar com o participante e esclarecer todas as suas dúvidas. Somente depois de ter certeza de que o participante entendeu o estudo clínico e concordou em participar é que o investigador vai pedir que ele assine o TCLE.

b) Orientações para o participante (quando for convidado a participar de um estudo clínico e receber o TCLE):

- Ler e reler esse documento com atenção;
- Você pode solicitar uma cópia do documento, levar para casa para discutir com seus familiares para pensar no assunto;
- Após ler com calma e discutir com seus familiares, faça anotações das suas dúvidas e volte a conversar com o investigador;
- Somente assine o TCLE, após ter certeza de que compreendeu tudo e de que quer realmente participar, pois acredita que vai se beneficiar.
- Este documento é feito em duas vias: uma via fica com o investigador e a outra fica com o participante.

8. RDC 39/2008 (RDC 36/2012 altera alguns artigos)

ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssp/bibliote/informe_eletronico/2008/iels.junho.08/iels104/U_RS-ANVISA-RDC-39_050608.pdf

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0036_27_06_2012.html

a) Estudos passíveis de Notificação à Cepec/Anvisa:

- Pesquisas pós-comercialização (fase IV);
- Pesquisas envolvendo produtos para saúde (classe I e II);
- Pesquisas envolvendo intervenções dietéticas não passíveis de registro como produto alimentício;
- Estudos não intervencionistas.

b) Vinculação ao Parecer Conep

A emissão do CE não estará vinculada à apresentação do parecer de aprovação da CONEP.

No entanto, o início da pesquisa somente poderá acontecer após o recebimento de todas as aprovações éticas pertinentes.

Não cumprimento: infração sanitária.

c) Estrutura dos dossiês de anuência em pesquisa clínica - RDC 39/2008

- Ofício de Encaminhamento
- Formulários de Petição FPP1 e FPP2
- Declaração de Responsabilidade e Assistência do Patrocinador
- Orçamento Detalhado

- CNPJ/GVS
- Aprovação do TCLE e Protocolo – Parecer Consubstanciado do CEP e Parecer do Conep (se aplicável)
- Protocolo de Pesquisa em português
- Carta de Compromisso do Investigador (para cada centro de pesquisa)
- Declaração de infraestrutura do(s) centro(s)
- Situação de Registro de Fármaco / Produto para Saúde no Mundo e no Brasil
- Realização da Pesquisa em outros países/ Brasil
- Currículo dos Investigador(es) Principal(s) e membros da equipe
- Brochura do Investigador
- Estimativa de quantitativo
- Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET)
- Registro do Estudo Clínico na base de dados International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization

d) Declaração de responsabilidade e compromisso do patrocinador

Responsabilidades:

- Prover assistência integral e gratuita aos sujeitos da pesquisa no que se refere à ocorrência de eventos adversos decorrentes da utilização dos medicamentos investigados ou procedimentos utilizados de acordo com o Protocolo Clínico aprovado;
- Distribuir os medicamentos em investigação apenas às instituições de pesquisa autorizadas a participarem desta pesquisa clínica;
- Ao final da pesquisa, contabilizar a medicação importada e não utilizada no seu curso, dando sua devida destinação, quer seja sua destruição em território nacional quer seja sua devolução ao exterior, mantendo o devido registro dos procedimentos adotados;
- Divulgar os resultados da pesquisa clínica, após a conclusão da mesma com a devida análise dos dados, incluindo-se análise estatística quando aplicável, sejam tais resultados favoráveis ou não;
- Assegurar que o medicamento em estudo seja produzido de acordo com as Boas Práticas de Fabricação.

e) Declaração de responsabilidade e compromisso do investigador

Responsabilidades:

- Conduzir a pesquisa de acordo com o protocolo de pesquisa, com as Boas Práticas Clínicas, com as Boas Práticas de Laboratório e com a Resolução 196/96.
- Somente implementar mudanças no protocolo depois de notificar o patrocinador e o Comitê de Ética em Pesquisa, exceto quando for necessário proteger a segurança, direitos e bem-estar do sujeito da pesquisa.
- Conduzir e supervisionar a pesquisa clínica pessoalmente.
- Informar o patrocinador do estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa sobre os eventos adversos graves que venham a ocorrer durante o desenvolvimento da pesquisa.
- Ler e entender a informação contida na Brochura do Investigador, incluindo os riscos potenciais e efeitos colaterais da droga em estudo.
- Somente iniciar a pesquisa clínica após obter as devidas aprovações éticas (CEP/Conep) e a aprovação sanitária (Anvisa)

9. Manuais para ensaios clínicos de medicamentos e produtos já estão disponíveis.

Já estão à disposição dos profissionais e empresas os manuais específicos para a submissão de ensaios clínicos à Anvisa. São duas publicações: o Manual para Submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico; e o Manual para Submissão de Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico.

Os documentos têm o objetivo de esclarecer os procedimentos para a submissão de um DDCM/DICD e dos Dossiês Específicos de Ensaio Clínico, bem como dar orientações em relação a alguns documentos necessários para apresentação do DDCM/DICD.

A iniciativa antecede a publicação das novas regras aprovadas pela Anvisa para os ensaios clínicos. Isso

vai permitir mais agilidade ao processo de submissão de DDCMs/DICDs, uma vez que o setor regulado já saberá como submeter documentos, inclusive os assuntos a serem submetidos, quando a nova norma for publicada. Os demais guias e manuais serão disponibilizados juntamente com a publicação da norma.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Produtos+para+a+Saude/Assunto+de+Interesse/Ensaio+Clinico+com+Dispositivos+Medicos>

10. Legislações relacionadas:

http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm

ANO	RESOLUÇÃO	EMENTA	SITUAÇÃO
2013	Resolução CNS 466/12 - Inglês - Espanhol	Aprova as normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos	Em vigor
2011	Resolução CNS 446/11	Composição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa	Em vigor
2011	Resolução CNS 441/11 Resolution CNS 441/11	Aprovar as seguintes diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores Approve the following guidelines for ethical review of research projects involving human biological material storage or use of material stored in previous research	Em vigor
2009	Resolução CNS 421/09	Instituir a reestruturação na composição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep	Revogada pela RES 446/2011
2008	Resolução CNS 404/08	Declaração de Helsinque	Revogada pela RES 466/12
2007	Resolução CNS 370/07	O registro e credenciamento ou renovação de registro e credenciamento do CEP	Em vigor
2005	Resolução CNS 347/05 - Inglês	Aprova as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores	Revogada pela RES 441/2011
2005	Resolução CNS 346/05 - Inglês	Projetos multicêntricos	Em vigor
2004	Resolução CNS 340/04 - Inglês	Aprova as Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana	Em vigor
2002	Regulamentação da Resolução do CNS 292/99 - Inglês	Regulamentação da Res. CNS 292/99 sobre pesquisas com cooperação estrangeira (aprovada no CNS em 08/08/2002)	Em vigor

2000	Resolução CNS 304/00 - Inglês	Contempla norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas	Em vigor
2000	Resolução CNS 303/00 - Inglês	Contempla norma complementar para a área de Reprodução Humana, estabelecendo subáreas que devem ser analisadas no Conep e delegando aos CEPs a análise de outros projetos da área temática.	Revogada pela RES 446/2011 e pela RES 466/12
2000	Resolução CNS 301/00 - Inglês	Contempla o posicionamento do CNS e Conep contrário a modificações da Declaração de Helsinque.	Em vigor
1999	Resolução CNS 292/99 - Inglês - Regulação	Estabelece normas específicas para a aprovação de protocolos de pesquisa com cooperação estrangeira, mantendo o requisito de aprovação final pelo Conep, após aprovação do CEP	Revogada
1997	Resolução CNS 251/97 - Inglês	Contempla a norma complementar para a área temática especial de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos e delega aos CEPs a análise final dos projetos nessa área, que deixa de ser especial	Em vigor
1997	Resolução CNS 240/97	Define representação de usuários nos CEPs e orienta a escolha.	Em vigor
1996	Resolução CNS 196/96 - Inglês	Após um ano de trabalho, houve a publicação da Resolução 196/96 contendo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos, ficando revogada a Resolução 01/88	Revogada pela RES 466/12
1995	Resolução CNS 170/95	Define a formação de um Grupo Executivo de Trabalho para revisão da Resolução CNS 01/88 (compuseram o grupo: pesquisadores, representantes dos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia, CFM, OAB, CNBB, representante de usuários do SUS, ONGs etc.)	Foi válida até a constituição do Conep
1995	Resolução CNS 173/95	Define o Plano de trabalho de revisão da Resolução CNS 01/88, incluindo a normatização de áreas temáticas especiais	Em vigor
1988	Resolução CNS 01/88	Regulamenta o credenciamento de Centros de Pesquisa no país e recomenda a criação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em cada centro - Revogada	Revogada pela RES 196/96

ANO	NORMA OPERACIONAL	ASSUNTO	SITUAÇÃO
2013	Norma Operacional 01/2013 - Inglês - Espanhol	Aprova as normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos	Em vigor
2012	Norma Operacional 01/2012	Fluxo de tramitação de projetos multicêntricos nacionais: centro coordenador	Em vigor



Leda Longhi - Graduada em enfermagem pela Faculdade de Enfermagem - PUCCAMP, pós-graduação em Administração Hospitalar e Vigilância Sanitária pela Universidade de Ribeirão Preto, MBA em Gestão de Saúde pela FIA. Docente pós-graduação nas disciplinas de Administração do Serviço de Enfermagem e Controle de Infecção Hospitalar, na Universidade de Ribeirão Preto (2000-2006). Docente pós-graduação nas disciplinas de registro de produtos para saúde no ICTQ – Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico, palestrante convidada para ministrar aula sobre registro de produtos para saúde na OPTIOnline. Consultora técnica em Regularização de Empresas, Inspeção Nacional e Internacional de fabricantes baseada na RDC 16/13, e Registro de Produtos para Saúde junto à Anvisa. Especialista em esterilização por Óxido de Etileno.

6.VIGILÂNCIA SANITÁRIA E REGULAMENTAÇÃO PARA REGISTRO DE COSMÉTICOS E DERMOCOSMÉTICOS

SAVIO FUJITA

INTRODUÇÃO

A busca pelos padrões de beleza, a necessidade de conservação da juventude, associadas ao aumento de expectativa de vida e da renda per capita da população, são considerados os principais fatores responsáveis pela crescente expansão no consumo de produtos cosméticos.

As indústrias de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos (HPPC) nacionais apresentaram crescimento médio deflacionado próximo a 10% a.a. nos últimos 18 anos, superando os 2,2% a.a. do setor industrial geral, que compõem o produto interno bruto (PIB) nacional. Adicionalmente, o setor ultrapassou o faturamento líquido de R\$ 4,9 bilhões em 1996 para R\$ 38 bilhões em 2013. De acordo com dados do Euromonitor, mesmo em períodos de crise econômica global o setor mantém-se em pleno crescimento (Abihpec, 2014). No Brasil existem 2.518 empresas atuando no mercado, sendo 20 empresas de grande porte com faturamento líquido acima de R\$ 100 milhões. Em relação ao mercado mundial, o Brasil ocupa a terceira posição atrás de Estados Unidos e China. É o primeiro mercado em perfumaria e desodorantes. Ocupa a segunda posição em produtos para cabelo, masculino, infantil, produtos para banho, depilatórios e proteção solar. Além disso, ocupa a terceira posição em cosméticos de cores, quarta em higiene oral e quinta em pele (Abihpec, 2014).

De acordo com o caderno de tendências elaborado pela Associação Brasileira das Indústrias de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (Abihpec), atualmente 30% do setor nacional de HPPC é regido por novidades. Fato que exige das empresas, pesquisadores e formuladores o desenvolvimento contínuo de novos ativos, matérias-primas e produtos que apresentem maior desempenho.

Esse contexto é responsável por um grande desafio e compromisso do setor regulatório na elaboração de legislações sanitárias, que acompanhem o crescimento do mercado brasileiro e atendam às expectativas tanto de consumidores quanto dos fabricantes.

Sob o aspecto do consumidor, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) deve garantir a aquisição de produtos de qualidade, seguros e eficazes. Da mesma forma, o setor produtivo espera a remoção de obstáculos regulatórios e minimização de barreiras técnicas, que corroborem o ágil desenvolvimento de produtos competitivos e reconhecidos nos mercados internacionais (Anvisa, 2015).

VIGILÂNCIA SANITÁRIA E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Desde sua criação, a partir da Lei nº 9.782, de janeiro de 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é uma autarquia vinculada ao Ministério da Saúde sob regime especial, que tem como área de atuação todos os setores relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira. Em particular ao setor cosmético, a Anvisa é responsável pela autorização de comercialização de artigos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes mediante a concessão de registro dos mesmos. Embora os cosméticos estejam sujeitos à vigilância sanitária desde 1976, com base na Lei 6.360, pode-se considerar que a real regularização do setor é relativamente recente, remontando aproximadamente 20 anos. Marco inicial do processo regulatório do setor foi dado pela instituição do Manual de Boas Práticas de Fabricação e do Certificado de Boas Práticas de Fabricação par as Indústrias Cosméticas através da Portaria nº 348, de 18 de agosto de 1997, e Resolução nº 1.450, de 11 de setembro de 2001, respectivamente.

Nos últimos cinco anos, o setor regulatório de cosméticos no Brasil passou por atualizações significativas, que impactaram diretamente a qualidade dos cosméticos comercializados, bem como a otimização do prazo de registro e harmonização internacional.

Notória atualização é observada com base nos novos regulamentos e exigências relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF), instituídos pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48 de outubro

de 2013. O novo regulamento atualizou a norma já existente, mudou a lógica de inspeção ao reorganizar os requisitos básicos a serem abordados, colocando fim ao obsoleto roteiro de inspeção. Além disso, a RDC nº 48 alinhou-se a outras normas da Anvisa e incorporou o ordenamento jurídico do Regulamento Técnico do Mercosul, Mercosul/GMC/RES. nº 19/11, que trata das Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

Requisitos relacionados à gestão da qualidade, instalações, métodos analíticos, processos, sistemas, controle, registros e avaliação de riscos tornaram-se mais evidentes e rigorosos. Em relação às instalações físicas, a norma passa a exigir um fluxo de produção claro e contínuo. Este deve apresentar início no recebimento da matéria-prima, passando pelas áreas de pesagem, produtiva, envase e finalizando na área de acondicionamento.

Vale também destacar os novos requisitos relacionados à validação analítica, de processos e sistemas informatizados, que por sua vez exigem a qualificação de utilidades, equipamentos e elaboração de planos de validação, calibração, manutenção preventiva e corretiva. Nessa mesma direção a RDC já recomenda a validação do sistema de tratamento de água.

Adicionalmente a norma exige a implementação de procedimentos escritos para o destino de resíduos, de acordo com a legislação vigente, no caso a RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004. No momento de sua aprovação a Anvisa deu o prazo de um ano para implementação e cumprimento dos novos requisitos estipulados pelas BPF.

DEFINIÇÕES OFICIAIS

De acordo com as recém-publicadas RDC nº 04, de 30 de janeiro de 2015, e a nº 07, de 10 de fevereiro de 2015, os produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes são:

“...preparados constituídos por substâncias naturais e sintéticas ou suas misturas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado”

Adicionalmente, a RDC nº 04 e a 07 mantiveram a classificação dos cosméticos já estipulada pela revogada RDC nº 211, de 14 de julho de 2005. Dessa forma, os cosméticos permanecem classificados em duas categorias Grau 1 e Grau 2.

Os cosméticos Grau 1 são definidos como:

“...produtos de higiene pessoal cosméticos e perfumes cuja formulação cumpre com a definição de cosméticos e que se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto, conforme mencionado na lista indicativa “LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 1”

Por sua vez, os cosméticos Grau 2 são definidos como:

“...produtos de higiene pessoal cosméticos e perfumes cuja formulação cumpre com a definição de cosméticos e que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso, conforme mencionado na lista indicativa “LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 2”

Essas classificações são baseadas nos riscos que o produto cosmético oferece à segurança do consumidor, bem como às atribuições e características adicionais de utilização. Atualmente, essa categorização é responsável pelo norteamento dos processos de registro, exigências legais e quanto a comprovação da segurança e eficácia do produto.

Termos utilizados frequentemente como cosmecêuticos, dermocosméticos ou nutracosméticos não são definições oficiais aprovadas pela Anvisa, mas apenas termos utilizados de forma publicitária. Dessa forma, não podem estar presentes nos rótulos de produtos cosméticos.

SEGURANÇA E EFICÁCIA

Nesses últimos anos, é possível observar a crescente preocupação do setor regulatório com a saúde pública e os direitos dos consumidores. As novas legislações apresentam maior ênfase em diretrizes que garantam ao consumidor produtos seguros e eficazes.

Também é possível observar notório interesse pela internalização e harmonização das legislações europeias referentes à produção dos cosméticos, a fim de garantirem o reconhecimento mútuo entre os países.

A RDC nº 19, de 10 de abril de 2013, que estabelece os requisitos técnicos mínimos relativos à segurança, à eficácia e à rotulagem para a concessão de registro de produtos cosméticos repelentes de insetos, é exemplo claro da preocupação quanto à garantia, segurança e eficácia dos produtos cosméticos disponíveis no mercado.

Essa RDC exige a comprovação da segurança dos produtos repelentes através estudos clínicos de irritação, sensibilização e fotossensibilização cutânea. Para a comprovação de eficácia, estudos efetuados de acordo com as diretrizes da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), da Organização Mundial da Saúde (OMS), ou outras metodologias internacionalmente validadas, devem ser apresentados no ato de solicitação do registro.

Vale salientar que não somente os repelentes, todavia todos os cosméticos considerados Grau 2 devem apresentar estudos de segurança e eficácia. De acordo com a nova RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015, anexo 3 itens 13 e 14, os dados comprobatórios de eficácia e segurança deverão estar na empresa à disposição da autoridade, não sendo necessário apresentá-los para a autorização de comercialização do produto.

Embora a própria definição e as legislações complementares vigentes não exijam dados comprobatórios de eficácia e segurança de produtos classificados como Grau 1, a Anvisa recomenda a comprovação de atribuições específicas presentes em produtos Grau 1. A responsabilidade de decisão em realizar os ensaios é depositada no responsável técnico da empresa, que deve levar em consideração o cumprimento do código de defesa do consumidor.

De forma semelhante, a RDC nº 30 de 01 de junho de 2012, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências, é exemplo claro da preocupação quanto à segurança e eficácia, mas também da internalização e harmonização das legislações.

Com a publicação dessa resolução, os cosméticos fotoprotetores, além de garantir a proteção contra a radiação ultravioleta B (UVB), também deverão apresentar proteção contra a radiação ultravioleta A (UVA). Foi dado um prazo máximo de 24 meses às empresas, para que todos os fotoprotetores disponíveis no mercado fossem reformulados com o objetivo de apresentarem no mínimo 1/3 do FPS UVB declarado em proteção UVA. A metodologia definida, para a determinação da proteção UVA, foi a Persistent Pigment Darkening (PPD), tanto in vivo quanto a in vitro.

Ainda, a nova RDC determina a obrigatoriedade do ensaio de eficácia de comprimento de onda crítica mínimo de 370 nm, garantido proteção contra todo o espectro de absorção ultravioleta. De forma complementar, os ensaios clínicos para avaliação do fator de proteção solar (FPS) foram padronizados conforme as metodologias do Food and Drug Administration (FDA 99) ou da The European Cosmetics Association (Colipa 2006).

No ano de 2012 foram publicadas mais três resoluções, que atualizaram e harmonizaram as legislações existentes aos regulamentos técnicos do Mercosul.

A primeira trata-se da RDC nº 03, de 20 de janeiro de 2012, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Listas de Substâncias que os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes não Devem Conter, Exceto nas Condições e com as Restrições Estabelecidas”.

Como exemplo, o ativo cetoconazol é permitido apenas na concentração de 1% p/p para o combate de caspa em produtos cosméticos. Acima dessa concentração o produto deixa de ser um cosmético e deve ser registrado como medicamento.

Outro exemplo é o ácido salicílico permitido nas concentrações 3% e 2% p/p em produtos capilares e outros tipos, respectivamente. Os produtos que contêm esse ativo e que se destinam ao uso adulto também devem apresentar as seguintes advertências no rótulo: “Não usar em crianças”.

As duas restantes resoluções aprovadas em 2012 referem-se à lista de substâncias conservantes e corantes permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes:

- RDC nº 29 de 10 de junho de 2012 que Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”.
- RDC nº 44, de 9 de agosto de 2012 que Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Lista de Substâncias Corantes Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”.

Em relação à RDC nº 44, é importante destacar que os corantes de oxidação para coloração de cabelos são descritos na RDC nº 03.

Além dessas recentes resoluções, devemos salientar a presença e aplicação de outras de extrema importância, como as listas de substâncias que não podem ser utilizadas, de filtros ultravioleta permitidos, o regulamento técnico de produtos infantis e os parâmetros microbiológicos:

- RDC nº 48, de 16 de março de 2006, que Aprova o Regulamento Técnico sobre “Lista de substâncias que não podem ser utilizadas em Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”.
- RDC nº 47, de 16 de março de 2006, que Aprova o Regulamento Técnico sobre “Lista de filtros ultravioleta permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”.
- RDC nº 38, de 21 de março de 2001, que Aprova o Regulamento Técnico para Produtos Cosméticos de Uso Infantil.
- RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999, que Estabelece os Parâmetros de Controle Microbiológico para os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

De forma auxiliar às resoluções, a Câmara Técnica de Cosméticos (CATEC), instituída pela Portaria nº 47, de 07 de julho de 2004, assessora e emite pareceres técnicos relacionados aos cosméticos. Esses pareceres apresentam caráter de recomendação e são adotados pela Gerência Geral de Cosméticos como referência técnico-científica, para seus pareceres.

Como exemplo, o Parecer Técnico nº 5, de dezembro de 2010, classifica produtos cosméticos contendo ureia em grau de risco 1 ou 2 de acordo com faixa de concentração desse ativo. Produtos com concentração máxima de 3% p/p são classificados como grau de risco 1. Em produtos contendo ureia em concentrações entre 3% e 10% p/p são classificados como grau de risco 2.

Outro exemplo é o Parecer Técnico nº 4, de dezembro de 2010, que recomenda a utilização do retinaldeído na concentração máxima de 0,05% p/p, apresentar teste de compatibilidade dérmica e para fins de registro ser classificado como grau de risco 2.

REGISTROS

Outra questão de grande interesse na área refere-se aos procedimentos legais de regularização dos produtos cosméticos para comercialização. Tanto o setor regulatório como os representantes do setor fabril buscam a simplificação e agilidade desses processos.

Visando a desburocratização e o aprimoramento das ações de controle sanitário, um procedimento totalmente eletrônico, para a regularização dos produtos Grau 1, foi instituído pela RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2005. Esse procedimento entrou em vigor apenas em 01/01/2006.

Apesar dos avanços nesse período, ainda os processos de registro dos produtos considerados Grau 2 permaneceram nos antigos moldes baseados no envio e análise do dossiê físico. Além disso, todo processo demorava em média mais de seis meses para deferimento.

Posteriormente, em congresso internacional da International Federation of Societies of Cosmetic Chemists (IFSCC), ocorrido no Rio de Janeiro em 2013, a Anvisa comunicou que elaboraria um sistema de peticionamento eletrônico incorporando as solicitações de registros dos cosméticos Grau 2.

Tal comunicado transformou-se mais tarde na RDC nº 04, de 30 de janeiro de 2014, que dispôs sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. A partir desse momento, todos os processos tornaram-se totalmente eletrônicos.

A nova regulamentação também passou a exigir a discriminação da concentração dos componentes, que compunham misturas comerciais. Dessa forma, os fabricantes das matérias-primas foram obrigados a

fornecer informações quali e quantitativa dos ingredientes intrínsecos, como sistemas conservantes e solubilizantes, utilizados nessas misturas.

Esse novo sistema eletrônico também apresentou um grande avanço na avaliação da formulação. O campo de preenchimento do sistema “Componentes da Fórmula” passou a apresentar controles e restrições baseados nas Listas restritivas e negativas, limitando assim somente a inclusão de componentes ou concentrações máximas permitidas. O próprio sistema também se tornou capaz de definir, conforme formulação e atribuições, em qual grau de risco o produto seria incluído.

Apesar da automação eletrônica nos processos de regularização dos registros dos produtos Grau 2, a maioria dos registros ainda apresentava morosidade, principalmente no processo de publicação do deferimento no Diário Oficial da União (DOU). Nesse momento, o deferimento do processo pela Anvisa permanecia atrelado à publicação no DOU.

Com o objetivo de contornar essa situação e considerando a pressão do setor fabril, a Anvisa publicou em 10 de fevereiro de 2015 a RDC nº 7. Essa nova medida simplificou e tornou ainda mais rápido o tratamento de produtos cosméticos no Brasil. Nesse novo regulamento os cosméticos, com exceção de alguns produtos, estão apenas sujeitos à comunicação prévia antes de sua comercialização. Considera-se aqui a comunicação prévia o processo já existente de petição eletrônica, entretanto não mais atrelado à publicação do deferimento no DOU.

A exceção à nova regra incide sobre os produtos enquadrados como bronzeadores, produtos de alisamento capilar, protetor solar, repelente de insetos, gel antisséptico para as mãos e os produtos infantis. Estes continuaram sendo analisados pela Anvisa, tendo em vista o seu maior risco associado. Destaca-se que a norma não altera os parâmetros e requisitos de segurança desta categoria, mas confere maior agilidade, permitindo concentração das avaliações nos produtos de maior risco.

De acordo com a Anvisa, a medida abrange os cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes, que terão a sua regularização agora divulgada no próprio site da Agência. Adicionalmente, o controle destes produtos será realizado por meio de procedimentos que incluem a verificação periódica e aleatória dos processos, além do monitoramento de mercado com a verificação e análise dos produtos nas prateleiras à disposição do consumidor.

De acordo com a Associação Brasileira de Cosmetologia (ABC), essa nova norma faz com que a Anvisa assuma uma postura em harmonia com as tendências internacionais. Ao aplicar a vigilância de mercado no monitoramento da qualidade dos produtos cosméticos, o Brasil se equipara às normas já existentes nos Estados Unidos.

A norma também estabelece que os produtos de Grau de risco 1, que antigamente eram notificados, sejam agora classificados como “isentos de registro”. Termos como notificação ou produto notificado nunca foram citados nos principais instrumentos regulatórios do setor, como a Lei nº 9.782 ou na RDC nº 222, de 28 de dezembro de 2006, que dispõe sobre os procedimentos de petição e arrecadação eletrônica no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e de suas Coordenações Estaduais e Municipais de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.

Conseqüentemente, com a devida correção dos termos, as empresas do setor passam a realizar o pagamento de taxa para a regularização de produtos isentos de registro, conforme previsto na RDC nº 222/06.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente expansão no consumo de produtos cosméticos é responsável por grandes desafios no setor. De um lado, o setor regulatório deve acompanhar o crescimento do mercado brasileiro, assegurando a produção de produtos de qualidade, seguros e eficazes. Além disso, esse setor deve atender às expectativas dos fabricantes agilizando, harmonizando e internalizando processos.

O formulador, por sua vez, deverá atentar-se às novas exigências nacionais quanto ao uso de matérias-primas da biodiversidade brasileira, bem como aos novos regulamentos que surgirão na Europa e América do Norte. Adicionalmente, esse profissional deve manter-se atualizado quanto às novas pesquisas científicas que nortearão o desenvolvimento de novos produtos.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIAS DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E COSMÉTICOS. Panorama do Setor 2014. São Paulo, 2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIAS DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E COSMÉTICOS. Caderno de Tendências. São Paulo, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A agência. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia> Acesso em 19 fev. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer Técnico nº 4, de dezembro de 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> Acesso em 19 fev. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer Técnico nº 5, de dezembro de 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> Acesso em 19 fev. 2015.
- BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos e dá outras Providências.
- BRASIL. Lei nº 9.782, de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras Providências.
- BRASIL. Portaria nº 348, de 18 de agosto de 1997. Regulamento Técnico Manual de Boas Práticas de Fabricação e Controle para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.
- BRASIL. Portaria nº 47, de 07 de julho de 2004. Institui e Aprova a Câmara Técnica de Cosméticos.
- BRASIL. Resolução nº 1.450, de 11 de setembro de 2001. Institui e Aprova o Certificado de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999, que Estabelece os Parâmetros de Controle Microbiológico para os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38, de 21 de março de 2001, que Aprova o Regulamento Técnico para Produtos Cosméticos de Uso Infantil.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre Regulamento Técnico para Gerenciamento de Resíduos.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2005. Institui Procedimento Eletrônico para a Notificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes Grau 1.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 48, de 16 de março de 2006, que Aprova o Regulamento Técnico sobre “Lista de Substâncias que não podem ser utilizadas em Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 222, de 28 de dezembro de 2006, que dispõe sobre os procedimentos de petição e arrecadação eletrônica no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e de suas Coordenações Estaduais e Municipais de Vigilância Sanitária e dá outras Providências
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 47, de 16 de março de 2006, que Aprova o Regulamento Técnico sobre “Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 03, de 20 de janeiro de 2012, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Listas de Substâncias que os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes não Devem Conter, Exceto nas Condições e com as Restrições Estabelecidas”.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 29 de 10 de junho de 2012 que Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 30, de 01 de junho de 2012, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras Providências.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 44, de 9 de agosto de 2012 que Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Lista de Substâncias Corantes Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 48 de 25 de outubro de 2013. Regulamento Técnico Manual de Boas Práticas de Fabricação e Controle para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 19, de 10 de abril de 2013, que estabelece os requisitos técnicos mínimos relativos à segurança, à eficácia e à rotulagem para a concessão de registro de produtos cosméticos repelentes de insetos e dá outras Providências.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 04, de 30 de janeiro de 2014, Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras Providências.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015, Dispõe sobre os Requisitos Técnicos para a Regularização de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes e dá outras Providências.

Savio Fujita Barbosa - Graduado em Farmácia Industrial, Especialista em Cosmetologia, Doutorando em Fármacos e Medicamentos. Professor de Controle de Garantia e Controle da Universidade Metodista e do Instituto de Educação para Osasco. Gerente Técnico do Laboratório de Controle e Desenvolvimento – Umesp. Consultor da Scientia Pharmaceutical Consulting Ltda. Experiência de 10 anos em Controle de Qualidade, ISO 17025, Cromatografia Líquida, Dissolução e Nanotecnologia.

7.VIGILÂNCIA SANITÁRIA E REGULAMENTAÇÃO PARA SUPLEMENTOS ALIMENTARES

EMANUELLE GIOMO

A definição de Vigilância Sanitária, apregoada pela Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, conforme o artigo 6º, parágrafo 1º, apresenta a seguinte conceituação:

“Conjunto de ações capazes de eliminar, diminuir ou prevenir à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”, abrangendo:

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo;

II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.

Essa definição amplia o seu campo de atuação, pois, ao ganhar a condição de prática capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, torna-se uma prática com poder de interferir em toda a reprodução das condições econômico-sociais e de vida, isto é, em todos os fatores determinantes do processo saúde-doença. A prática de vigilância sanitária é a de atuar na fiscalização, na observação do fato, no licenciamento de estabelecimentos, no julgamento de irregularidades e na aplicação de penalidades, funções decorrentes do seu poder de polícia. Essas são suas características mais conhecidas pela população. Suas outras características, normativa e educativa, representam um importante passo na evolução de uma consciência sanitária e em sua finalidade de defesa do direito do consumidor e da cidadania.

São bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária:

- Medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;
- Alimentos, inclusive bebidas, águas envasadas, seus insumos, suas embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários;
- Cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes;
- Saneantes destinados à higienização, desinfecção ou desinfestação em ambientes domiciliares, hospitalares e coletivos;
- Conjuntos, reagentes e insumos destinados a diagnóstico;
- Equipamentos e materiais médico-hospitalares, odontológicos, hemoterápicos e de diagnóstico laboratorial e por imagem;
- Imunobiológicos e suas substâncias ativas, sangue e hemoderivados;
- Órgãos, tecidos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições;
- Radioisótopos para uso diagnóstico in vivo, radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia;
- Cigarros, cigarrilhas, charutos e qualquer outro produto fumífero, derivado ou não do tabaco;
- Quaisquer produtos que envolvam a possibilidade de risco à saúde, obtidos por engenharia genética, por outro procedimento ou ainda submetidos a fontes de radiação.

São serviços submetidos ao controle e fiscalização sanitária:

- Aqueles voltados para a atenção ambulatorial sejam de rotina ou de emergência, os realizados em regime de internação, os serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, bem como aqueles que impliquem a incorporação de novas tecnologias;
- As instalações físicas, equipamentos, tecnologias, ambientes e procedimentos envolvidos em todas as fases de seus processos de produção dos bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária, incluindo a destinação dos respectivos resíduos.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

A Anvisa atua como coordenadora e articuladora do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), que

compõe o Sistema Único de Saúde (SUS) e é formado pelos órgãos de vigilância sanitária da União, dos estados, dos municípios e do Distrito Federal.

Anvisa - Ações de Regulação Sanitária

No campo da vigilância sanitária, a regulação pode ser compreendida como sendo o modo de intervenção do Estado para impedir possíveis danos ou riscos à saúde da população. Essa intervenção é feita por meio de regulamentação, controle e fiscalização das relações de produção e consumo de bens e serviços relacionados à saúde.

Anvisa – Participação da Sociedade nas Ações

Este órgão destaca as ações de fortalecimento da participação social na vigilância sanitária como uma de suas prioridades institucionais. Por meio de diversas parcerias com atores do governo e da sociedade civil organizada, a Agência promove ações que contribuem para elevar a consciência sanitária da sociedade sobre a percepção do risco sanitário e compreensão do funcionamento do SNVS, conforme estabelecido no plano diretor de Vigilância Sanitária (PDVISA).

SUPLEMENTOS ALIMENTARES

Suplementos Vitamínicos e/ou de Minerais, doravante denominados simplesmente de “suplementos”, são alimentos que servem para contemplar com esses nutrientes a dieta diária de uma pessoa saudável, em casos em que sua ingestão, a partir da alimentação, seja insuficiente ou quando a dieta requerer suplementação. Devem conter um mínimo de 25%, e no máximo até 100% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de vitaminas e/ou minerais, na porção diária indicada pelo fabricante, não podendo substituir os alimentos, nem serem considerados como dieta exclusiva (Portaria nº 32, de 13 de janeiro de 1998).

O mercado de “suplementos alimentares” e do modelo regulatório adotado apresenta características diferentes em alguns países.

Quanto às características dos suplementos:

- Da diversidade de composição

- Teoricamente, milhares de combinações são possíveis de serem realizadas.

- Nos Estados Unidos, as principais categorias de substâncias incluem: vitaminas, minerais, aminoácidos, enzimas, produtos botânicos, produtos derivados de animais, hormônios e substâncias análogas¹.

- Estimativas apontam que existem entre 50 e 60 mil produtos nos Estados Unidos² e mais de 50 mil já foram autorizados no Canadá³.

(1) http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10882

(2) <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E9-3916.pdf>

(3) <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/nhp-new-nouvelle-psn-eng.php>

- Constante inovação

- Emprego de novos ingredientes e tecnologias, inovações nas formas de comercialização e apresentação.

- Nos Estados Unidos, estimativas apontam que 1.000 novos produtos são lançados anualmente¹.

- De acordo com o inventário do Project on Emerging Nanotechnologies, existem 68 suplementos dietéticos fabricados com nanotecnologia².

(1) http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10882

(2) <http://www.nanotechproject.org/cpi/browse/categories/food-and-beverage/supplements>

- Diversidade de finalidades e benefícios

- Benefícios alegados ultrapassam a fronteira nutricional e atingem finalidades cosméticas, terapêuticas e profiláticas.

- Suplementos direcionados à manutenção da saúde cardiovascular, digestiva, óssea, muscular e ocular, e são aqueles com maior potencial de crescimento¹.

- Forte apelo publicitário e ausência de comprovação científica das alegações realizadas.

(1) Euromonitor International. Vitamins and Dietary Supplements Regulation Update. October 2010. 48

(2)

- Forma de apresentação farmacêutica

- Formas destinadas à ingestão oral em quantidades mensuráveis e controladas, tais como: cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas, sachês, pós, soluções, tabletes.

SUPLEMENTOS ALIMENTARES:

- Alimentos para atletas, suplementos de vitaminas e minerais, novos alimentos, substâncias bioativas e probióticos, alimentos com alegação e outras categorias de alimentos.

O QUE SÃO ALIMENTOS:

Produtos com finalidade terapêutica ou indicação medicamentosa

Produtos com substâncias farmacológicas

Produtos com plantas de uso tradicional na medicina popular

Produtos com substâncias de controle especial

Produtos com nutrientes acima da IDR

ITENS DE VERIFICAÇÃO DE REGULARIDADE DE “SUPLEMENTO ALIMENTAR”

- Composição
- Dizeres de rotulagem
- Informações de rotulagem em língua portuguesa
- Expressões reconhecidamente irregulares
- Número de registro na Anvisa (quando estiver sujeito ao registro)
- Produção nacional ou importada
- Código de barras

O mercado de “suplementos alimentares” no Brasil é formado por produto nacional, importado e e-commerce, em situação legal e ilegal.

- Cenário Regulatório Internacional
- Programa da FAO/OMS que estabelece padrões, diretrizes e códigos sobre alimentos.
- Finalidade de proteger a saúde do consumidor e garantir práticas leais de comércio.
- Embora sua adoção pelos países seja voluntária, as publicações são consideradas referências pela OMC.
- Guidelines for Vitamin and Mineral Food Supplements.
- Diretrizes são aplicáveis apenas às jurisdições nas quais os produtos definidos são regulamentados como alimentos.
- Composição restrita a vitaminas e minerais de reconhecido valor nutricional para humanos pela FAO/OMS. Ingredientes devem ser seguros, biodisponíveis e atender a critérios de pureza reconhecidos internacionalmente

ALIMENTOS DISPENSADOS DA OBRIGATORIEDADE DE REGISTRO (Resolução RDC 27/2010)

I. Suplementos vitamínicos e/ou minerais (Portaria SVS/MS n. 32/98)

II. Alimentos para atletas (Resolução RDC 18/2010)

III. Alimentos para dietas com ingestão controlada de nutrientes - Portaria SVS/MS nº 29/1998

• Para os isentos de registro é obrigatório realizar o Comunicado de Início de fabricação/importação junto ao órgão de vigilância sanitária onde está localizada a empresa, conforme procedimentos definidos na Resolução nº 23/2000.

ALIMENTOS COM REGISTRO OBRIGATÓRIO (Resolução RDC 27/2010)

- Alimentos com alegações de propriedade funcional e /ou de saúde
- Substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedades funcional e/ou de saúde
- Alimentos infantis
- Alimentos para nutrição enteral
- Embalagens novas tecnologias (recicladas)
- Novos alimentos e novos ingredientes

Conforme a RDC 27, os alimentos para atletas e suplementos vitamínico ou mineral são isentos de registro.

REGISTRO DE ALIMENTOS

REGISTRO OBRIGATÓRIO E DISPENSA DA OBRIGATORIEDADE DE REGISTRO

- Registro Obrigatório: é o ato legal que, cumpridos os procedimentos descritos na legislação vigente, reconhece a adequação de um produto à legislação vigente, formalizado por meio de publicação no Diário Oficial da União;
- Dispensa da Obrigatoriedade de Registro: é o ato, fundamentado na legislação vigente, pelo qual se desobriga o REGISTRO de produtos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, cumpridos os procedimentos descritos na legislação vigente
- Para verificar produtos com registro obrigatório, vide Anexo II da RDC 27, de 6 de agosto de 2010.

LEGISLAÇÕES RELACIONADAS AO PROCESSO DE REGISTRO DE PRODUTOS

- Decreto Lei nº 986, de 21.10.69 (DOU 21.10.69)- Institui normas básicas sobre alimentos;
- Resolução nº 19, de 30.04.1999 (DOU 03.05.99 – Republicada: 10.12.99) – Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e/ ou de saúde em sua rotulagem;
- Resolução - RDC nº 22, de 15.03.2000 (DOU16.03.00) - Dispõe sobre os Procedimentos Básicos de Registro e Dispensa da obrigatoriedade de Registro de Produtos Importados Pertinentes à Área de Alimentos;
- Resolução - RDC nº 23, de 15.03.2000 (DOU 16.03.00) - Dispõe sobre o Manual de Procedimentos Básicos para Registro e Dispensa da Obrigatoriedade de Registro de Produtos Pertinentes à Área de Alimentos;
- Resolução - RDC nº 27, de 6.08.2010 - Dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário (revoga o item 8.2 do Anexo da Resolução 23, de 15 de março de 2000 e a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 278, de 22 de setembro de 2005);
- Resolução - RE nº 1 de, 06.02.2002 (DOU 12.03.02) - Dispõe sobre a elaboração e a forma de apresentação da petição e dos documentos de instrução no âmbito da Unidade de Atendimento ao Público –Uniap/Anvisa;
- Informe Técnico Anvisa nº 01/2002 - Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde;
http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/01_150102.htm
- Resolução - RDC nº 23 de, 06.02.2003 (DOU 07.02.03)- Dispõe sobre normas básicas de procedimentos administrativos voltados para a melhoria do atendimento e da arrecadação no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (alterada pela Resolução - RDC nº 76 de 10.04.2003- DOU 11.04.03);
- Informe Técnico Anvisa nº 08, de 30.12.2003 - Tabela de material de embalagem em contato com os alimentos;
- Resolução RDC nº 124, de 13.05.2004 (DOU 06.05.04) - Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de correspondências e documentos técnicos no âmbito da Anvisa e sobre as formas de atendimento da Anvisa ao público;
- Resolução - RDC nº 314, de 09.12.2004 (DOU10.12.04) - Estabelece normas suplementares que regulamenta a análise documental de petições protocolizadas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- Resolução RDC nº 316, de 17.12.2004 (DOU 20.12.04) - Procedimentos complementares para protocolização;
- Resolução- RDC nº 204, de 06.07.2005 (DOU 07.07.05) – Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa (Revoga a Resolução 349/2003).
- Resolução RDC nº 208, de 14.07.2005 (DOU 15.07.05)– Possibilidade de utilização da assinatura digital pelo Setor Regulado;
- Resolução RDC nº 209, de 14.07.2005 (DOU15.07.05) – Novos procedimentos para publicações da Anvisa no DOU;

<https://www.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/Consultas/ConsultaAssuntoPersistir.asp>

Requisitos para elaborar o processo de registro:

- • Razão social da empresa detentora do registro;
- • Número de cadastro da empresa na Anvisa
- • Categoria e código da categoria do produto (Vide página 75);
- • Denominação legal do produto;

- • Fórmula do produto;
- • Assunto da petição
- • Município(s) de fabricação;
- • Validade do produto;
- • Destinação do produto (importação, exportação, mercado interno, etc.);
- • Marca do produto;
- • Apresentação do produto (Tipos de embalagem);
- • Cuidados de conservação (Vide página 12- CAMPO 26);
- • Nome do Representante legal;
- • Nome do Responsável técnico.

→ A solicitação de registro deve ser efetuada pela empresa interessada, junto ao órgão de Vigilância Sanitária do estado, do Distrito Federal ou do município, onde uma das unidades fabris esteja localizada. Para a Petição de Registro são necessários os seguintes documentos:

- 1 - Formulários de Petição 1 e 2 (FP1 e FP2) (disponíveis no site)
- 2 - Via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou guia de vigilância sanitária (GRU) isenta
- 3 - Comprovante de enquadramento de porte da empresa de acordo com a legislação vigente, exceto para as empresas enquadradas como Grande (Grupo I)
- 4 - Dizeres de rotulagem ou modelo de rótulo - referente à última publicação
- 5 - Ficha de Cadastro de Empresa (FCE) – para empresa não cadastrada
- 6 - Documentos exigidos por regulamento técnico específico: para o registro de Sal destinado ao consumo humano, deve ser apresentado o Relatório de Inspeção Sanitária.

→ Quando um mesmo produto for fabricado por unidades fabris distintas de uma mesma empresa, localizadas em um ou mais estados/país ou possuir a mesma base de formulação, poderá ser solicitado o Registro Único. (vide item 5.2.7.1. da Resolução nº 23/00). Nesse caso, para a petição, além dos documentos acima é necessário apresentar um requerimento indicando o motivo da solicitação do Registro Único.

→ ACESSO AO PETICIONAMENTO ELETRÔNICO:

www.anvisa.gov.br/serviços/atendimento_arrecadaçãoeletrônico/peticionamento_eletrônico/email_e_senha_do_gestor/email_e_senha_do_usuario_cadastrado -

A Anvisa, em um dos procedimentos de controle de alimentos, colocou em evidência nacional no ano de 2007 o consumo do suco do Noni, classificado como novo alimento, por não possuir histórico de consumo no Brasil.

CASO DE “NOVO ALIMENTO” SEM REGISTRO COMERCIALIZADO NO BRASIL

A Gerência Geral de Alimentos da Anvisa avaliou por diversas ocasiões produtos contendo Morinda citrifolia ou Noni, incluindo o suco. Os estudos toxicológicos encaminhados pelas partes interessadas foram limitados e considerados insuficientes para comprovar a segurança dos produtos, sendo que a maioria dos estudos foi conduzida com espécies roedoras. Em alguns artigos publicados internacionalmente foram relatados casos de hepatotoxicidade em seres humanos devido ao consumo desse produto.

A Gerência Geral de Alimentos encontrou dificuldade em entender a recomendação de uso do produto pelo fabricante, o qual sugeria a ingestão de apenas 30 ml/dia. Tal recomendação é pouco provável de ser seguida, pois não é compatível com uma porção usual de suco de fruta (200 ml) e levanta dúvidas sobre a finalidade e a segurança do produto.

As evidências científicas avaliadas não comprovaram a segurança dos produtos contendo Morinda citrifolia para uso como alimento, considerando que as publicações científicas sobre o suco de Noni têm trazido muita controvérsia sobre sua segurança como alimento e ainda por tratar-se de uma solicitação de registro de um novo alimento sem histórico de consumo no país, o qual teria consumo livre sem supervisão profissional. Após avaliar que não existia segurança sobre o consumo, ponderando sobre a promoção da saúde da população, a Anvisa proibiu a comercialização no Brasil como alimento até que os requisitos legais que exigem a comprovação de sua segurança de uso sejam atendidos.

Problemas a serem enfrentados

A Anvisa, órgão da esfera federal, conta com o apoio das Vigilâncias Estaduais e Municipais. Mesmo com todo o aparato disponível das VISAS, encontra dificuldade para monitorar todos os produtos passíveis e isentos de registro. Vale ressaltar as dimensões territoriais do país, a grande extensão de fronteiras e uma enorme diversidade da flora. Este órgão tem grandes desafios a enfrentar, entre os quais se pode elencar:

- Risco à saúde dos consumidores com o uso de produtos irregulares
- Dificuldade de fiscalização e monitoramento
- Assimetria de informações
- Competição desleal entre produtos nacionais e importados
- Medicamentos sem registro, comercializados como suplementos, tanto produtos nacionais como importados
- Uma marca – diferentes composições

- Dificuldades para o controle sanitário
- Segurança, qualidade e eficácia
 - Dossiê científico precário
 - Diversidade de modelos regulatórios adotados
 - Ausência de regras específicas de BPF
- Aumento no comércio internacional
 - Comércio pela internet (sites estrangeiros)
 - Importação por pessoa física

Ao avaliar a rotulagem, é possível observar que dizeres de rótulo indicam irregularidades: “Produto Isento de Registro, conforme resolução RDC nº 23, de 06 de dezembro de 1999”.

No Brasil, alimentos apresentados em formatos farmacêuticos (cápsulas, tabletes ou outros formatos destinados a serem ingeridos em dose) só podem ser comercializados depois de avaliados quanto à segurança de uso, quando se consideram eventuais efeitos adversos já relatados. Além disso, precisam ser registrados junto à Anvisa antes de serem comercializados.

De acordo com a Anvisa, produtos conhecidos popularmente como suplementos alimentares não podem alegar propriedades ou indicações terapêuticas. “Propagandas e rótulos que indicam alimentos para prevenção ou tratamento de doenças ou sintomas, emagrecimento, redução de gordura, ganho de massa muscular, aceleração do metabolismo ou melhora do desempenho sexual são ilegais e podem conter substâncias não seguras para o consumo”.

DICAS PARA IDENTIFICAR SUPLEMENTOS QUE NÃO ESTÃO REGULARIZADOS NO BRASIL

- Promessas milagrosas e de ação rápida, como “Perca 5 kg em uma semana!”.
- Indicações de propriedades ou benefícios cosméticos, como redução de rugas, de celulite, melhora da pele, etc.
- Indicações terapêuticas ou medicamentosas, como cura de doenças, tratamento de diabetes, artrites, emagrecimento, etc.
- Uso de imagens e ou expressões que façam referência a hormônios e outras substâncias farmacológicas.
- Produtos rotulados exclusivamente em língua estrangeira.
- Uso de fotos de pessoas hipermusculosas ou que façam alusão à perda de peso.
- Uso de panfletos e .folders para divulgar as alegações do produto como estratégia para burlar a fiscalização.
- Comercializados em sites sem identificação da empresa fabricante, distribuidora, endereço, CNPJ ou serviço de atendimento ao consumidor.

Tânia Maria de Souza Agostinho - Biomédica, Especialista em saúde pública, Mestre em saúde e nutrição. Fiscal de Saúde Pública no Departamento de Vigilância Sanitária de Goiânia. Docente de cursos de Pós-Graduação na Universidade Federal de Goiás - UFG, ICTQ – Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico e Professora Convidada da PUC-GO.

8.VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS

LUCIANA COLLI

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), medicamentos são produtos tecnicamente elaborados com a finalidade de diagnosticar, prevenir e curar doenças ou aliviar seus sintomas, sendo produzidos com rigoroso controle técnico para atender aos parâmetros da legislação sanitária brasileira. Para fabricar medicamentos no Brasil é necessário atender a um conjunto de normas que podem ser específicas para cada tipo de produto. Uma indústria farmacêutica só poderá comercializar seu produto se o medicamento estiver registrado na Anvisa, e para isso ela deverá antes de tudo possuir licença sanitária válida e atual, Autorização de Funcionamento (AFE) e Certificação em Boas Práticas de Fabricação.

O papel desempenhado pelas autoridades sanitárias tem por objetivo garantir produtos seguros e eficazes, que possam restabelecer a saúde dos usuários, e não causar agravos. Dentre as funções da vigilância sanitária está o papel de orientar o setor regulado das melhores práticas para obter um produto diferenciado. Para isso, são coordenadas ações de vigilância sanitária de medicamentos e insumos farmacêuticos.

O medicamento, para chegar ao mercado, precisa ter características que façam dele um produto diferenciado. Isso envolve aspectos técnicos altamente complexos, que começam com a qualidade do insumo, processo e procedimentos operacionais assertivos. A formulação deve ser exaustivamente testada, e deve ficar comprovado que ela produz os resultados esperados e satisfatórios para desencadear a resposta esperada.

O profissional de regulatórios atua no centro desse processo, integrando o fabricante e o órgão regulador, entendendo as exigências normativas e traduzindo isso em ações corporativas e coletivas em prol de um único resultado: um medicamento de qualidade.

Por isso, e com esse objetivo, é importante conhecer em profundidade a estrutura regulatória do país e os diferentes tipos de medicamentos, seu processo de registro e as implicações de cada um. Adiante será possível conhecer um pouco melhor como funciona o registro de cada grupo de medicamentos disponíveis no mercado.

1.1 - Registro e pós-registro de medicamentos genéricos e similares

O acesso ao medicamento é hoje muito maior do que era há 15 anos, e o medicamento genérico tem uma grande contribuição para esse fenômeno. Com a publicação da Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999, foi enfim criado no Brasil o medicamento genérico, que é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, 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 designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI).

A política de genéricos faz parte de uma estratégia de ampliação do acesso a medicamentos, por várias características que esse produto possui, dentre elas, por não ser inovador e não possuir um nome de marca. Com isso se tem redução de custo em pesquisa por novas moléculas e gastos com marketing para divulgação e consolidação do produto (DIAS, 2006).

Vários aspectos econômicos justificam a implantação da política de genéricos, um deles é que o mercado farmacêutico é um dos maiores do mundo, ocupa a oitava posição mundial com vendas em 2003 de 5,6 bilhões de dólares por ano. No Brasil, o setor é constituído por 541 empresas entre produtores de medicamentos, indústrias farmoquímicas e importadores, e em dezembro de 2002 apenas 29 empresas estavam produzindo genéricos. Embora expressivo, o consumo de medicamentos, no Brasil, é desequilibrado. Segundo o Ministério da Saúde, 15% da população consomem 48% da produção de medicamentos do país e 51% consomem apenas 16% do mercado, mas somente 40% da população podem adquirir medicamentos (DIAS, 2006).

Outro grande motivador da política de genéricos foi a falsificação de medicamentos no Brasil, que resultou na Comissão Parlamentar de Investigação (CPI) dos medicamentos, que teve início em 17 de novembro de 1999. A CPI dos medicamentos teve por objetivo investigar os reajustes dos preços dos medicamentos e a falsificação de medicamentos (CÂMARA LEGISLATIVA, 1999).

Em função das falsificações, foram efetuadas várias alterações nas embalagens de produtos farmacêuticos, desde a inclusão do nome do princípio ativo, conhecido como nome genérico, até elementos que dificultam a adulteração e a falsificação. Estas ações geraram diversas alterações nas linhas de produção (AVELAR, 2004).

Para coibir a falsificação das embalagens, diversos materiais foram testados e foi escolhido o uso de tinta reativa a metais a ser utilizada de forma que ao ser “raspado” por um metal tipo latão, ou ferro, destacando os dizeres “qualidade” e o logo da empresa. Inicialmente esta tinta era rara e muito cara para os laboratórios; atualmente, é de fácil aquisição no mercado (AVELAR, 2004).

O genérico veio a complementar as ações estratégicas para mitigar a falsificação de medicamentos (na época, existiam vários fatores que tornavam o lançamento do genérico bastante oportuno e adequado). Com a introdução dos genéricos no Brasil houve um aquecimento técnico, científico e regulatório, pois com ele se introduziu o conceito de equivalência farmacêutica, bioequivalência, bioisenção e o sistema de classificação biofarmacêutica (VIEIRA, 2013).

O medicamento genérico surgiu em um mercado em que somente eram conhecidos medicamentos de referência e similar; na época, o registro válido de um similar já tinha vinte anos de existência. Com a Lei dos Genéricos veio também a definição de medicamentos similares (VIEIRA, 2013).

Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, 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 (LEI 9787, 1999).

Um medicamento, para ser genérico, precisa ser bioequivalente a um medicamento de referência, sendo este um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (LEI 9.787, 1999).

A legislação brasileira que regulamenta o registro de medicamentos genéricos e similares inclui, respectivamente, a RDC 17, de 02 de março de 2007, para registro e pós-registro de similares e a RDC 16, de 02 de março de 2007, para registro e pós-registro de genéricos. Ambas as normas foram unificadas recentemente com a publicação da RDC 60, de 10 de outubro de 2014.

Os medicamentos genéricos e similares possuem uma semelhança conceitual muito grande, porém a evolução nas exigências de registro de ambos evoluiu com velocidade diferente. Para genéricos a obrigatoriedade de comprovar a equivalência terapêutica com o de referência foi imediata à publicação da lei dos genéricos; os similares apenas tiveram essa exigência em 2003, com a publicação da Resolução 133, de 29 de maio de 2003, e a Resolução 134, de 29 de maio de 2003, que estabeleceu o prazo para os fabricantes de similares apresentarem os testes de equivalência terapêutica (VIEIRA, 2013).

O prazo de adequação foi dividido em três grupos: no primeiro grupo com listagem específica na referida legislação, o estudo deveria ser apresentado no prazo de até um ano e meio após a publicação da resolução. No segundo grupo, de medicamentos antibióticos, antirretrovirais e antineoplásicos, os estudos deveriam ser apresentados na primeira renovação após a publicação da resolução. Os demais medicamentos similares poderiam entregar o estudo na segunda renovação (VIEIRA, 2013).

Atualmente, a maioria dos fabricantes de medicamentos similares já apresentou os estudos de bioequivalência à Anvisa, por isso ocorreu unificação das RDCs 17/2007 e 16/2007, resultando na RDC 60/2014.

A publicação da RDC 58, de 10 de outubro de 2014, cria regras para que os similares também sejam intercambiáveis com os medicamentos de referência, porém só poderão se adequar à RDC 58/2014 aqueles medicamentos cujos estudos de bioequivalência já foram enviados e analisados pela Anvisa. A RDC 58/2014 cria medidas para que os titulares de registro de medicamentos possam ter intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Para isso, os detentores de registro de medicamentos similares devem protocolar uma petição de alteração do texto da bula do medicamento similar. Esta é uma petição eletrônica, e não precisa de manifestação da Anvisa; a implementação é imediata (RDC 58, 2014).

Com as últimas modificações e a unificação das normas para registro e pós-registro de medicamentos

novos, similares e genéricos, o registro de medicamentos não sofreu modificações significativas, apenas a junção em um único dispositivo para o registro de medicamentos.

Para o registro de medicamentos genéricos e similares são necessárias algumas medidas antecedentes ao registro, que são:

- consultar a lista de medicamentos de referência disponível no portal da Anvisa;

Se o medicamento alvo de registro não tiver nenhuma referência, a Anvisa deverá ser notificada, pois cabe à agência o processo de eleição de um medicamento de referência.

A RDC 60/2014 estabelece que não serão admitidos para fins de registro como medicamento genérico ou similar: produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano; medicamentos fitoterápicos; medicamentos específicos; medicamentos dinamizados; medicamentos de notificação simplificada; antissépticos de uso hospitalar; produtos com fins diagnósticos e contrastes radiológicos; radiofármacos; gases medicinais; e outras classes de medicamentos que venham a possuir legislação específica para seu registro.

A documentação administrativa do registro é composta por: formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados; comprovante de pagamento da GRU; modelo de texto de bula; layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, referente a cada local de fabricação; cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido, emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC (RDC 60, 2014).

A documentação técnica da qualidade é composta por:

- insumo farmacêutico ativo (IFA): nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB); estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa; propriedades físico-químicas: forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa; nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com os respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA; descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica (RDC 60, 2014).

- elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas; controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA (RDC 60, 2014).

- estabilidade: um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de estresse e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem (RDC 60, 2014).

- desenvolvimento da formulação: resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem; informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado; documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração; dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado(s) na formulação; e justificativa no caso de excesso de ativo (RDC 60, 2014).

- produto terminado: descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB); informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula, e indicação das respectivas referências de especificações de qualidade descritas na Farmacopeia Brasileira ou em outros códigos oficiais autorizados pela legislação específica vigente; descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado; e justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes (RDC 60, 2014).

- produção do produto terminado: dossiê de produção referente a 1 (um) lote; nome e responsabilidade de cada fabricante, incluindo terceirizados, e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração; fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final; informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários e) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades; controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo; e relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão. (RDC 60, 2014).

- controle de qualidade das matérias-primas: especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento; informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível; e especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento (RDC 60, 2014).

- controle de qualidade do produto terminado: especificações, métodos analíticos e laudo de análise, acompanhados de referência bibliográfica, incluindo relatórios de validação de método analítico; e gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável (RDC 60, 2014).

- embalagem primária e embalagem secundária funcional; descrição do material de embalagem; e relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem (RDC 60, 2014).

- envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações (RDC 60, 2014).

- estudos de estabilidade do produto terminado: relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade; resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original; e resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo (RDC 60, 2014).

Um dos documentos mais críticos de um registro de medicamentos genéricos e similares é o estudo de equivalência farmacêutica, pois ter resultados positivos, neste tipo de teste, depende e muito da formulação do medicamento. Um medicamento genérico ou similar deve ter obrigatoriamente o mesmo princípio ativo e dosagem de um medicamento de referência, entretanto não é obrigatório que tenha a mesma formulação. A variável formulação com seus excipientes e adjuvantes farmacotécnicos permite

infinitas combinações em termos de formulação, e conseqüentemente de biodisponibilidade.

A execução de ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos requer planejamento para garantir a confiabilidade dos resultados. As considerações no momento de planejamento destes estudos devem ser a respeito dos parâmetros físico-químicos, seleção de voluntários, metodologia analítica utilizada para quantificar o fármaco. É um estudo multidisciplinar, com participação de farmacêuticos e médicos, um participando na análise de parâmetros farmacocinéticos e o outro no protocolo experimental envolvendo os voluntários (STORPIRTIS, 1995).

No pós-registro, o fabricante deverá monitorar o medicamento no mercado, com as ações de farmacovigilância, produzindo relatórios de acompanhamento (RDC 60, 2014).

No final de cinco anos, mais especificamente no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, o fabricante deverá realizar o pedido de renovação do referido registro e, para tanto, deverá apresentar os seguintes documentos: formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados; comprovante de pagamento da GRU; sumário executivo em português referente ao período de cinco anos do Relatório Periódico de Farmacovigilância do mesmo período; e documento comprobatório de venda no último quinquênio de vigência do registro, contendo os números das notas fiscais emitidas no Brasil e a relação de estabelecimentos compradores em um mínimo de 1 (uma) nota fiscal emitida no país, por forma farmacêutica e concentração (RDC 60, 2014).

1.2 - Registro e pós-registro de medicamentos específicos

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária definiu em 2011, por meio da RDC 24, de 14 de junho de 2011, regras para o registro de medicamentos específicos. A norma agrupa medicamentos diversos que não pertencem às outras classificações, não podendo ser classificados como medicamentos genéricos, medicamentos similares e outros.

São considerados medicamentos específicos às soluções para irrigação, diálise, enemas e expansores plasmáticos; Concentrados Polieletrólíticos para Hemodiálise (CPHD); nutrição parenteral; soluções de grande e de pequeno volume, parenterais ou não, tais como, água para injeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrolíticos ou açúcares e poliálcoois; opoterápicos isolados ou associados entre si e/ou a derivados vegetais e/ou vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas e/ou fitofármaco; medicamentos à base de fitofármaco ou associações deste às vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas; medicamentos à base de rutina e/ou quercitina e/ou hesperidina e/ou diosmina e/ou troxerutina e/ou cumarina, isolados ou associados entre si; produtos para a prevenção da desidratação e para a manutenção da hidratação; antiácidos isolados ou associados entre si e/ou a antifiséticos, com exceção daqueles previstos na Lista de Medicamento Referência da Anvisa e na Notificação Simplificada de Medicamentos, conforme RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006, que instituiu o Regulamento Técnico para a Notificação Simplificada de Medicamentos, ou suas atualizações; medicamentos à base de silimarina e/ou acetilmetionina e/ou metionina e/ou colina e/ou betaína e/ou ornitina e/ou acetilcisteína e/ou ácidos biliares, isolados ou associados entre si, conforme finalidade de uso definida pelo Painel de Avaliação de Hepatoprotetores, publicado pela Anvisa, na RDC nº 41, de 26 de fevereiro de 2003, ou suas atualizações; medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais de uso tópico ou injetável; medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas isolados ou associados entre si, para uso oral, com pelo menos um dos componentes acima dos limites nutricionais estabelecidos pela IDR; medicamentos à base de derivados vegetais associados a vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas e/ou fitofármaco; medicamentos de uso tópico à base de cânfora, com exceção daqueles previstos na Notificação Simplificada de Medicamentos, conforme RDC 199, de 26 de outubro de 2006, que instituiu o Regulamento Técnico para a Notificação Simplificada de Medicamentos, ou suas atualizações (RDC 24, 2011).

É importante conhecer melhor os produtos que estão incluídos nos medicamentos específicos, quais suas características e particularidades, como as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal que são de base aquosa, estéreis, apirogênicas, acondicionadas em recipiente único com capacidade de 100 mL ou mais, esterilizadas terminalmente (RDC 24, 2011).

Os Concentrados Polieletrólíticos para Hemodiálise (CPHD) são produtos obtidos de concentrado de

eletrólitos, com ou sem glicose, apresentados na forma sólida ou líquida para emprego na terapia de diálise renal, após diluição recomendada pelo fabricante e utilizando equipamento específico (RDC 24, 2011).

Os produtos para a prevenção da desidratação e manutenção da hidratação são soluções prontas para uso e/ou soluções concentradas para serem diluídas e/ou pós ou grânulos para diluição em água para prevenção da desidratação e para a manutenção da hidratação oral (RDC 24, 2011).

A Nutrição Parenteral (NP) é uma solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipientes de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (RDC 24, 2011). E as soluções parenterais (SP) são soluções injetáveis, estéreis e apirogênicas, de grande ou pequeno volume, próprias para administração por via parenteral. As soluções parenterais podem ser divididas em de pequeno e grande volume respectivamente. São conhecidas pela sigla SPGV para grande volume e SPPV para pequeno volume. As soluções parenterais de pequeno volume possuem embalagens com volume até 100 mL e as de grande volume têm embalagens com volume de 100 mL a 1.000 mL (RDC 24, 2011).

Os opoterápicos são medicamentos obtidos a partir de glândulas, tecidos, outros órgãos e secreções animais destinadas a fim terapêutico ou medicinal (RDC 24, 2011).

Os fitofármacos são substâncias purificadas e isoladas a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida e atividade farmacológica. São utilizadas como ativo em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa. Não são considerados fitofármacos compostos isolados que sofram qualquer etapa de semissíntese ou modificação de sua estrutura química (RDC 24, 2011).

Para regularização desses medicamentos, a Anvisa possui normas aplicáveis divididas em:

- Concentrados polieletrólíticos para hemodiálise:

- RDC 08, de 02 de janeiro de 2001;

- RDC 24, de 14 de junho de 2011;

- Produtos de reidratação oral:

- Portaria 108, 25 de julho de 1991;

- RDC 24, de 14 de junho de 2011;

- Nutrição parenteral:

- Portaria 272, de 08 de abril de 1998;

- RDC 24, de 14 de junho de 2011;

- Soluções parenterais de grande volume:

- RDC 24, de 14 de junho de 2011.

Para registrar um determinado medicamento específico na Anvisa, o fabricante deverá enviar os seguintes documentos: formulários de petição (FP); via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou isenção, quando for o caso; cópia da licença de funcionamento da empresa (alvará sanitário), atualizada, ou protocolo da solicitação da renovação da referida licença; cópia do CRT, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia; cópia do protocolo da notificação da produção de lotes piloto; cópia do CBPFC, atualizado, emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o medicamento classificado como específico será fabricado; e relatório técnico (RDC 24, 2011).

O relatório técnico deverá conter as seguintes informações: relatório de estabilidade do medicamento; dados do derivado vegetal, do fitofármaco, do derivado de síntese ou semissíntese e do opoterápico, quando presentes; layout das embalagens primária e secundária, modelo de bula, e rótulo, conforme legislação vigente; documentação referente a cada local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação; relatório de produção; controle de qualidade; e relatório técnico com informações de segurança e eficácia, quando aplicável (RDC 24, 2011).

No relatório de produção devem constar informações de forma farmacêutica; descrição detalhada da

fórmula conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI) ou a denominação utilizada no Chemical Abstracts Service (CAS); descrição da quantidade de cada componente expresso no Sistema Internacional de unidades (SI) por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula; tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos; descrição de todas as etapas do processo de produção, contemplando os equipamentos utilizados; metodologia de controle do processo produtivo; e descrição dos critérios de identificação do lote industrial (RDC 24, 2011).

Para comprovar a adequação do controle de qualidade deve-se enviar: controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) de acordo com a legislação vigente; laudo de análise de todas as matérias-primas utilizadas e do produto final, contendo as especificações empregadas; referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela Anvisa, de acordo com a legislação vigente; e especificação do material de embalagem primária do medicamento (RDC 24, 2011).

Quando o medicamento específico for um derivado vegetal, será necessário o envio de: testes de autenticidade, caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica; descrição da droga vegetal em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, ou, em sua ausência, publicação técnico-científica indexada ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado, testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico; umidade e/ou perda por dessecação; pesquisa de matérias estranhas; pesquisa de contaminantes microbiológicos; e pesquisa de metais pesados; método de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizada, com seus devidos controles, quando cabível; método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações; avaliação da ausência de aflatoxinas, a ser realizada quando citada em monografia específica em farmacopeia reconhecida ou quando existir citação em literatura científica da necessidade dessa avaliação ou de contaminação da espécie por aflatoxinas; local de coleta; perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; e análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico (RDC 24, 2011).

Em casos em que o medicamento específico for um opoterápico, será necessário o envio de relatório com as seguintes informações: características organolépticas; solubilidade; absorvância; e material insaponificável. Testes de pureza e integridade incluindo: pesquisa de anisidina, peróxido, oligômeros, estearina, resíduos de solventes e pesticidas; pesquisa de metais pesados: mercúrio, cádmio, chumbo e arsênio; pesquisa de contaminantes microbiológicos; pesquisa de dioxinas, furanos e bifenilpoliclorados. Testes de identificação; e doseamento (RDC 24, 2011).

Faz parte da documentação integrante do dossiê de registro do produto o relatório de segurança e eficácia Segurança e Eficácia, com informações como relatório de segurança e eficácia pré-clínica e clínica; ou dados de literatura técnico-científica que contemplem essas informações; ou tradicionalidade de uso (RDC 24, 2011).

Alguns produtos estão isentos de comprovação de eficácia e segurança de acordo com o artigo 33 da RDC 24/2011. São eles as vitaminas e/ou minerais; derivado vegetal do Panax ginseng; medicamentos à base de própolis para uso tópico; medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos; produtos para a prevenção da desidratação e para a manutenção da hidratação; os CPHD.

1.3 - Registro e pós-registro de medicamentos biológicos

A RDC 55, de 16 de dezembro de 2010, define medicamento biológico como o produto não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso).

São moléculas complexas de alto peso molecular, obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada (Anvisa, 2014).

Os medicamentos biológicos mais comuns são: vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos, medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal, medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos, anticorpos monoclonais, medicamentos contendo

micro-organismos vivos, atenuados ou mortos, probióticos e alérgenos (RDC 55, 2010).

A definição de cada item segundo a RDC 55/2010 é:

- Vacinas: produtos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno.
- Soros hiperimunes: produtos biológicos terminados, que contêm imunoglobulinas específicas, de origem heteróloga, purificadas, que, quando inoculados, são capazes de neutralizar seus antígenos específicos.
- Hemoderivados: medicamentos biológicos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização, normalização e controle de qualidade, que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade.
- Biomedicamentos: são medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.
- Anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas.
- Probióticos: são preparações que contêm microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro.

O desenvolvimento de medicamentos biológicos é bem diferente dos medicamentos provenientes de vegetais, de drogas sintéticas e outros que são tradicionalmente utilizados. Em termos de medicamentos novos, genéricos e similares, cuja origem está em fármacos obtidos por síntese orgânica, a pesquisa e o desenvolvimento desses produtos são fundamentais na constante busca por novas moléculas eficazes e seguras para várias doenças atualmente conhecidas. A busca é por tratamentos melhores e mais confortáveis para substituir os já existentes.

O processo de pesquisa de medicamentos biológicos segue duas vertentes, que são: pesquisa por vacinas, com ação terapêutica e/ou preventiva; as outras são substâncias terapêuticas de base biotecnológica, com proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais e hemoderivados (REIS, 2010).

O processo de fabricação é muito particular e diverso; alguns medicamentos biológicos são obtidos a partir da purificação de fluidos biológicos e/ou tecidos de origem animal. Esses medicamentos são gerados por processos biotecnológicos em que células vivas, mantidas em laboratório, atuam como “fábricas” em linha de produção. A garantia de qualidade e as boas práticas precisam estar inseridas neste contexto o tempo todo, para que os produtos que cheguem ao mercado possuam qualidade, sejam seguros e eficazes (ARAÚJO, 2012).

O mercado de medicamentos biológicos tem uma tendência ao crescimento, isso devido à diminuição da descoberta de novas moléculas de origem sintética e o envelhecimento da população em muitos países, o que cria demanda crescente por medicamentos para doenças crônicas. Já é possível ver um crescimento projetado para este mercado de 21% para 2016; a venda de biológicos entre 2002 e 2010 foi de 17% das vendas de medicamentos. Nos Estados Unidos o registro de novos produtos biológicos representou 44% do total de registros (REIS, 2011).

O arcabouço sanitário brasileiro de medicamentos biológicos é composto pelas seguintes legislações:

- Portaria 174, de 11/11/1996 – Normas técnicas de produção e controle de qualidade dos soros antiofídicos, antitóxicos e antirrábico;
- RDC 323, de 10/11/2003 – Regulamenta os registros, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos;
- RDC 233, de 17/08/2005 – Registro, alteração de registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos;
- RDC 55, de 16/12/2010 – Registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos;
- RDC 49, de 20/09/2011 – Realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de

fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos;

- RDC 50, de 20/11/2011 – Procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alteração pós-registro de produtos biológicos;

- RDC 53, de 19/10/2011 – Institui a Câmara Técnica de Produtos Biológicos (Catebio);

- RDC 24, de 14/05/2013 – Altera a RDC 49 de 20/09/2011, que dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos;

- RDC 25, de 14/05/2013 – Altera a RDC 50 de 20/09/2011, que dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos.

Para registrar um produto biológico no Brasil, o fabricante deverá dispor dos seguintes documentos: formulários de petição de registro - FP1 e FP2, devidamente preenchidos; via original GRU; declaração do enquadramento do porte (capacidade econômica) da empresa; cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário; cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU); cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia, comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim; justificativa técnica para o registro do produto; cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante; cópia do CBPF, emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza o fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante; histórico da situação de registro do produto biológico em outros países, quando for o caso; cópia do comprovante de registro no país de origem do produto biológico, emitido pela respectiva Autoridade Sanitária competente; cópia do modelo de bula aprovada pela autoridade sanitária competente do país de origem, acompanhada de tradução juramentada; modelos de bula e embalagens primária e secundária, de acordo com a legislação vigente; dados de farmacovigilância atualizados, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável; código de barras (GTIN), para toda(s) a(s) apresentação(ões) ou mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto de acordo com a legislação sanitária vigente; cópia do compêndio nacional, internacional ou interno da empresa com a determinação das especificações do produto biológico terminado; informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre o controle de EET, quando aplicável; relatório técnico; relatório de experimentação terapêutica; e relatório de farmacovigilância (RDC 55, 2010).

Além da documentação do processo, é necessário o envio de relatório técnico que deverá englobar dados do produto, etapas de fabricação, controle de qualidade, transporte e excipientes.

Para o produto é necessário o envio de: forma farmacêutica e apresentação; composição completa da formulação, com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB), se houver, ou Denominação Comum Internacional (DC) ou, na sua ausência, a denominação Chemical Abstracts Service (CAS), indicando as unidades de medidas utilizadas; funções que cada substância desempenha na fórmula; via(s) de administração; instruções de uso, quando for o caso; indicações, finalidade ou uso a que se destina; contra-indicações; efeitos colaterais; reações adversas; restrições ou cuidados que devem ser considerados; precauções e advertências; interações medicamentosas e alimentares; alteração nos testes laboratoriais; sinais, sintomas e condutas, em caso de superdoses; prazo de validade; cuidados de conservação; temperatura de conservação; temperatura de transporte; especificações do material da embalagem primária e secundária; e códigos ou convenções utilizados pela empresa para identificação dos lotes de princípio ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado (RDC 55, 2010).

Para evidenciar as etapas de fabricação, são necessários: protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo; lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação; descrição detalhada de todas as etapas de fabricação do produto biológico, do diluente e do adjuvante; identificação e justificativa para a seleção das etapas críticas do processo de fabricação; descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações; escala de pro-

dução em todas as etapas de fabricação, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido para comercialização; descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto biológico terminado; relatório da validação dos procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável; relatório de validação das etapas críticas do processo de fabricação; e validação e justificativa para os reprocessos (RDC 55, 2010). Quanto às atividades de controle de qualidade, é importante enviar: descrição de todos os testes de controle de qualidade realizados, desde o princípio ativo até o produto terminado; descrição dos padrões de referência utilizados; validação de metodologias analíticas de acordo com a legislação sanitária vigente; e referência e justificativa para cada especificação determinada nos testes de controle de qualidade (RDC 55, 2010).

Para o transporte é necessário: qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte e validação dos procedimentos de transporte do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante; e qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte do produto biológico terminado em território nacional (RDC 55, 2010). Quanto a excipientes, são necessários: descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade; especificações dos excipientes; descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com o princípio ativo; estudo demonstrando a eficácia do conservante utilizado, para aqueles produtos que contenham algum conservante em sua formulação final (RDC 55, 2010).

Para produtos hemoderivados, além da documentação acima indicada, a empresa deverá apresentar uma declaração da origem do hemoderivado, testes sorológicos para HIV – a, HIV 2; vírus da hepatite C – HCV, vírus da hepatite B – HBV, antígeno de hepatite B e sífilis (RDC 55, 2010).

Em caso de produto biológico novo, deve ser apresentado o relatório de experimentação terapêutica além de todos os documentos aplicáveis aos demais produtos, contemplando: estudos não clínicos, estudos clínicos completos de fase I, II e III (RDC 55, 2010).

O pós-registro de medicamentos biológicos é regulamentado pela RDC 24, de 14 de maio de 2013, que alterou a RDC 49, de 20 de setembro de 2011. Os procedimentos de pós-registro são suspensão e reativação de fabricação, cancelamento de registro entre outros. A empresa fabricante na vigência do registro poderá ter necessidade de alterar métodos analíticos, excipientes e diluentes do produto, embalagem primária e/ou secundária, nome comercial, local de fabricante, etc. (RDC 24, 2013).

As alterações pós-registro podem ser de três níveis: 1, 2 e 3. No caso de alterações de nível 1, ou alteração menor, são alterações de baixa complexidade, que dispensam autorização prévia da Anvisa para implementação; nas alterações de nível 2, que são alterações moderadas, a complexidade é média e necessitam de autorização da Anvisa para serem implementadas, e as de nível 3 ou alteração maior são alterações pós-registro de alta complexidade, e também necessitam de autorização prévia da Anvisa para serem implementadas (RDC 49, 2011).

Ao longo da vigência do registro a empresa deverá gerenciar as alterações de baixa e alta complexidade, observando a necessidade de solicitar a autorização da Anvisa para as alterações de alta complexidade, e no momento de renovação do registro todas as alterações devem ser informadas no dossiê técnico enviado à Agência.

Para renovação do registro de medicamentos biológicos, é necessário enviar para a Anvisa os seguintes documentos: formulário de petição FP1 e FP2 preenchidos; original da taxa de fiscalização paga – GRU; justificativa do requerimento; as informações gravadas em CD-ROM em pdf; cópia da licença de funcionamento da empresa ou alvará sanitário; cópia do Diário Oficial da União da AFE – Autorização de Funcionamento de Empresas; relatório de estudo de estabilidade dos últimos 5 anos; relatório de farmacovigilância; plano de minimização de risco; plasma máster file para hemoderivados; comprovante de comercialização; comprovante de aprovação do preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED); cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) (RDC 49, 2011).

1.4 - Registro e pós-registro de medicamentos homeopáticos

A homeopatia é uma especialidade médica e farmacêutica que consiste em administrar ao doente doses

mínimas do medicamento para evitar a intoxicação e estimular a reação orgânica. A palavra homeopatia oriunda do grego *ómoios*, semelhante, e *páthos*, doente (FONTES, 2013).

A homeopatia surgiu baseada no princípio de Hipócrates, *similia similibus curantur*, onde semelhante cura semelhante. Porém, quem estudou, experimentou e desenvolveu a homeopatia foi Samuel Hahnemann, médico alemão que experimentou em si mesmo os medicamentos, e assim descreveu os quatro princípios da homeopatia: lei dos semelhantes, experimentação no homem são, doses mínimas e remédio único (FONTES, 2013).

Hahnemann, ao longo de sua trajetória, experimentou várias substâncias, descrevendo sua patogenesia, que são os sinais e sintomas observados ao se administrar o medicamento homeopático em um indivíduo sadio. Assim, conseguiu então montar a *Matéria Médica Homeopática*, que é um compilado de várias patogenesias. Até os dias atuais médicos e prescritores utilizam a matéria médica para prescrever os medicamentos homeopáticos.

O entendimento da filosofia homeopática é muito importante para o farmacêutico compreender adequadamente o processo de obtenção do medicamento. Afinal, em farmacotécnica homeopática não temos algumas formas farmacêuticas comuns à alopatia e a técnica é completamente diferente. Pois, como o mecanismo de ação do medicamento homeopático envolve o restabelecimento da energia vital, seu preparo envolve processos para “despertar” a energia da preparação.

A farmacotécnica de preparo dos medicamentos homeopáticos é completamente distinta da farmacotécnica alopatia. Na farmacotécnica homeopática temos formas farmacêuticas sólidas: glóbulos, microglóbulos, tabletes e pós. Na forma líquida, é comum o medicamento ser administrado na forma de gotas, ou ainda na forma de dose única em líquido. Na homeopatia são preparadas formas farmacêuticas semissólidas como: cremes, géis, pomadas, entre outras.

Os medicamentos homeopáticos têm origem animal, vegetal, mineral, etc. O medicamento é preparado a partir das matrizes homeopáticas, que são os insumos ativos, em conjunto com os insumos inertes, que podem ser: lactose, sacarose, álcool etílico, água purificada. Após a diluição do insumo ativo no insumo inerte o frasco sofre succussão 100 vezes.

O processo de preparo do medicamento pode ocorrer em farmácias magistrais ou em indústrias farmacêuticas. Na farmácia magistral ele somente é preparado a partir de uma prescrição médica, ou seja, é um processo magistral, condicionado a uma prescrição, não há lote. Na indústria são produzidos lotes em grande escala e esse produto, o medicamento homeopático industrializado, é comercializado em farmácias e drogarias com orientação do farmacêutico. Quando o medicamento homeopático é industrializado, ele primeiro é produzido e somente depois é prescrito, seguindo uma linha diferente do medicamento manipulado.

O medicamento homeopático industrializado necessita ter registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Apenas os medicamentos homeopáticos notificados estão isentos de registro, por isso é importante consultar a lista de medicamentos notificados no sítio eletrônico da Anvisa, www.anvisa.gov.br, para verificar se será necessário seu registro ou apenas notificação.

No Brasil a legislação sanitária que regulamenta o registro de medicamentos homeopáticos é a RDC 26, de 30 de março de 2007. A norma dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.

Os medicamentos homeopáticos obtidos com um único insumo ativo ou por mais de um, caracterizando um composto, devem ser registrados junto à Anvisa antes de serem comercializados. Neste contexto, é importante estar familiarizado com os termos usualmente empregados na especialidade homeopática para o entendimento da legislação.

1.4.1 - Obtenção do medicamento homeopático

Na farmacotécnica homeopática o preparo do medicamento ocorre por diluição do insumo ativo em insumo inerte e posteriormente ocorrem succussões, que consistem na agitação vigorosa e ritmada, manual ou mecânica, rigorosamente no sentido vertical, contra anteparo semirrígido, de drogas ou fármacos sólidos ou líquidos totalmente solúveis em insumo inerte adequado (RDC 26, 2007).

No momento em que se realizam a diluição e a succussão, é obtida uma potência do medicamento. Isso

obedece à escala selecionada, que poderá ser centesimal hahnemanniana ou CH, decimal hahnemanniana ou DH. A escala centesimal hahnemanniana é assim chamado por ser uma diluição de uma parte de insumo ativo para 100 partes de insumo inerte. Na escala decimal hahnemanniana a diluição é de 1 parte de insumo ativo para 10 partes de insumo inerte. A farmacopeia e a RDC 26/2007 não permitem interconversão entre as escalas. Outras escalas e métodos estão disponíveis na Farmacopeia Homeopática Brasileira 3ª edição.

Em casos em que a droga ou o fármaco sólido ou líquido é insolúvel, o método de preparo indicado é a trituração, que é uma preparação obtida por trituração manual ou mecânica, de drogas ou fármacos insolúveis em etanol ou água. Emprega-se neste caso lactose ou outro insumo inerte adequado (RDC 26, 2007).

As matrizes, que são o produto das diluições e succussões, podem ser preparadas infinitamente, seguindo a ordem de 1CH, 2CH, 3CH, formando um acorde de potências que, segundo a RDC 26/2007, é um insumo ativo em mais de uma potência. Com as matrizes, os glóbulos, tabletes, pós podem ser impregnados, deixando assim de ser inertes. A impregnação é justamente esse processo de o insumo inerte entrar em contato com o insumo ativo.

Quando a forma farmacêutica estiver completamente impregnada pelo insumo ativo e este produto devidamente embalado, foi obtido o medicamento homeopático, que se encontra pronto para comercialização.

1.4.2 - A RDC 26/2007 e o registro do medicamento homeopático

O registro de medicamentos homeopáticos no Brasil é regulamentado pela RDC 26, de 30 de março de 2007. Os medicamentos homeopáticos podem ser passíveis de notificação ou registro. Para verificar se o produto em questão deve ser registrado ou notificado é necessário realizar uma consulta no sítio eletrônico da Anvisa. Se o medicamento em questão é um medicamento passível de notificação, o procedimento da empresa junto à Anvisa será enviar dossiê técnico com os seguintes documentos: nome do farmacêutico responsável e número de CRF; nome da empresa notificadora; número de CNPJ; endereço completo; número do SAC; informações do fabricante quando aplicável; CNPJ do fabricante; endereço completo do fabricante; Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle com o número da resolução de concessão; identificação do insumo ativo; potência e escala do insumo ativo; forma farmacêutica; prazo de validade; relatório de estudo de estabilidade; layout da rotulagem e folheto de orientação ao consumidor.

Em caso de o medicamento homeopático ser registrado na Anvisa, o primeiro procedimento da empresa é enviar a notificação de produção de lotes piloto, pois, para a empresa realizar os estudos de estabilidade, segurança e eficácia, é necessário produzir um lote piloto. A Anvisa dispõe de um Guia para Notificação de Lotes Piloto de forma a orientar o setor regulado na elaboração deste documento.

Após a notificação de produção de lotes piloto, a fabricação dos mesmos e a execução dos estudos, a empresa poderá montar o dossiê de registro com os seguintes documentos: formulários de petição FP1 e FP2 devidamente preenchidos; via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária (GRU); comprovante de enquadramento de porte da empresa; cópia da Autorização de Funcionamento e do Alvará Sanitário da empresa; certificado de responsabilidade técnica atualizado, emitido pelo CRF; Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) para a linha de produção na qual o produto será fabricado; ou ainda cópia do protocolo.

Quando a empresa que está requerendo o registro não é a empresa fabricante, é necessário enviar os documentos anteriormente citados, exceto formulário FP1 e FP2 (estes devem ser preenchidos apenas pelo requerente) e juntamente deverão ser adicionados os seguintes documentos:

- Relatório detalhado de produção, de controle de qualidade e “layout” de rotulagem (embalagem primária e secundária) e bula.

O dossiê deverá conter ainda informações detalhadas quanto à produção do medicamento; a RDC 26/2007 solicita os seguintes dados: forma farmacêutica; fórmula completa (nome, potência, escala e método); descrição detalhada de todas as etapas do processo de produção, informações a respeito dos equipamentos utilizados; metodologia de controle durante o processo produtivo; tamanho do lote (mínimo e máximo); critérios de identificação do lote; prazo de validade (estudo de estabilidade acelerado, estudo de estabilidade de longa duração, concluído ou em andamento).

Os resultados obtidos no controle de qualidade do medicamento também devem ser evidenciados,

por isso é necessário enviar: método de análise empregado e especificações; cópia da referência bibliográfica reconhecida pela Anvisa; metodologia de validação quando aplicável (em métodos não farmacopeicos); evidenciar o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, quando aplicável, e a ausência desse documento deverá ser devidamente justificada; cópia do laudo de análise do fornecedor referente a insumos ativos e insumos inertes com os métodos descritos nas farmacopeias e compêndios reconhecidos pela Anvisa. Os ensaios de controle de qualidade se aplicam para o produto acabado, a granel, insumo ativo e insumo inerte (RDC 26, 2007).

Para o registro de medicamentos na Anvisa é necessário comprovar a indicação, eficácia e segurança do produto. No caso do medicamento homeopático há necessidade de acrescentar essas informações no dossiê técnico. Isso é feito em respeito às particularidades dos medicamentos homeopáticos. Em caso de medicamentos dinamizados fabricados segundo os fundamentos da homeopatia, homotoxicologia ou medicina antroposófica, deve ser apresentada sua indicação terapêutica. Esse documento é escrito com base em matérias médicas homeopáticas e em referências bibliográficas reconhecidas pela Anvisa. A comprovação é feita com o envio à Anvisa de uma cópia da referência bibliográfica. Quando o medicamento que for alvo do registro for um composto, é necessário enviar a matéria médica de cada um dos componentes do composto. É importante que cada insumo ativo esteja inscrito em ao menos duas matérias médicas homeopáticas (RDC 26, 2007).

Para registro de produtos importados é necessário enviar à Anvisa o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle; se o fabricante no exterior não possuir ainda o certificado, é aceito o envio do pedido de inscrição na Anvisa acompanhado do certificado emitido pela autoridade sanitária no país de origem. Em casos de produtos importados a granel ou em embalagem primária é necessário apresentar: autorização da empresa fabricante para comercialização do produto no Brasil; ou justificativa da ausência deste documento; cópia do certificado de registro do medicamento emitido pela autoridade sanitária do país de origem; metodologia do controle de qualidade físico-química, química e microbiológica a ser realizada pelo importador (RDC 26, 2007).

Em casos de necessidade de importar amostras do produto para realizar estudos de estabilidade é necessário solicitar autorização à Anvisa. Além do estudo de estabilidade, o fabricante no Brasil deverá fixar prazo de validade do produto importado considerando a data de fabricação no exterior (RDC 26, 2007).

1.4.3 - O pós-registro de medicamentos homeopáticos

Após a publicação do registro no Diário Oficial da União, o medicamento poderá ser comercializado em todo o território nacional. De acordo com a Lei 6.360/1976, o registro terá validade de 5 anos, contando a partir da data de publicação. Neste período a empresa deverá acompanhar e documentar sua comercialização no mercado. De acordo com o artigo 12, parágrafo 6º, a revalidação deverá ocorrer no primeiro semestre do último ano do quinquênio da validade, o profissional deverá ficar atento a este prazo, pois, após o mesmo, se não houver envio de petição de revalidação, o registro será considerado caduco, não podendo mais ser comercializado.

Para a revalidação dos registros a Anvisa solicita os seguintes documentos: formulários de petição; original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária; Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo CRF; cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento por forma farmacêutica; listagem com as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do DOU, ou na ausência, cópia do protocolo da (s) petição (ões) correspondente (s); para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e, ou biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil (RDC 26, 2007).

1.5 - Medicamentos de notificação simplificada

Medicamentos de notificação simplificada são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elab-

orados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa na qual existe baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar consequências e/ou agravos à saúde. São medicamentos tradicionalmente utilizados na terapêutica.

Muitos dos medicamentos de notificação simplificada têm a composição de suas fórmulas no formulário nacional, que é uma publicação da farmacopeia brasileira. O formulário nacional foi elaborado por um comitê chamado de Comitê Técnico Temático da Comissão da Farmacopeia Brasileira, que é composto por profissionais de conhecida capacidade técnica, científica e intelectual. Essa equipe viabilizou a concepção do manual (BRASIL, 2011).

As fórmulas incluídas no formulário nacional são de uso consagrado e amplamente aplicadas na terapêutica, atendendo a necessidades básicas de saúde pública. A comissão testou e testou as formulações e seus componentes de maneira a evitar incompatibilidades e ainda garantir a qualidade dos produtos obtidos a partir do formulário.

A legislação sanitária brasileira, que regulamenta os medicamentos de notificação simplificada, é a RDC 199, de 26 de outubro de 2006, da Anvisa. A referida norma descreve as regras para uma empresa fabricante de medicamentos registrá-los. É possível no sítio eletrônico da Anvisa consultar os medicamentos notificados. A pesquisa poderá ser por medicamento ou empresa e as categorias são medicamentos de baixo risco, dinamizado, gases medicinais e drogas vegetais. A consulta pode ser feita ainda por linha de produção, os sólidos, semissólidos, líquidos e soluções estéreis. Ao finalizar o preenchimento destes itens basta selecionar o medicamento e clicar em consultar (figura 1; tabela 1).

A denominação medicamento de baixo risco é muito discutida no meio acadêmico, principalmente por epidemiologistas e pesquisadores, avaliando-se que risco é probabilidade versus impacto. Pode-se dizer que medicamentos de baixo risco têm pouca possibilidade de causar agravos à saúde do paciente. Uma definição para medicamento de baixo risco são aqueles destinados ao tratamento de doenças de baixa gravidade, autolimitantes, de evolução benigna, que podem ser tratadas sem acompanhamento médico, cujos efeitos nocivos devem ser subclínicos ou leves (PEREIRA, 2013). Por essa razão, os medicamentos de baixo risco são isentos de prescrição.

Gases medicinais são moléculas gasosas destinadas a entrar em contato direto com o organismo humano, sendo utilizadas como opções terapêuticas para diversas doenças. Como exemplo desse grupo temos gases amplamente utilizados na terapêutica como: oxigênio, hélio, óxido nítrico, xenônio e ozônio. A regulamentação sanitária brasileira, a exemplo de outros países, classifica os gases medicinais como medicamentos, e dessa forma eles são isentos de registro, tendo, porém, que ser notificada à Anvisa a sua produção (PEREIRA, 2013).

Para a empresa comercializar medicamentos de notificação simplificada é necessário que possua Certificação em Boas Práticas. Apenas empresas certificadas poderão solicitar a notificação de seus medicamentos na Anvisa. A RDC 199/2006 define notificação como a comunicação à autoridade sanitária federal (Anvisa) referente à fabricação, importação e comercialização dos medicamentos de notificação simplificada.

Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Medicamentos de Notificação Simplificada

Critérios para Consulta

Consultar por: Medicamento Empresa

Categoria:

Linha:

Produção:

Medicamento:

Empresa:

...

Consultar

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - SIA Trecho 5, Área Especial 57 - Brasília (DF) CEP 71.205-050 - Tel: (61) 448-1000 - Disque Saúde: 0 800 61 1997
Copyright © 2005 Anvisa

Figura 1: Consulta de medicamentos de notificação simplificada.

Tabela 1: principais medicamentos de notificação simplificada.

Categoria	Linha de produção	Exemplo de medicamento
Baixo risco	Sólidos	- Bicarbonato de sódio; - Carbonato de cálcio; - Sulfato de magnésio; - Melissa officinalis; - Permanganato de potássio; - Talco mentolado.
	Semissólidos	- Álcool etílico gel; - Creme de enxofre; - Gel de peróxido de benzoíla; - Manteiga de cacau; - Pasta d`água.
	Líquidos	- Água purificada; - Éter alcoolizado; - Iodopolividona; - Mel rosado; - Óleo mineral.
	Soluções estéreis	- Solução de Cloreto de sódio 0,9 estéril; - Solução nasal de Cloreto de sódio 0,9; - Água purificada.
Dinamizado	Sólidos	- Abelloschus; - Acalypha indica; - Acidum aceticum; - Moschus.
	Semissólidos	- BCG; - Draba verna; - Meniscus; - Pepsinum.
	Líquidos	- Hekla lava; - Mercurius dulcis; - Pollen; - RNA.
	Soluções estéreis	----
Gases medicinais	Gases	- Oxigênio.
Drogas vegetais	Sólidos	- Citrus aurantium; - Salix alba; - Punica granatum; - Solanum paniculatum.
	Semissólidos	----
	Líquidos	----
	Soluções estéreis	----

A notificação simplificada tem seu funcionamento por via eletrônica, foi uma proposta inovadora para medicamentos, como já é empregada para cosméticos. As empresas não precisam protocolar na Anvisa documentação de registro ou de cadastro de isenção de visa/registo para medicamentos notificados. Para notificar um medicamento é necessário realizar a habilitação da empresa na Anvisa. A empresa deve entrar no sítio eletrônico www.anvisa.gov.br – serviços – consulta a situação de documentos – serviços – atendimento e arrecadação – medicamento de notificação simplificada – habilitação de empresa – e-mail e senha do gestor eletrônico – escolher o agente regulado – (figura 2) – preencher o formulário (PEREIRA, 2013).

Figura 2: preenchimento de habilitação de empresa.

Após a habilitação da empresa, já possível notificar os medicamentos. Porém, algumas regras devem ser consideradas. A venda dos medicamentos notificados é isenta de prescrição; se a formulação do medicamento for composta por cânfora, o mesmo deverá ser registrado. Qualquer alteração, inclusão e exclusão que ocorrerem no medicamento deverão ser comunicadas à Anvisa através de requerimento próprio.

O estudo de estabilidade deverá seguir o Guia de Estudo de Estabilidade.

Anteriormente ao pedido de notificação a empresa deverá realizar a notificação de lotes piloto de acordo com o Guia para Notificação de Lote Piloto.

A RDC 199/2006 coloca que para proceder à notificação a empresa deverá seguir os seguintes critérios: apenas o fabricante ou importador com Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) poderá solicitar a notificação.

Somente poderão solicitar a notificação as empresas importadoras ou fabricantes com AFE. A notificação é válida por 5 anos; no primeiro semestre do último ano do quinquênio a empresa deverá solicitar a renovação da notificação (RDC 199, 2006).

Se por alguma razão a empresa suspender a fabricação do produto, deverá ser peticionada notificação de exclusão de comercialização do mesmo (BRASIL, 2006).

Os medicamentos de notificação simplificada devem possuir, em sua rotulagem, a frase: “MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC nº /2006. AFE nº:.....” (RDC 199, 2006). Os medicamentos de notificação simplificada são isentos de bula.

Se o fabricante fixar todas as informações legalmente solicitadas na embalagem primária, ele poderá optar por não colocar o produto em embalagem secundária (RDC 199, 2006).

Os medicamentos de notificação simplificada devem ter seu controle de qualidade realizado por metodologia analítica inscrita em compêndio oficialmente reconhecido pela Anvisa.

Se não houver monografia oficial para o produto acabado, os testes realizados deverão estar descritos nos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira. Os laudos de análise de controle de qualidade do produto acabado independente da forma farmacêutica incluem os seguintes testes:

- Características organolépticas/aparência;
- Identificação e teor do(s) princípio(s) ativo(s);
- Limites microbianos: contagem de bactérias e fungos totais e pesquisa de patógenos.

Para as formas farmacêuticas sólidas, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

- Desintegração;
- Dissolução;
- Dureza;

- Peso médio;
- Umidade.

Para as formas farmacêuticas líquidas e semissólidas, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

- pH;
- Densidade;
- Viscosidade;
- Volume ou peso médio.

No estudo de estabilidade de medicamento de notificação simplificada deve-se empregar o plano de estudo de estabilidade reduzido, em que o fabricante poderá conduzir o estudo por agrupamento ou matrização. O modelo por agrupamento é caracterizado por amostragem conduzida por extremos, como: dosagem e tamanho de embalagem. O modelo considera que o medicamento com dosagem e tamanho de embalagem intermediário possui um comportamento de estabilidade condizente com os extremos. Tanto se aplica este modelo para recipientes com tamanho diferente quanto com enchimento diferente. Para a matrização, o plano de estabilidade conta com subgrupos de amostragem; nele é selecionado um número total de amostras possíveis para todos os fatores de combinação, que são testados com frequência especificada. Cada subgrupo é um representante da estabilidade (RDC 199, 2006).

No modelo por agrupamento por dosagem, o estudo é conduzido por múltiplas doses de formulações idênticas ou próximas. Exemplo: cápsulas com diferentes dosagens, excipientes próximos, mesmo equipamento, mesmo processo de fabricação, porém com enchimento diferente. Em comprimidos com dosagens diferentes, excipientes próximos, mesmo equipamento, mesmo processo de fabricação, porém com pesos diferentes. Em caso de géis, cremes e pomadas com diferentes dosagens, mesmos excipientes, mesmo equipamento, mesmo processo de fabricação (RDC 199, 2006).

O modelo por agrupamento por tamanho do recipiente e/ou enchimento é aplicado em estudos nos quais o tamanho do recipiente ou o enchimento variam e as outras características permanecem constantes. Essas características incluem a espessura da parede do recipiente, a geometria de fechamento, a área de superfície do volume, volume morto, taxa de permeabilidade do vapor d'água ou oxigênio por unidade de dosagem, peso ou volume (RDC 199, 2006).

No modelo por matrização podem ser empregadas formulações idênticas ou próximas, exemplo: cápsulas de diferentes dosagens utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com enchimento diferente, comprimidos de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com pesos diferentes; soluções orais com diferentes dosagens, mas com formulações que diferem somente nos excipientes menores, por exemplo: corantes e aromatizantes, géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação (RDC 199, 2006).

1.6 - Registro e pós-registro de medicamentos fitoterápicos

O tratamento das doenças que acometem a humanidade começou em grande parte com os fitoterápicos. Ao observar a natureza, o homem encontrou alternativas para tentar solucionar seus problemas. Muitas descobertas foram ao acaso, motivadas por curiosidade, mas antes de tudo foi um processo empírico. A fitoterapia sempre foi popular, pois o acesso às plantas é grande, e ainda cria o conceito de natural, não prejudica. Com isso, a terapia com medicamentos advindos de plantas sempre representou uma parte importante da medicina e da farmácia (BRAGANÇA, 1995).

Os fitoterápicos sempre representaram uma parcela significativa no mercado de medicamentos. O setor movimenta globalmente US\$ 21,7 bilhões por ano. No Brasil, não existem dados oficiais atualizados, porém, estima-se que esse mercado gira em torno de US\$ 160 milhões por ano. E o fator de atração é o ritmo de crescimento das vendas internamente, mais de 15% anuais, contra 4% do que evoluem as vendas dos medicamentos sintéticos. Em toda a cadeia produtiva, o setor fitoterápico movimenta anualmente cerca de R\$ 1 bilhão (FEBRAFARMA, apud CARVALHO, 2008).

A fitoterapia, por ser muito acessível, muitas vezes é alvo do uso indiscriminado e inadequado por parte da população; é muito comum o uso por indicação de um parente, amigo ou vizinho. Um problema que é comum em tratamentos de origem vegetal é o uso desavisado de medicamentos irregulares, caso em que fabricante e produto não possuem autorização da Anvisa e muito menos registro.

Um fitoterápico somente poderá ser fabricado por uma indústria farmacêutica, com Autorização de Funcionamento de Empresas de indústria farmacêutica e certificação em boas práticas e o medicamento possuir registro. Sem cumprir cada uma dessas etapas o produto não pode ser comercializado no Brasil. No processo de registro são peticionados documentos técnicos que comprovam a eficácia e segurança do produto, de maneira a atuar efetivamente na enfermidade a que se propõe e não causar prejuízo ao paciente (CARVALHO, 2007).

Os medicamentos fitoterápicos são conhecidos e definidos na legislação sanitária brasileira como medicamento fitoterápico (MF) e produto tradicional fitoterápico (PTF). A principal diferença entre ambos é a maneira como se comprova sua eficácia e segurança. Se no medicamento fitoterápico é através de estudos clínicos, no produto tradicional fitoterápico é o tempo de uso na literatura técnico-científica (RDC 26, 2014).

O medicamento fitoterápico pode ser fabricado a partir de droga vegetal ou ainda de um derivado vegetal, sendo droga vegetal a planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada, e derivado vegetal, como o produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros (RDC 26, 2014).

Para registrar no Brasil medicamento fitoterápico (MF) e registrar ou notificar produto tradicional fitoterápico (PTF) é preciso observar o colocado na RDC 26, de 13 de maio de 2014. Por meio de suas normas, a Anvisa controla o consumo e acompanha a comercialização dos medicamentos derivados de plantas em todo o território nacional. O arcabouço normativo de fitoterápicos segue a Lei 6360, de 1973, que é regulamentada pelo Decreto 8.077, de 2013. A normativa de fitoterápicos segue ainda com legislações específicas como a IN 5/10 que fala sobre a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia, a IN 5/08 com a lista de registro simplificado. Para realizar estudos de toxicidade pré-clínica a Resolução 90/04, para alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro a Resolução 91/04.

Segundo definição da RDC 26/2014, fitoterápico é o produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal.

Uma indústria farmacêutica, para produzir medicamento fitoterápico, precisa ser certificada em boas práticas, ou seja, é necessário possuir o CBPFC emitido pela Anvisa e válido, como dito anteriormente. Para isso, a empresa precisa estar adequada à RDC 17/10 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação. Em situações em que o fabricante pretende fabricar produto tradicional fitoterápico (PTF), a empresa deverá estar adequada à RDC 13, de 14 de março de 2013. Essa norma dispõe das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos e o texto possui cuidados específicos para garantir a qualidade de acordo com a especificidade desses produtos.

Para registrar o fitoterápico algumas medidas devem ser tomadas, por exemplo, caso os constituintes fitoterápicos não estejam incluídos na Denominação Comum Brasileira (DCB), a empresa deverá solicitar sua inclusão na Farmacopeia Brasileira.

O registro de fitoterápicos é individual, um processo para cada medicamento fitoterápico. O dossiê técnico será composto dos seguintes documentos: formulários de petição, FP1 e FP2 carimbados e assinados; comprovante de pagamento da GRU; cópia da Autorização de Funcionamento (AFE); cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC), válido; relatório técnico separado para cada forma farmacêutica; e cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT) emitido pelo Conselho Regional de Farmácia (RDC 26, 2014).

Para o relatório técnico é necessário preparar um documento com as seguintes informações: dados das matérias-primas vegetais com informações de nomenclatura botânica e parte da planta utilizada; layout

dos rótulos das embalagens primária e secundária; layout de bula para medicamento fitoterápico ou folheto informativo para produto tradicional fitoterápico; documentação referente ao local de fabricação; relatório do estudo de estabilidade; relatório de produção; relatório de controle da qualidade; relatório de segurança e eficácia/efetividade, quando aplicável; descrição de sistema de farmacovigilância, conforme RDC 4/2009; e laudo de controle da qualidade de um lote do fitoterápico para cada um dos fornecedores qualificados, sendo aceitos, no máximo, três fornecedores de IFAV (insumo farmacêutico ativo vegetal) por forma farmacêutica a ser registrada (RDC 26, 2014).

A empresa solicitante do registro ou notificação deverá apresentar relatório do estudo de estabilidade acelerado concluído, acompanhado do estudo de estabilidade de longa duração em andamento de três lotes piloto, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos (RDC 26, 2014).

No processo de registro de fitoterápico é necessário enviar à Anvisa os relatórios de produção e as informações necessárias são: forma farmacêutica; descrição detalhada da fórmula conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou em Denominação Comum Internacional (DCI); descrição da quantidade de cada componente expressa no Sistema Internacional de unidades (SI) por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula; definição dos tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos; descrição de todas as etapas do processo de produção, por meio de fluxograma, contemplando os equipamentos utilizados e o detalhamento da capacidade máxima individual; metodologia do controle em processo; e descrição dos critérios de identificação do lote industrial (RDC 26, 2014).

Para relatar como é realizado o controle de qualidade é preciso enviar: dados sobre Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET); laudo de análise de todas as matérias-primas utilizadas e do produto acabado, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos; referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela Anvisa para o controle dos IFAVs (insumo farmacêutico ativo vegetal) e produto acabado; especificações do material de embalagem primária; e controle dos excipientes utilizados na produção do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico por método estabelecido em farmacopeia reconhecida (RDC 26, 2014).

As metodologias analíticas podem ser farmacopeicas ou não, porém, quando não forem, toda a literatura utilizada deverá ser enviada à Anvisa cópia do material. As análises de controle de qualidade podem ser terceirizadas por laboratórios habilitados na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou por empresas fabricantes que tenham CBPFC para fabricar medicamentos (RDC 26, 2014). O profissional de regulatórios terá que atuar em conjunto com outros setores da empresa, como a garantia da qualidade e o controle de qualidade, pois, no momento de preparar o dossiê de registro, uma parte dos documentos necessários são documentos que o próprio regulatório providencia, tais como: certidão de regularidade técnica, AFE, CNPJ. Outros são documentos técnicos, cuja regulação o regulatório acompanha. Depende deles o envio do processo, porém não é o setor de regulatório o responsável direto por estes documentos. Para o registro de fitoterápicos é necessário o controle de qualidade da droga vegetal ou do derivado vegetal, isso varia em função de qual dos dois é empregado no processo de fabricação, e ainda é necessário realizar análises de controle de qualidade completas do produto acabado.

Em caso de fabricantes que produzam medicamentos fitoterápicos a partir de droga vegetal, no momento do registro deverão apresentar laudo de análise da droga vegetal informando o método utilizado, especificações e resultados; os ensaios deverão ser: caracterização (cor); identificação macroscópica e microscópica; descrição da droga vegetal em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, ou, em sua ausência, em outra documentação técnico-científica, ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado; grau de diminuição, quando se tratar de chás medicinais ou drogas vegetais utilizadas como produto final ao consumidor; testes de pureza e integridade, incluindo: determinação de matérias estranhas; determinação de água; determinação de cinzas totais; determinação de cinzas insolúveis em ácido clorídrico, a ser realizada quando citada, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação; determinação de metais pesados; determinação de resíduos de agrotóxicos e afins; determinação de radioatividade, quando aplicável; determinação de contaminantes microbiológicos; determinação de micotoxinas, quando o ensaio for indicado; detalhes da coleta/colheita e das condições de cultivo, quando cultivada; métodos de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizada, com seus devidos controles, quando aplicável; método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações; perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em

arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade da droga vegetal; e análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico (RDC 26, 2014).

Quando o fabricante utilizar no processo de fabricação derivados vegetais, deve ser apresentado o derivado vegetal, especificando método utilizado, resultado e os seguintes ensaios: solventes e excipientes utilizados na extração do derivado; relação aproximada droga vegetal : derivado vegetal; testes de pureza e integridade, incluindo: determinação de metais pesados; determinação de resíduos de agrotóxicos e afins; determinação de resíduos de solventes (para extratos que não sejam obtidos com etanol e/ou água); determinação de contaminantes microbiológicos; determinação de micotoxinas, quando recomendado; método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações; caracterização físico-química do derivado vegetal, incluindo: para extratos fluidos: caracterização, resíduo seco, pH, teor alcoólico e densidade relativa; para extratos secos: determinação de água, solubilidade e densidade aparente; para óleos essenciais: determinação da densidade, índice de refração e rotação óptica; para óleos fixos: determinação do índice de acidez, de ésteres e de iodo; perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade do derivado vegetal; e análise quantitativa dos marcadores ou controle biológico (RDC 26, 2014).

Após o controle de qualidade dos insumos, seja ele droga vegetal ou derivado vegetal, resta ainda para o pleno atendimento da RDC 26/2014 o controle de qualidade do produto acabado, com as análises de: perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade das matérias-primas vegetais; análise quantitativa dos marcadores específicos de cada espécie ou controle biológico; e resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do fitoterápico, de acordo com a forma farmacêutica solicitada. A RDC 26/2014 coloca a necessidade de testes para testar a segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos; a norma dá ao setor regulado duas formas de conduzir os testes: ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia; ou registro simplificado, que deverá ser comprovado por:

- presença na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme Instrução Normativa-IN nº 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; ou

- presença nas monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia (Community herbal monographs with well-established use) elaboradas pelo Comitê de Produtos Medicinais Fitoterápicos (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC) da European Medicines Agency (EMA). Plantas medicinais podem desencadear reações adversas pelos seus próprios constituintes, devido a interações com outros medicamentos ou alimentos, ou ainda relacionados a características do paciente (idade, sexo, condições fisiológicas, características genéticas, entre outros) (BALBINO, 2010). Portanto, é cada vez maior a necessidade de estudos para comprovar a segurança e eficácia de tratamentos envolvendo medicamentos fitoterápicos. Somente com esse cuidado no momento do registro, somado às ações de farmacovigilância no pós-registro, é que a segurança do paciente será maior.

Para comprovar a segurança e a efetividade dos produtos tradicionais fitoterápicos, a diferença em relação ao medicamento fitoterápico é que, ao invés dos ensaios clínicos e não clínicos, a empresa fabricante deverá comprovar o uso seguro e efetivo do produto por um período mínimo de 30 anos; as outras opções são semelhantes ao medicamento fitoterápico onde ou ele esteja incluído na lista de registro simplificado ou constando em monografias tradicionais (RDC 26, 2014).

O produto tradicional fitoterápico poderá ser notificado na Anvisa, basta que o IFAV (insumo farmacêutico ativo vegetal) esteja listado no Formulário da Farmacopeia Brasileira e que possua monografia específica de controle de qualidade em farmacopeia reconhecida pela Anvisa. As regras aplicáveis para notificação são: deve ser realizada uma notificação individual por produto; a notificação deve ser atualizada sempre que houver modificação em quaisquer informações prestadas por meio da notificação eletrônica; e para a notificação será considerada a concentração, a droga ou o derivado vegetal e a alegação de uso específica descrita no FFFB, podendo haver alterações nos excipientes desde que justificadas (RDC 26, 2014).

Para renovação do registro concedido ou da notificação, o procedimento deverá ser feito com antecedência máxima de doze meses. Para renovação de registro são necessários os seguintes documentos (RDC 26, 2014):

- FP devidamente preenchido;

- via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de is-

enção, quando for o caso;

- cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC);
- Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) para o medicamento ou produto tradicional fitoterápico com fichas de notificação de eventos adversos preenchidas, caso esses tenham sido relatados;
- resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento;
- listagem que contemple todas as alterações e inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do medicamento ou produto, acompanhada de cópia do Diário Oficial da União (DOU) ou, na ausência, cópia do(s) protocolo(s) da(s) petição(ões) correspondente(s); e
- cópia das notas fiscais comprovando a comercialização do fitoterápico e a relação de estabelecimentos compradores, em um máximo de três notas fiscais emitidas no país, por forma farmacêutica e concentração.

Para renovar a notificação o procedimento é feito no sítio eletrônico da Anvisa. O fabricante deverá apresentar: os testes de controle da qualidade e o último estudo de estabilidade de acompanhamento concluído.

1.7 - Registro e pós-registro de medicamentos inovadores

Ao tomar emprestada uma máxima da economia que diz que: “as necessidades são infinitas e os recursos são escassos”, fica bem claro que ela se encaixa perfeitamente no mercado farmacêutico. Podemos dizer que a necessidade de tratamento para as inúmeras doenças é infinita, e por mais que atualmente tenhamos uma quantidade assustadora de moléculas, ainda assim nosso arsenal terapêutico é limitado. Afinal, temos necessidades de tratar doenças que hoje não possuem tratamento e necessidade de melhorar o tratamento para algumas com tratamentos disponíveis.

A indústria farmacêutica, pesquisadores de vários centros trabalham incessantemente na busca de medicamentos inovadores para doenças diversas que afligem a humanidade e as que ameaçam a tranquilidade de uma forma geral.

Se por um lado a busca por novos medicamentos é motivada por necessidade terapêutica, por outro se justifica em busca de manter um mercado milionário altamente sensível a inovação em termos de lucro. A inovação na indústria farmacêutica possui um comportamento muito particular, completamente diferente de outros setores. A P&D (pesquisa e desenvolvimento) é muito relevante para o lucro, e a inovação traz fôlego ao negócio com lucros exorbitantes (DA MOTTA, 2008).

Inovar neste setor é uma necessidade, uma questão de sobrevivência; as empresas que mais se destacam na área são as com maior capacidade de inovação. A inovação em termos de medicamento é um assunto complexo, por envolver tecnologia, tempo e recursos, e ainda assim representar uma tentativa frustrada. A inovação tecnológica é a introdução de um novo produto ou novo processo. Um invento pode representar um novo produto ou não. A diferença entre inovação e invenção é justamente esta. Nem toda invenção representa uma inovação, pode-se dizer que apenas inventos que beneficiam as pessoas ou melhoram sua qualidade de vida podem ser chamados de inovação (DA MOTTA, 2008).

Um novo medicamento não é uma descoberta fácil, e muitas vezes não ocorre ao acaso, como a penicilina por Alexander Fleming. Muitas descobertas envolvem anos de estudo e pesquisa e milhões gastos. A origem de uma nova droga geralmente é traçada pelos esforços colaborativos entre financiadores, executivos e cientistas, e demais profissionais da direção de uma empresa. A motivação para um novo fármaco são as necessidades e oportunidades de mercado, em uma dada área terapêutica. Um novo fármaco pode vir a ser um novo medicamento e assim ser patenteado, por ser uma inovação radical.

As fases de pesquisa e desenvolvimento de um medicamento inovador discriminam cinco etapas: I - pesquisa básica, II - desenvolvimento (função técnica/farmacêutica, que compreende a pesquisa toxicológica – também chamada pesquisa pré-clínica, farmacológica – ou galênica, e pesquisa clínica); III - produção (desenvolvimento em escala piloto e industrial); IV - regulatória; e V de marketing e comercial. Isso poderá levar até 12 anos até que o produto esteja disponível no mercado (DA MOTTA, 2008).

A fase regulatória é o foco do presente texto, e é uma etapa muito importante no processo de oferta de um novo medicamento, pois é o momento de comprovar para as autoridades reguladoras que o produto em questão é seguro e eficaz podendo obter seu registro. Quando se fala de produto inovador é preciso

ter cuidado antes do registro, por se tratar de algo inédito. Antes mesmo de pleitear o registro é preciso entrar com o processo de patente para que o inventor, desenvolvedor tenha o direito de exclusividade garantido por lei. No Brasil essa etapa em determinada empresa é desenvolvida pelo setor de regulatórios em conjunto com o jurídico da empresa e o órgão responsável por analisar o processo é o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). O direito a patente é garantido pela Lei 9279, de 14 de maio de 1996. Somente após depósito da patente é que a empresa deverá requerer o registro junto à Anvisa. Os medicamentos candidatos a registro passam pela avaliação da Anvisa através da Gerência Geral de Medicamentos, a GGMed; a Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos, a GEPEC. Para a Anvisa, medicamento novo é aquele inovador com princípio ativo sintético e semissintético associado ou não. Quando se utiliza o termo “medicamento novo” sem outro complemento não se está referindo, portanto, a produtos biológicos, fitoterápicos, homeopáticos, medicamentos ditos “específicos”, medicamentos isentos de registro, e nem tampouco a cópias (genéricos e similares). Trata-se de medicamento novo.

A análise de um dossiê de registro na Anvisa costuma ter três focos: análise farmacotécnica, análise de eficácia e análise de segurança. A análise farmacotécnica inclui a verificação de todas as etapas da fabricação do medicamento desde aquisição dos materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados. Essa análise é feita por técnicos da própria Anvisa, em geral farmacêuticos, sendo rara a solicitação de pareceres a consultores ad hoc. O significado do termo ad hoc é “para isto” ou “para esta finalidade”, é uma expressão latina (WIKIPÉDIA, 2015). Quando a Anvisa se refere a pareceres de consultores ad hoc, isso quer dizer que este consultor atua de forma específica naquele momento, para aquele assunto.

Os consultores, selecionados pela Anvisa são indicados por sociedades médicas consultadas pela Agência com finalidade de dar parecer a respeito de um assunto. Esses profissionais são especialistas, pesquisadores e/ou professores universitários de reconhecida competência, que não devem ter conflitos de interesse que potencialmente interfiram com sua avaliação do medicamento (Anvisa, 2014).

Do processo de registro fazem parte ainda análises de eficácia e segurança, compostas por estudos pré-clínicos e clínicos, compostos por fase I, II, III e IV.

Para registro de um medicamento inovador na Anvisa, a empresa deverá observar as recomendações da RDC 60, de 10 de outubro de 2014. Anteriormente, a norma que regulamentava o registro de medicamentos inovadores era a RDC 136, de 29 de maio de 2003.

Para a RDC 60/2014 e Lei 9.787/1999, medicamento de referência é produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

A RDC 60/2014 define medicamento novo como medicamento com IFA (insumo farmacêutico ativo) não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados.

As medidas antecedentes ao registro de medicamentos novos engloba a empresa ter realizado estudos clínicos em território nacional. A empresa deverá ainda solicitar à Farmacopeia Brasileira a inclusão da IFA e excipientes na lista de Denominação Comum Brasileira (DCB) (RDC 60, 2014).

Para o registro de medicamentos é necessário enviar para a Anvisa os seguintes documentos: formulários de petição, FP1 e FP2; comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária; modelo de texto de bula; layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento; cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF).

A documentação técnica é composta por: informe sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA): nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB); estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa; propriedades físico-químicas: forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa; nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com os respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA; descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o

IFA, contemplando a estereoquímica; elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas; controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA; e estabilidade: um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de estresse e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem (RDC 60, 2014).

Os documentos referentes à formulação são: resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem; informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado; documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração; dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado(s) na formulação; e justificativa no caso de excesso de ativo (RDC 60, 2014).

A respeito do produto terminado: descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB); informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula, e indicação das respectivas referências de especificações de qualidade descritas na Farmacopeia Brasileira ou em outros códigos oficiais autorizados pela legislação específica vigente; descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado; e justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes (RDC 60, 2014).

Quanto à produção do produto terminado: a) dossiê de produção referente a 1 (um) lote; nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração; fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final; informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários; lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades; controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo; e relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão (RDC 60, 2014).

No controle de qualidade das matérias-primas a empresa deverá apresentar: especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento; informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível; e especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento (RDC 60, 2014).

Para o produto acabado: especificações, métodos analíticos e laudo de análise, acompanhados de referência bibliográfica, incluindo relatórios de validação de método analítico; e gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável (RDC 60, 2014).

Medicamentos novos com IFA não registrada no Brasil devem apresentar relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo:

- relatório de ensaios não clínicos; e
- relatório de ensaios clínicos fases I, II e III.
- plano de farmacovigilância.

Um dos relatórios técnicos mais complexos é o estudo de farmacocinética e farmacodinâmica, que são solicitados no momento em que o fabricante solicita registro de um medicamento inovador.

Após análise técnica a Anvisa vai emitir parecer a respeito do registro. Com o parecer favorável o fabricante poderá comercializar produto no mercado. No final de cinco anos, exatamente no primeiro semestre do último ano do quinquênio, a empresa deverá solicitar o pedido de renovação do registro. Os documentos que instruem este procedimento são: formulário de petição devidamente preenchido; comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando for o caso; certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia; apresentar documento comprobatório de venda no período de vigência do registro, e os números das notas fiscais e a relação de estabelecimentos compradores em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica. Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada. Os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, apresentar uma justificativa da não comercialização; última versão de bula impressa que acompanha o produto em suas embalagens comerciais; listagem que contemple todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do DOU, ou na ausência cópia do protocolo da(s) petição(ões) correspondente(s); para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil; dados relativos aos estudos de fase IV se houver; e dados de farmacovigilância (RDC 60, 2014).

1.8 - Registro e pós-registro de insumos farmacêuticos ativos

A humanidade, desde seus primórdios, tenta desenvolver formas de tratar suas doenças, no início de uma forma muito empírica e muitas vezes baseada em observação da natureza, tanto que os primeiros registros de tentativa de tratamento eram de origem vegetal, animal e mineral. Com o passar dos anos houve ainda mais avanço no USP de plantas na terapêutica. No século XIX foi isolado o primeiro componente de uma planta, a papoula. Em 1829, a salicina foi isolada da *Salix alba*, que depois sofreu modificação estrutural dando origem ao ácido salicílico. Em 1897 Felix Hoffman sintetizou a aspirina a partir do ácido salicílico. A partir daí a indústria farmacêutica se tornou o gigante que é hoje (CALIXTO, 2008). Apesar do conhecimento a respeito da síntese de novos fármacos, não haveria progresso se não fosse esclarecida a forma como as moléculas desencadeiam sua resposta no organismo. Paul Erlich desenvolveu vários estudos que deram origem ao conceito de receptores farmacológicos e, assim, foi possível desenvolver vários novos medicamentos. Consolida-se a era dos medicamentos com origem sintética (CALIXTO, 2008).

As novas descobertas representavam cada vez mais a possibilidade de tratamento de doenças, porém isso não ocorreu sem percalços. Em 1938 um acidente com sulfonamida e dietilglicol vitimou 76 pessoas nos Estados Unidos. Com ISS, fica estabelecido o uso de voluntários para realizar testes com medicamentos antes de colocá-los no mercado, surgem os comitês de ética e pesquisa e o código de Nuremberg (CALIXTO, 2008).

Para ser utilizada na terapêutica em seres humanos, uma nova droga precisa antes de tudo ter sua composição química e grau de pureza estabelecidos; ter sua toxicidade estudada; análise patológica completa após uso; conhecer sua absorção, excreção e concentração nos tecidos e sua interação com alimentos e outros medicamentos (CALIXTO, 2008).

O mercado brasileiro de medicamentos é estimado em mais de 3 bilhões de dólares, e o que se espera é um crescimento ainda maior nos próximos anos. Apesar disso, as indústrias farmacêuticas nacionais têm pouco destaque no cenário mundial; a maior parte dos fármacos sintéticos utilizados no Brasil é do exterior, obtidos de outros países, como: China, Índia, Coreia e Israel, em processos de importação.

O volume de fármacos importados é muito maior do que os exportados, o que causa insegurança, por medicamentos serem um bem essencial. Ser autossuficiente na área representa segurança nacional para um país. Problemas com a sua disponibilidade em outros países poderia acarretar situações imprevisíveis para o Brasil (Febrafarma, 2008).

Qualquer indústria farmacêutica estabelecida no Brasil para utilizar um fármaco como princípio ativo em sua formulação precisa registrá-lo nos termos da RDC 57, de 17 de novembro de 2009. A norma se refere aos fármacos como insumo farmacêutico ativo (IFA).

A definição de IFA é muito clara, e diz que insumo farmacêutico ativo é também denominado fármaco, ou simplesmente princípio ativo, é o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento (RDC 57, 2009).

No peticionamento de registro de IFAs outras legislações sanitárias são aplicáveis, como: RDC 124, de 13 de maio de 2004, RDC 68, de 28 de março de 2003, RDC 305, de 14 de novembro de 2002, RDC 45, de 09 de agosto de 2012 e RDC 249, de 13 de setembro de 2005.

O registro de um medicamento junto à Anvisa somente será deferido se o fármaco/insumo farmacêutico ativo já estiver registrado, ou seja, apenas um insumo farmacêutico ativo registrado poderá ser utilizado no processo produtivo de um medicamento.

Para registro de um insumo farmacêutico ativo na Anvisa o primeiro procedimento é a certificação da fábrica em boas práticas. O registro poderá até ser realizado com o protocolo da certificação, porém somente será deferido após a publicação da certificação.

Os documentos que um fabricante que queira registrar um fármaco precisa enviar para a Anvisa são: formulários de petição devidamente preenchidos; via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando aplicável; cópia da Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada; cópia da Autorização de Funcionamento da empresa e Autorização Especial de Funcionamento, quando aplicável, publicada no Diário Oficial da União; cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos atualizado, emitido pela Anvisa ou comprovação das Condições Técnicas Operacionais emitida pela autoridade sanitária local ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção; para IFA importados, apresentar cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos atualizado, emitido pela Anvisa ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção; cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica vigente, da empresa solicitante do registro, emitido pelo Conselho Regional de Química ou Farmácia; comprovação de Cadastro do IFA na Anvisa; documentação exigida em legislação vigente sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET); relatório técnico (em papel timbrado da empresa) (RDC 57, 2009).

A Encefalopatia Espongiforme Transmissível é uma doença causada por um príon que ataca o Sistema Nervoso Central (SNC). Os príons são resistentes a vários agentes utilizados para esterilização como: formalina, radiação ultravioleta, solventes orgânicos, entre outros agentes. É grande o número de produtos para uso humano que são obtidos de tecidos de várias espécies de ruminantes. Essas substâncias de origem animal são utilizadas como componentes na produção de medicamentos, cosméticos, produtos biológicos e outros insumos para saúde humana. Várias medidas sanitárias foram tomadas, entre elas o controle da EET em insumos e excipientes (Anvisa, 2001).

O dossiê de registro deve ser composto ainda de relatório técnico do fármaco, no momento do peticionamento eletrônico. A Anvisa disponibiliza um formulário adequado à RDC 57/2009. Esse formulário é esclarecedor quanto aos documentos necessários ao relatório técnico. No relatório devem constar as seguintes informações: nomenclatura em Denominação Comum Brasileira, ou na sua falta, Denominação Comum Internacional; nº CAS; nome químico; sinonímia com referência completa; fórmula molecular e estrutural; peso molecular; forma física; ponto de fusão ou ebulição; solubilidade; perda por secagem; características físicas (cristalina, amorfa, tamanho de partícula, solvatação, etc.); pKa e pH; cuidados de conservação e propriedades organolépticas (BRASIL, 2009).

Caso o fármaco não tenha DCB ou DCI, a empresa requerente do registro deverá solicitar à comissão técnica da farmacopeia a sua criação.

O fabricante deverá apresentar relatório detalhado do processo de fabricação do insumo farmacêutico

ativo. Os dados mais importantes segundo a RDC 57/2009 são: fabricante(s): nome, endereço completo, empresa responsável por cada etapa do processo de fabricação e controle de qualidade (incluindo contratada, terceiros); descrição do processo produtivo, incluindo materiais, equipamentos e condições de operação (por ex. faixas de temperatura, de pressão, de pH, de tempo, de velocidade de agitação etc.); e dos controles em processo; identificação das etapas críticas incluindo respectivos testes e critérios de aceitação; fluxograma do processo produtivo com indicação da formação de intermediários e de possíveis impurezas, incluindo a elucidação das respectivas estruturas químicas; indicação das matérias-primas, solventes, catalisadores, etc.; indicar a escala de produção e rendimento e especificações das matérias-primas e materiais de embalagem.

Para a caracterização da IFA deverá ser realizado ensaio físico químico com análise de um lote industrial que comprove os grupos funcionais, a estrutura química e a fórmula molecular; possíveis isômeros; ocorrência de polimorfismo, com o polimorfo utilizado e de outros relacionados ao insumo farmacêutico ativo; perfil de impureza; descrição das potenciais impurezas, resultantes da síntese, com breve descrição e indicação de origem; impurezas orgânicas (do processo e substâncias relacionadas): matérias-primas (de partida), produtos relacionados, produtos intermediários, produtos de degradação, reagentes e catalisadores; impurezas inorgânicas: reagentes e catalisadores, metais pesados, sais inorgânicos e solventes residuais (RDC 57; 2009).

As análises de controle de qualidade que são realizadas devem ser relatadas, com informações relevantes para especificações: aspecto; identificação; doseamento; impurezas (orgânicas, inorgânicas e solventes residuais); propriedades físico-químicas (pH, ponto de fusão, etc); distribuição granulométrica; polimorfismo, incluindo metodologia analítica adotada e resultados dos testes para determinação dos prováveis polimórficos do insumo; em caso de quiralidade, dados sobre os teores dos estereoisômeros; umidade; limites microbiológicos: esterilidade, endotoxinas (se aplicável) e rotação óptica específica (se aplicável) (RDC 57, 2009).

O fabricante deve enviar à Anvisa cópia de laudo de controle de qualidade de três lotes produzidos, com identificação do IFA, número de lote, valores de referência e resultados dos testes realizados (RDC 57, 2009).

A metodologia analítica deve ser descrita e em casos de metodologias não farmacopeicas a metodologia deverá ser validada obedecendo à regulamentação técnica específica (RDC 57, 2009).

O material de embalagem deve ser descrito e a especificação do material da embalagem primária também precisa ser conhecido (RDC 57, 2009).

Os relatórios de estabilidade e fotoestabilidade devem ser feitos a partir dos estudos de estabilidade e de fotoestabilidade conduzidos pelo fabricante e estarem de acordo com regulamentação técnica específica vigente no Brasil (RDC 57, 2009).

O DMF – Drug Master File é um documento muitas vezes necessário no registro de um IFA. Ele é elaborado pelo fabricante do insumo farmacêutico para submeter a seu critério ao fabricante do produto farmacêutico ou/e à autoridade reguladora competente do mercado a que o fármaco se destina; não existe regulamentação que obriga, porém a Anvisa solicita. Como esse documento possui informações confidenciais, a agência orienta o envio do documento em PDF, fechado e com chave de segurança. A Anvisa garante que apenas funcionários autorizados é que acessam o conteúdo (Anvisa, 2014).

Os estudos de estabilidade forçada e de longa duração para IFA possuem uma legislação específica que é a RDC 45, de 09 de agosto de 2012. Nela estão descritos procedimentos para a condução dos estudos, tais como a seleção dos lotes que devem ter qualidade equivalente aos lotes industriais, as embalagens e rotulagens devem ter a mesma composição química das que serão utilizadas na comercialização, a periodicidade dos testes também é fixada em 0, 3 e 6 meses, condições de armazenamento. Os estudos de acompanhamento, degradação forçada e fotoestabilidade são descritos. Os resultados obtidos devem ser avaliados e os níveis dos produtos de degradação também (BRASIL, 2012).

1.8.1 - Peticionamento de registro de insumo farmacêutico ativo – IFA

Ao finalizar o dossiê de registro é o momento de peticionar o processo de registro no sítio eletrônico da Anvisa, www.anvisa.gov.br – clicar em setor regulado – peticionamento – acesso ao sistema – clicar no

link – preencher com e-mail e senha do gestor de segurança – selecionar o CNPJ – próximo – “Petição Manual e Pagamento de Taxa” - “Seleção da Área e Assunto de Petição” – Medicamento – pesquisar assunto – (Figura 1) – 10308: Insumos Farmacêuticos Ativos Concessão de Registro – Próxima página – Check list de documentos – Próxima página – Formulário de petição e formulário de informações técnicas de acordo com a RDC 57/2009 – próxima página – Emissão da GRU.

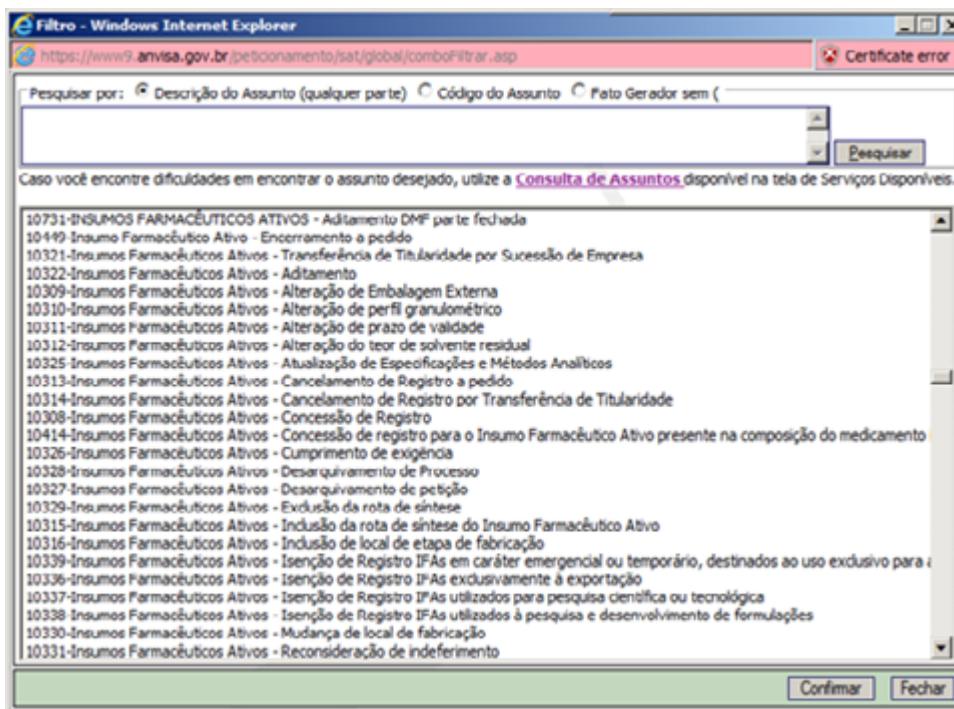


Figura 1: Assunto de peticionamento de registro de insumo farmacêutico ativo.

1.8.2 Pós-registro de insumo farmacêutico ativo – IFA

O registro de insumos farmacêuticos ativos – IFA tem duração de 5 anos nos termos da lei 6.360/1976. No final deste prazo o fabricante deverá peticionar sua revalidação, no primeiro semestre do último ano do quinquênio. Caso o fabricante peticionar a revalidação após esse prazo, o registro será considerado caduco e não poderá mais ser utilizado em processos de fabricação de medicamento.

Para a renovação de registro de insumos farmacêuticos ativos, a empresa deverá apresentar à Anvisa a seguinte documentação:

- Formulários de petição devidamente preenchidos.
- Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.
- Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela Anvisa para o insumo farmacêutico ativo, objeto de registro, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC, desde que satisfatória na última inspeção.
- No caso de insumos registrados exclusivamente para fins de exportação, conforme este regulamento deverá ser apresentado comprovante de exportação.
- Listagem de todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto.
- Resultados conclusivos de estudos de estabilidade de longa duração, conforme guia específico definido pela Anvisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, Roberto. “Medicamentos biológicos no Brasil: desafios e perspectivas.” *Pharmacia Brasileira*, v. 84, p.69-70, 2012.

AVELAR, Ana Cristina Maia; GOMES, Bernardo José Lima; BROCHADO, Marina Rodrigues. *Inovação e Flexibilidade na Indústria Farmacêutica Resultante da Política dos Genéricos no Brasil*. XXIV Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Florianópolis. Anais, v. 3, 2004.

BALBINO, Evelin E.; DIAS, Murilo F. *Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos*. *Ver. Bras. farmacogn*, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.

BRAGANÇA, Fernando Cesar Ranzeiro de. *Fitoterapia: do histórico às representações*. 1995. Tese de Doutorado. Universidade Federal Fluminense.

BRASIL. Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. DOU de 11.02.1999, Seção 1:1-2.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 17, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Registro de Similar. Publicada no DOU de 05.03.2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 16, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Registro de Genérico. Publicada no DOU de 05.03.2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Publicada no DOU de 13.10.2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Publicada no DOU de 02.06.2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Publicada no DOU de 02.06.2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a

serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Publicada no DOU de 13.10.2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 24, de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Publicada no DOU de 17.06.2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 199, de 26 de outubro de 2006. Fica instituída a notificação simplificada de medicamentos por meio eletrônico disponível no site da Anvisa. Publicada no DOU de 02.04.2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 41, de 26 de fevereiro de 2003. Publica-se em anexo o painel de avaliação dos hepatoprotetores. Publicada no DOU de 27.02.2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 08, de 02 de janeiro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que Institui as Boas Práticas de Fabricação do Concentrado Polieletrólitos para Hemodiálise - CPHD. Publicada no DOU de 05.01.2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 24, de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Publicada no DOU de 17.06.2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria 108, de 25 de julho de 1991. Normaliza a composição de produtos para TRO, de acordo com os conceitos de reidratação, manutenção e prevenção em TRO contidos nas normas de controle de doenças diarreicas do Ministério da Saúde. Publicada no DOU de 27.07.1991.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria 272, de 08 de abril de 1998. Aprovar o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral. Publicada no DOU de 10.04.1998.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Publicada no DOU de 18.12.2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria 174, de 11 de novembro de 1996. Aprova as Normas Técnicas de Produção e Controle de Qualidade dos Soros Antiofídicos Antitóxicos e Antirrábico, na conformidade do anexo desta Portaria. Publicada no DOU de 04.12.1996.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 323, de 10 de outubro de 2003. Aprovar o Regulamento Técnico de Registro, Alteração e Revalidação de Registro dos Medicamentos Probióticos. Publicada no DOU de 12.11.2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 233, de 17 de agosto de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Produção e Controle de Qualidade para Registro, Alteração pós-registro e Revalidação dos Extratos Alergênicos e dos Produtos Alergênicos. Publicada no DOU de 19.08.2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 49, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. Publicada no DOU de 22.09.2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 50, de 20 de novembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Publicada no DOU de 22.11.2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 53, de 19 de outubro de 2011. Institui a Câmara Técnica de Produtos Biológicos (Catebio), vinculada à Anvisa. Publicada no DOU de 20.10.2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 24, de 14 de maio de 2013. Altera a RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. Publicada no DOU de 15/05/2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 25, de 14 de maio de 2013. Altera a RDC nº 50 de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Publicada no DOU de 15/05/2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 26, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos. Publicada no DOU de 02/04/2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 26, de 13 de maio de 2014. Define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico. Publicada no DOU de 14/05/2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto 8077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta a Lei 6360. Publicada no DOU de 14/08/2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 05, de 31 de março de 2010. Estabelece “a LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS”. Publicada no DOU de 05/04/2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 05, de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da “LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO”. Publicada no DOU de 12/12/2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 90, de 16 de março de 2004. Determina a publicação do guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. Publicada no DOU de 18/03/2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 91, de 16 de março de 2004. Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro. Publicada no DOU de 18/03/2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 17, de 16 de abril de 2010. Regulamenta as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM). Publicada no DOU de 17/04/2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Publicada no DOU de 15/03/2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN 02, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Publicada no DOU de 14/05/2014.

BRASIL. Lei 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. DOU de 15.05.1996.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Publicada no DOU de 30/05/2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. Publicada no DOU de 18/11/2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 124, de 13 de maio de 2004. Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de correspondências e documentos técnicos no âmbito da Anvisa e sobre as formas de atendimento da Anvisa ao público. Publicada no DOU de 14/05/2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 68, de 28 de março de 2003. Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos. Publicada no DOU de 31/03/2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 305, de 14 de novembro de 2002. Regulamento de impor-

tação de derivados de animais ruminantes. Publicada no DOU de 18/11/2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 45, de 09 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Publicada no DOU de 10/08/2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 249, de 13 de setembro de 2005. Determinar, a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos. Publicada no DOU de 14/09/2005.

CALIXTO, João B.; SIQUEIRA JUNIOR, Jarbas M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. Gazeta Médica da Bahia, v. 78, n. 1, 2008.

CARVALHO, Ana Cecília Bezerra et al. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. T&C Amazônia, v. 5, n. 11, p. 26-32, 2007.

CARVALHO, Ana Cecília Bezerra et al. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

DA MOTTA VIEIRA, Vera Maria; OHAYON, Pierre. Inovação em fármacos e medicamentos: estado da arte no Brasil e políticas de P&D. Revista Economia & Gestão, v. 6, n. 13, 2008.

DIAS, Cláudia Regina Cilento; ROMANO-LIEBER, Nicolina Silvana. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 22, n. 8, p. 1661-1669, 2006.

FONTES, Olney Leite. Farmácia homeopática teoria e prática. 4ª ed. São Paulo: Manole; 2013.

REIS, Carla; PIERONI, João Paulo; SOUZA, JOB de. Biotecnologia para saúde no Brasil. BNDES Setorial, v. 32, p. 193-230, 2010.

REIS, Carla; LANDIN, A.; PIERONI, João Paulo. Lições da experiência internacional e proposta para incorporação da rota biotecnológica na Indústria farmacêutica brasileira. Rio de Janeiro: BNDES, p. 5-44, 2011.

STORPIRTIS, Silvia; CONSIGLIERI, Vladi Olga. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. Rev. farm. bioquim. Univ. São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63-70, 1995.

VIEIRA, Leandro; CARVALHO, Ana Cecília Bezerra; PERFEITO, João Paulo Silvério. A Regulação de Medicamentos no Brasil, 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/979d7a804745801c8c10dc3fbc4c6735/nota_informativa_dmf.pdf?MOD=AJPERE. Acesso: 01/01/2015.

http://pt.wikipedia.org/wiki/Ad_hoc. Acesso: 02/01/2015.

<http://www2.camara.leg.br/atividadelegislativa/comissoes/comissoestemporarias/parlamentar-de-inquerito/51-legislatura/cpimedic/notas.html>. Acesso 04/01/2015

Luciana Ferreira Mattos Colli - Farmacêutica Industrial, cursando mestrado em Ciências e Tecnologia Farmacêutica na UFRJ, MBA em Gestão Empresarial - FGV, manipulação magistral - UFRJ e especialização em homeopatia - IHB. Com atuação em farmácia magistral na parte técnica e administrativa há 12 anos. Atua em produtos para saúde há 10 anos, com experiência em sistemas de garantia da qualidade, tecnovigilância, gerência de produtos, importação, licitação pública e assuntos regulatórios. Professora do ICTQ, FGV, Senac. Foi professora de graduação na Unigranrio por seis anos com experiência no ensino de disciplinas como: farmacotécnica magistral, farmacotécnica homeopática, produção industrial de medicamentos, operações unitárias, cosmetologia, gestão de empresas farmacêuticas e TCC. Desenvolve ainda palestra em semanas científicas e cursos.

9.VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE PRODUTOS

9.1 FARMACOVIGILÂNCIA PARA MELHORAR A SEGURANÇA NO USO DE MEDICAMENTOS

EMANUELLE GIOMO

Várias ações regulatórias são implementadas devido a estudos pós-comercialização. Conforme Strom (2013): 51% dos medicamentos têm suas características de segurança e/ou indicação modificadas por causa de problemas de segurança identificados depois da comercialização; 20% dos medicamentos têm novas e graves advertências nesse mesmo período e 4% dos medicamentos são retirados do mercado por razões de segurança. Pirmohamed M. et al.(2004) identificaram que, na Inglaterra, as reações adversas a medicamentos (RAMs) custaram 466 milhões de libras esterlinas por ano, o equivalente a, aproximadamente, 1,9 bilhões de reais, tendo sido considerado que 70% era evitável. No Brasil, estudo realizado por Pfaffenbach et al. (2002) mostrou que reações adversas a medicamentos contribuem para 6,6% das internações hospitalares.

A limitação dos estudos pré-registro do medicamento explica, em parte, a detecção de RAM apenas na Fase IV dos estudos⁴, ou seja, quando o medicamento está sendo comercializado e, potencialmente, milhares ou milhões de pacientes o utilizarão. A pesquisa e desenvolvimento de um novo medicamento até o momento do registro dura, em média, cerca de 10 anos, a um custo variável, conforme diferentes estimativas, de 100 milhões a 1 bilhão de dólares americanos, envolve muitas etapas de pesquisa, divididas em três grandes áreas: pesquisa básica, pesquisa pré-clínica (com animais) e pesquisa clínica (com humanos). E uma enormidade de pesquisadores e técnicos. Apesar disso, os estudos pré-registro têm limitações importantes.

Quando se comparam algumas características do ensaio clínico randomizado, fase III dos estudos clínicos, que ocorre antes do registro (que só será concedido se o medicamento apresentar mais benefício que risco), percebe-se que esse estudo tem limitações, mesmo bem realizado, quando comparado com a fase IV, depois do registro e com o medicamento no mercado. Por exemplo, uma característica muito importante é quantidade de pessoas expostas, ou seja, que tomam o medicamento. Na fase III, a quantidade pode variar de dezenas a poucos milhares. Essa quantidade tem pouca comparação com os milhares a milhões que tomarão o medicamento quando este for comercializado. Assim, reações adversas raras ou muito raras, como a agranulocitose, só serão identificadas da fase IV, quando milhares de pessoas estiverem tomando o medicamento. Assim, ao expor muito mais pessoas ao medicamento, podem aparecer reações adversas não detectadas anteriormente.

Outros atributos não estudados, por exemplo, são: duração do tratamento, população estudada (geralmente, excluem-se grávidas, crianças, idosos, mas potencialmente, usuários do medicamento), uso concomitante de outros tratamentos, condições de uso.

Por isso, as Boas Práticas em Farmacovigilância visam a garantir (Anvisa, Instrução Normativa nº 14/2009):

- Veracidade dos dados coletados visando avaliação de riscos associados aos medicamentos;
- Confidencialidade sobre a identidade das pessoas, produtos e instituições sob processo de vigilância sanitária;
- Uso de critérios uniformes para que os Detentores de Registro de Medicamentos e Autoridades Sanitárias possam avaliar as notificações e promover uma melhor perspectiva de identificação de sinais de segurança.

Em resumo, a farmacovigilância melhora o uso seguro e racional dos medicamentos, com importantes consequências sanitárias e socioeconômicas.

CONCEITOS

A Organização Mundial da Saúde conceitua farmacovigilância como a “ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos” (OMS, 2002). Este é praticamente o mesmo conceito adotado pela Anvisa na RDC nº 4/2009.

⁴As fases dos estudos clínicos estão descritas na Resolução nº 466, de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

Tradicionalmente, antes de 2002, farmacovigilância referia-se “apenas” às questões relativas a reações adversas a medicamentos (RAM), conceituada, pela OMS, como “qualquer resposta a medicamento, que seja nociva, não intencional, e que ocorra nas doses habitualmente usadas no homem, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou, ainda, para modificação de uma função fisiológica (OMS, 2002).

Modernamente, prefere-se utilizar o termo evento adverso, definido como os efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos. Dessa forma, independentemente de se saber, no momento da ocorrência, se o problema tem ou não relação com o uso do medicamento, o fato é que o paciente apresentou um evento adverso. O Quadro 1 apresenta lista de eventos adversos, incluindo reação adversa a medicamento.

Na prática da farmacovigilância, especial atenção é dada à ocorrência de evento adverso grave, definido, pela Anvisa (2010, p. 152) como

óbito; ameaça à vida; hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente; incapacidade significativa ou persistente; anomalia congênita; suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento e evento clinicamente significativo, entendido como qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessita intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização” (Anvisa, 2010, p.152).

Quadro 1 – Classificação de eventos adversos quando do uso de medicamentos e foco da farmacovigilância

I	Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos (RAM)
II	Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos
III	Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos
IV	Interações medicamentosas
V	Inefetividade terapêutica, total ou parcial
VI	Intoxicações relacionadas a medicamentos
VII	Uso abusivo de medicamentos
VIII	Erros de medicação, potenciais e reais

Fonte: Anvisa, RDC nº 4/2009

Outros conceitos podem ser encontrados na bibliografia apresentada ao final do texto, em especial nas publicações Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (Brasil, 2010) e A Importância da Farmacovigilância (OMS, 2005).

HISTÓRICO

O grande divisor de águas para a história da organização de sistemas de farmacovigilância, em nível mundial, foi a tragédia de focomelia causada pelo uso da talidomida, no final dos anos 50 e início dos 60. Em 1963, a OMS adota resolução sobre a necessidade de monitorar a segurança de medicamentos e projeto piloto começa a funcionar em 1968. Esse foi o embrião do hoje denominado Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (OMS, 2005).

No Brasil, em 2001, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância, Anvisa, por meio da Portaria MS/GM nº 696, de 7 de maio de 2001 (DOU 08/05/2001). Então, o Brasil foi admitido como 62º país a integrar o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (Dias, 2005).

Histórico sobre a evolução do programa internacional, nos EUA, Europa e Brasil pode ser encontrado na bibliografia (Castro, 2000; OMS, 2005; Mendes et al., 2008; Strom, 2013).

No âmbito da Anvisa, seguiu-se a implantação da Rede Sentinela, com os Hospitais Sentinela e tentativa de Farmácias Sentinela, a criação do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), a edição da RDC nº 4/2009, com as normas para farmacovigilância nas empresas. Adicionalmente, é elaborada a edição do Boletim de Farmacovigilância, que inclui a discussão de temas de segurança de medicamentos, como o uso abusivo da benzidamina (Brasil, 2014), tema que havia sido motivo do Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm nº 05, de 22 de julho de 2013.

Oliveira, Xavier e Santos Júnior (2013) fazem análise descritiva dos eventos adversos notificados por meio do Notivisa. No período de 2006 a 2011, foram recebidos 118.103 eventos adversos, sendo 31,9% relativos a medicamentos, 25,2% relativos a artigos médico-hospitalares (exclui equipamentos) e 16,1% relativos ao uso de sangue e componentes.

REGULAÇÃO

A Lei 6.360/1976, em seu artigo 79, expressa que “todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente”. Posteriormente, a Política Nacional de Medicamentos – Resolução nº 3.916/1998, do Conselho Nacional de Saúde, recomenda a implantação da farmacovigilância. A Anvisa, conforme a lei nº9782/1999, é legítima para regular essa área.

O Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) tem como missão identificar, precocemente, uma nova reação adversa ou aumentar o conhecimento de uma reação adversa pouco descrita que tenha uma possível relação de causalidade com os medicamentos comercializados (Dias, 2005).

A RDC nº 4/2009, que estabelece normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, conjuntamente com a Instrução Normativa nº 14, também de 2009, complementam o arcabouço legal para a farmacovigilância no Brasil.

A Instrução Normativa nº 14/2009 aprova quatro guias para a execução da RDC nº 4/2009 designados como: I. Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos; II. Relatório Periódico de Farmacovigilância; III. Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco e IV. Glossário da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Os guias estão reunidos na publicação Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos, editada em 2010 e disponível no endereço eletrônico descrito no rodapé⁵ e facilmente localizável por meio de buscador na Internet.

NOTIFICAÇÃO POR PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Oliveira, Xavier e Santos Júnior (2013) descrevem que, em 2010, 14,3% das 27.016 notificações recebidas pelo Notivisa foram remetidas por profissionais da saúde. Embora relevante, essa quantidade está aquém do seria esperado, haja vista a dimensão dos campos de prática no Brasil.

É importante destacar que os profissionais da saúde são elos-chave na melhoria do uso dos medicamentos e que, por isso, precisam de melhor conscientização para que notifiquem eventos adversos relativos a medicamentos e outros produtos no campo da vigilância sanitária. Cursos de capacitação, campanhas educativas e a inserção de conteúdos de farmacovigilância em currículos de graduação e pós-graduação são recomendações para melhorar o envolvimento dos profissionais com o uso seguro e racional dos medicamentos. Adicionalmente, os profissionais devem ser canais de comunicação dos pacientes com o SNVS, estimulando que esses façam suas notificações.

Como expresso anteriormente, a quantidade de notificações de eventos adversos recebidas pelo SNVS é uma importante fonte de evidência para fortalecer, ou descartar, a associação entre o evento adverso e o uso do medicamento. Por isso, os profissionais são estimulados a notificar sempre, com a certeza de contribuem significativamente para melhorar a segurança no uso de medicamentos.

O Notivisa pode ser acessado pelo endereço <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>, facilmente recuperável em buscador na internet.

AÇÕES PARA DETENTORES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS

As ações, funções e rotinas de farmacovigilância a serem desempenhadas pelos detentores de registro de medicamentos (DRM) estão relacionadas nos Quadros 2 – Ações de farmacovigilância – e 3 – Funções e rotinas do setor de farmacovigilância, além das normas gerais do SNVS. Os prazos para submissão de notificação pelo DRM ou empresa responsável por pesquisa clínica ao SNVS estão descritos na Tabela 1

⁵<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES>

e variam conforme a gravidade do evento adverso, podendo ser até sete ou até 15 dias.

Os DRM podem ser submetidos a inspeção, programada ou esporádica, que tem como objetivo a avaliação dos sistemas de farmacovigilância por meio de análise documental, incluindo os documentos da autoinspeção e respectivas ações corretivas, entrevistas, visita presencial institucional, revisão de base de dados e na avaliação do cumprimento das exigências legais.

Quadro 2 – Ações de farmacovigilância que os DRM devem desenvolver

- I Designar profissional de saúde de nível superior com capacidade técnica para ser responsável pela farmacovigilância de seus produtos.
- II Implantar estrutura organizacional de acordo com a complexidade das ações a serem executadas.
- III Elaborar manual de procedimento que contemple todas as ações desenvolvidas pela farmacovigilância da empresa.
 - a) Esse documento deverá ser assinado por um responsável pela área de farmacovigilância.;
 - b) O documento deve estar disponível na empresa para encaminhamento ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), quando solicitado.
- IV Fornecer os dados relativos ao volume de produção e de vendas, bem como quaisquer outros dados referentes às notificações de seus produtos, quando solicitado pela autoridade sanitária.
- V Comunicar prévia ou simultaneamente ao SNVS qualquer informação relativa a farmacovigilância a ser divulgada publicamente.
- VI Informar em até 72 horas aos órgãos de vigilância sanitária as medidas de ação tomadas pela própria empresa em relação aos seus produtos que afetem a segurança do paciente.

Fonte: Anvisa, RDC nº 4/2009, art. 3º, principalmente.

A RDC 4/2009, art. 3º parágrafo 1º estabelece que a comunicação requerida deve explicitar os motivos técnico-científicos que justificam as medidas adotadas e, no parágrafo 2º, que, caso existam, as ações promovidas por agências regulatórias internacionais devem também ser informadas.

Uma das funções do setor de farmacovigilância nas empresas é a avaliação da causalidade, ou seja, saber se o medicamento foi causa do evento adverso apresentado pelo paciente. Para isso, existem vários métodos. Esses estabelecem a probabilidade da associação entre a exposição ao medicamento e a ocorrência da reação adversa. Os métodos que fornecem respostas mais conclusivas são chamados de métodos analíticos, como os estudos de coorte e os de caso-controle. Ver a seguir, na seção Estudos em farmacovigilância. Porém, são mais caros, demorados, requerem capacitação e boa infraestrutura. Por isso, uma primeira abordagem, muitas vezes suficiente, pode ser realizada por meio do uso de algoritmos, muito embora a Organização Mundial da Saúde não os adote por serem sujeitos a avaliações divergentes em função do profissional que faz a análise de causalidade. Entretanto, ressalvado esse aspecto, os algoritmos podem ser úteis na avaliação de casos capazes de gerar um sinal em farmacovigilância e, a partir desse momento, buscar fontes de evidência mais robustas. Notar que a própria repetição de casos, ou seja, várias notificações de pacientes diferentes que apresentam eventos adversos semelhantes pode ser uma boa fonte de evidência. Às vezes, pode ser suficiente para gerar medidas sanitárias que visem ao uso seguro do medicamento e a proteção dos pacientes.

Quadro 3 – Funções e rotinas em farmacovigilância a serem desempenhadas pelos DRM

- I Codificar, avaliar a gravidade, a causalidade e a previsibilidade das suspeitas das reações adversas recebidas.
- II Entrar em contato com o notificador para complementação de dados ou verificação das informações, se necessário.
- III Encaminhar as notificações ao SNVS via Notivisa, em geral.
- IV Realizar o seguimento dos casos graves, sem desfecho clínico. Nesse caso, deve-se também encaminhar ao SNVS essa complementação, indicando que é uma notificação de seguimento. Se não houver desfecho clínico até três meses, “a empresa poderá encerrar o acompanhamento” (parágrafo 2º, art. 5º).

- V Possuir um sistema para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas.
- VI Arquivar as notificações, sistematicamente, de forma a possibilitar sua rastreabilidade e acesso rápido às informações. Os arquivos físicos e os arquivos eletrônicos deverão ser mantidos sob responsabilidade da empresa por, no mínimo, 20 anos.
- VII Manter procedimento que viabilize a identificação de sinais de segurança relacionados com seus produtos.
- VIII Implementar plano de minimização de risco quando solicitado pela Anvisa, podendo ser desenvolvido de forma voluntária pela própria empresa.
- IX Produzir Relatórios Periódicos de Farmacovigilância de seus produtos.
- X Implementar ações de autoinspeção em farmacovigilância, no mínimo uma vez por ano.
- XI Implantar mecanismos para receber as notificações dos profissionais da saúde e consumidores, sempre garantindo sua confidencialidade.
- XII Responder os questionamentos das autoridades sanitárias necessários para a avaliação do perfil de segurança e eficácia dos medicamentos.

Fonte: Anvisa, RDC nº 4/2009, art. 4º, principalmente.

Cruciani, Troster e Marques (2007) apresentam todo o processo de análise de causalidade, desde a apresentação do caso até o resultado da análise, sendo material de leitura recomendado para estudo do uso de algoritmo. Embora rápido, barato, requerendo pouco treinamento e infraestrutura, vale recordar que, por mais conclusiva que seja essa análise, o método é considerado o mais fraco entre aqueles que tentam estabelecer o quanto o medicamento é causa da reação adversa, caso seja.

ESTUDOS EM FARMACOVIGILÂNCIA

Além das atividades listadas nos Quadros 2 e 3, poderá ser requerido que a empresa elabore “um Plano de Minimização de Risco (PMR), no caso de situações de segurança que necessitam de ações adicionais. Nesse Plano, a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos”, conforme estabelece a RDC nº 4/2009, artigo 12. Como descrito anteriormente, os estudos pré-registro têm limitações quando comparados com o período pós-comercialização. Então, o PMR “tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas”, expresso no parágrafo 1º deste artigo. De modo discutível, o parágrafo expressa, ainda, “a aplicação [do medicamento] em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro”. Continua, no segundo parágrafo, que “o PMR deve apresentar uma proposta baseada em métodos farmacoepidemiológicos para a avaliação dos pontos críticos relacionados à segurança do medicamento”.

Tabela 1 – Prazos de notificação de eventos adversos graves pelos DRM1 e pelas empresas/instituições que realizam pesquisas na Fase IV

Prazo a partir do recebimento (tempo corrido)	Quem	Evento
Até 7 dias	DRM	Óbito ou risco de morte, ocorrido em território nacional, incluindo evolução do caso, quando houver.
Até 15 dias	DRM	Demais eventos adversos graves, ocorridos em território nacional, incluindo evolução do caso, quando houver.
	Pesq. Fase IV	Eventos adversos graves

Pesq. Fase IV Eventos adversos graves

(1) Os prazos para os Relatórios Periódicos de Farmacovigilância estão definidos no artigo 10 da RDC nº4/2009.

Conforme Romano-Lieber (2005), com adaptação, os estudos em farmacoepidemiologia abrangem: (i) Estudos descritivos: relato de caso; série de casos; transversal descritivo e (ii) Estudos analíticos: estudo ecológico; transversal analítico; estudo de caso-controle e estudo de coorte. Complementarmente, Castro (2005) acrescenta os estudos de utilização de medicamentos. Todos esses estudos são realizados na fase IV dos estudos. As referências citadas devem ser consultadas para aprofundamento nos tipos de estudos farmacoepidemiológicos, suas aplicações, vantagens e limitações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmacovigilância contribui de forma importante para melhorar o uso seguro e racional dos medicamentos por complementar os estudos pré-registro e contribuir para a avaliação do benefício, risco e efetividade dos medicamentos na prática habitual. Por isso, melhora o cuidado e a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos. Consequentemente, a farmacovigilância integra as estratégias para melhorar a saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 4/2009, de 10 de fevereiro de 2009.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14/2009, de 27 de outubro de 2009.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância. Ano III, n. 4, 2014.
- Brasil. Anvisa. Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- Castro LLC (org.). Fundamentos de Farmacoepidemiologia. Grupuram: Campo Grande, 2000.
- Cruciani JO, Troster EJ, Marques HHS. Avaliação de reação adversa a medicamentos em um caso de confusão mental. *Pediatria (São Paulo)* 2007;29:232-236.
- Dias MF. A Agência Nacional de Vigilância e o Sistema Nacional de Farmacovigilância. *Boletim Epidemiológico Paulista – BEPA*, Ano 2, n. 16, 2005.
- Oliveira JR, Xavier RMF, Santos Júnior AF. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 2013;22(4):671-678.
- Organização Mundial da Saúde. A Importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
- Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JL, Silva GMS. História da Farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Farm.* 2008; 89(3): 246-251.
- Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(3): 237-41
- Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004;329:15–19.
- Romano-Lieber NS. Farmacoepidemiologia. In: Cordeiro BC e Leite SN (Orgs.). *O Farmacêutico na Atenção à Saúde*. Itajaí: Editora Univali, 2005. p. 113-139.
- Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. *Textbook of Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. Chichester (UK): Wiley Blackwell, 2013.

Carlos Cezar Flores Vidotti: Farmacêutico, Mestre em Farmacologia, Doutor em Ciências da Saúde. Professor das Faculdades Integradas do Planalto Central – Faciplac. Coordenador do Comitê Técnico Temático (CTT) de Denominações Comuns Brasileiras (DCB), da Farmacopeia Brasileira/Anvisa. Professor de cursos de pós-graduação do ICTQ. Orientador no Curso de Especialização em Gestão da Assistência Farmacêutica, promovido pelo Ministério da Saúde e organizado pela Universidade Federal de Santa Catarina. Sócio da Matricis Agência Brasileira de Inovação e Saúde, empresa incubada na Casulo/UniCEUB. Autor de artigos, capítulos de livros e resumos em congressos nas áreas de uso de medicamentos, farmacoepidemiologia, farmacovigilância, assistência farmacêutica e políticas de saúde.

9.2 TECNOVIGILÂNCIA

VISÃO GERAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE

PROF. DR. CARLOS CEZAR FLORES VIDOTTI

O uso de produtos para saúde pode provocar danos, ao contrário do esperado, causando riscos ao paciente, aos trabalhadores da saúde e à população. Problemas com produtos para a saúde podem não ser detectados até que se tenha bastante experiência com eles no mercado. A impossibilidade de prever todos os riscos nas etapas de desenvolvimento, fabricação, distribuição e utilização desses produtos e, ainda, que os riscos conhecidos sejam aceitáveis e controláveis e que haja mais benefícios que riscos, faz com que a vigilância pós-comercialização seja atividade requerida pela Anvisa. Tecnovigilância é uma das áreas de vigilância pós-comercialização, juntamente com farmacovigilância e hemovigilância.

O que é um produto para saúde, conforme entendido pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)? A RDC nº 67/2009, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classifica esse tipo de produto em duas categorias:

(a) produto médico - produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios;

(b) produto para diagnóstico de uso in vitro - reagentes, padrões, calibradores, controles, materiais, artigos e instrumentos, junto com as instruções para seu uso, que contribuem para realizar uma determinação qualitativa, quantitativa ou semiquantitativa de uma amostra proveniente do corpo humano e que não estejam destinados a cumprir alguma função anatômica, física ou terapêutica, que não sejam ingeridos, injetados ou inoculados em seres humanos e que são utilizados unicamente para prover informação sobre amostras obtidas do organismo humano.

São esses os produtos que a vigilância sanitária normatiza, registra, fiscaliza e é o âmbito da tecnovigilância. E o que é tecnovigilância? Conforme da RDC nº 67/2009, da Anvisa, tecnovigilância é definida como:

“sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde na fase de pós-comercialização, com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população” (Anvisa-RDC nº67/2009).

DIMENSÃO DO PROBLEMA

Kramer, Xu e Kesselheim (2012) referem que a receita anual da indústria de produtos para saúde ultrapassou o valor de 350 bilhões de dólares americanos, mundialmente. Novos produtos para a saúde melhoraram as opções de tratamento para doenças cardiovasculares, ortopédicas, oncológicas e muitas outras. Mas os novos produtos também apresentam riscos substanciais para os pacientes, tendo havido muitos recolhimentos (recalls) em anos recentes relativos a implantes nas mamas, quadril, pulmão e cardioversor-desfibrilador. Esses episódios levaram especialistas a solicitarem a melhoria dos testes de eficácia e segurança pré-comercialização dos produtos para saúde, bem como o monitoramento do desempenho dos mesmos após aprovação e consequente comercialização.

Conforme a Anvisa (2010, p.37), a

“ocorrência de eventos adversos e de queixas técnicas pode estar associada à baixa qualidade do produto; ao seu uso de forma inadequada (erros de procedimento); a fatores inerentes da pessoa (no caso de evento adverso); bem como a fatores do próprio produto, muitas vezes já indicadas quando do processo de registro na Anvisa, como, por exemplo, o nível de qualidade aceitável, NQA, do produto informado pelo fabricante e os eventos adversos esperados”.

CONCEITOS

A tecnovigilância utiliza conceitos quando da determinação de especificações de produtos, de padrões

de qualidade e de segurança sanitária do produto no momento da sua utilização, bem como na análise dos casos de problemas com produtos para saúde. A seguir são expressos alguns considerados relevantes pela Organização Mundial da Saúde (Anvisa, 2010):

- Conformidade: observância das normas técnicas que se aplicam ao produto para a correta execução das funções prometidas;
- Eficácia: efeito que resulta do uso do produto em condições controladas;
- Efetividade: efeito obtido quando se está utilizando o produto durante os serviços de rotina;
- Desempenho: execução da atividade para qual o produto foi projetado, sendo os resultados medidos por meio de indicadores (Anvisa, 2010, p.37).

A RDC nº67/2009 expressa alguns conceitos importantes para o entendimento e a prática da tecnovigilância, divididos aqui conforme seus atores mais prováveis – Anvisa, profissional, empresa e uso amplo, quando mais de um segmento puder adotá-lo:

Anvisa

- Séria ameaça à saúde pública: qualquer tipo de ocorrência que resulta em risco iminente de morte, lesão grave ou doença séria que requer uma rápida medida corretiva.
- Alerta: comunicação escrita direcionada aos profissionais de saúde, pacientes, usuários, setor regulado e à comunidade em geral, cujo objetivo é informar a respeito do risco de ocorrência de evento adverso relacionado ao uso de produto para a saúde.

Profissional

- Notificação: ato de informar a ocorrência de evento adverso ou queixa técnica envolvendo produtos para a saúde para os detentores de registro, autoridades sanitárias ou outras organizações.
- Queixa técnica: qualquer notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva.

Empresa

- Gerenciamento do risco: aplicação sistemática de políticas, procedimentos e práticas, com objetivo de analisar, avaliar e controlar riscos.
- Rastreabilidade: habilidade de descrever a história, aplicação, processos e localização de um produto, a uma determinada organização, por meios de registros e identificação.

Uso amplo

- Evento adverso: qualquer efeito não desejado, em humanos, decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária.
- Evento adverso grave: evento adverso que se enquadra em pelo menos uma das seguintes situações: (a) leva a óbito; (b) causa deficiência ou dano permanente em uma estrutura do organismo; (c) requer intervenção médica ou cirúrgica a fim de prevenir o comprometimento permanente de uma função ou estrutura do organismo; (d) exige hospitalização do paciente ou prolongamento da hospitalização; e (e) leva a perturbação ou risco fetal, morte fetal ou a uma anomalia congênita.
- Risco: combinação da probabilidade de ocorrência de dano e da gravidade deste dano.

REGULAMENTAÇÃO

A RDC 67/2009 estabelece normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil. O histórico de legislação sanitária acerca da tecnovigilância pode ser iniciado nas Leis 5991/73 e 6360/76. Está fora do âmbito deste texto fazer compilação história da evolução legal do tema. Entretanto, antes de abordar resoluções tratam do tema, p.ex., a RDC 67/2009, é necessário fundamentar a legitimidade da ação da vigilância sanitária.

Conforme Lei 8080/90, vigilância sanitária é um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou pre-

venir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde. Estão abrangidos (i) o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e (ii) o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde. A Lei 9782/99 cria a Anvisa e estabelece como sua incumbência a coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, o que legitima a ação da Agência na área de tecnovigilância.

Da definição de vigilância sanitária, destaca-se o conceito de risco à saúde ou risco sanitário. Conforme a Anvisa⁶, “risco sanitário é a probabilidade que os produtos e serviços têm de causar efeitos prejudiciais à saúde das pessoas e das coletividades”.

Segundo Silva e Lana (2014), a essência da vigilância sanitária seria “controlar o risco no consumo de produtos e tecnologias, na utilização de serviços de saúde e na exposição a condições ambientais desfavoráveis produzidas na dinâmica social”. Conforme os autores “gerenciamento do risco envolve um conjunto de estratégias para reduzir a incerteza. A incerteza implica o reconhecimento de que os estados das coisas não são estáticos; eles podem alterar drasticamente, para melhor ou para pior.”

Outras regulamentações da área de tecnovigilância foram elencadas pelo “Manual de Tecnovigilância: abordagens de vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil”, publicado pela Anvisa, em 2010, e disponível no endereço indicado no rodapé, em especial no item 2.6, Relação de leis e normas Federais que embasam as atividades de Vigilância Sanitária de produtos para a saúde. O Manual é facilmente localizável com buscador na internet. Adicionalmente, em 2013, foi publicada a RDC nº 16, de 28 de março, que aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro.

Importante observar que a RDC 56/2001 estabelece requisitos essenciais de segurança e eficácia de produtos para a saúde e que a notificação de problemas com os mesmos segue as exigências da RDC 67/2009 e independe da classe de risco desses produtos, previstas na RDC 185/2001.

AÇÕES PARA PROFISSIONAIS

Como se atualizar?

Os profissionais podem se atualizar sobre ações regulatórias por meio da leitura dos Alertas de Tecnovigilância. Por exemplo, no ano de 2014, foram expedidos 88 Alertas, que estão disponíveis no sítio da Anvisa, no endereço eletrônico a seguir:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Informes+Tecnicos/Menu+-+Alertas+e+Informes/Alertas+de+Tecnovigilancia>

Como comunicar problema/evento?

Os profissionais podem notificar eventos adversos com produtos para a saúde por meio do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), disponível no endereço: <http://www.anvisa.gov.br/sistec/notificacaoavulsa/notificacaoavulsa1.asp>

AÇÕES PELO SETOR REGULADO

Conforme a RDC nº 67/2009, as empresas devem priorizar a avaliação, na ordem apresentada, quando da ocorrência dos seguintes eventos que tenham relação com produto para saúde: séria ameaça à saúde pública; óbito; evento adverso grave que não evoluiu para óbito; queixa técnica com potencial de causar óbito ou evento adverso grave; evento adverso não grave; queixa técnica com potencial de causar evento adverso não grave; e falsificação.

Para isso, as empresas detentoras de registro de produtos para a saúde devem cumprir várias regulamentações, como as definidas no capítulo II da RDC 67/2009, destacando-se:

1. Designar, por escrito, responsável pelo sistema de tecnovigilância da empresa, devendo ser profissional de nível superior e com registro no conselho de classe;

⁶Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Ouvidoria/Assunto+de+Interesse/Fique+de+Olho/Risco+Sanitario>

2. Estruturar e implantar um sistema de tecnovigilância na empresa, cujas funções estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 – Funções do sistema de tecnovigilância nas empresas

1	Estabelecer e seguir protocolos e procedimentos de tecnovigilância.
2	Gerenciar riscos associados aos seus produtos.
3	Assegurar que todas as atribuições e responsabilidades profissionais estejam formalmente descritas, divulgadas e compreendidas pelos envolvidos nas atividades de tecnovigilância. Importante destacar que os profissionais envolvidos na tecnovigilância devem ter formação e atualização adequadas, o que também deve estar escrito e ser realizado e avaliado sistematicamente.
4	Disponibilizar os protocolos, procedimentos, relatórios e outros documentos relacionados à tecnovigilância, sempre que solicitados pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).
5	Receber e documentar informações referentes a queixas técnicas, eventos adversos, situações de séria ameaça à saúde pública, falsificações, alertas e ações de campo relacionadas a produtos registrados em seu nome.
6	Avaliar informações referentes às queixas técnicas, eventos adversos, situações de séria ameaça à saúde pública, falsificações, alertas e ações de campo relacionadas a produtos registrados em seu nome, de modo a investigar estas ocorrências de acordo com a gravidade e o risco de cada situação.
7	Notificar ao SNVS as queixas técnicas, eventos adversos, situações de séria ameaça à saúde pública e falsificações relacionadas a produtos para a saúde, que sejam do seu conhecimento e que se enquadrem nos critérios nos prazos mostrados na Tabela 1.
8	Manter um arquivo atualizado e devidamente documentado das notificações referentes a queixas técnicas, eventos adversos, situações de séria ameaça à saúde pública, falsificações, alertas e ações de campo relacionadas a produtos registrados em seu nome, de modo a garantir a rastreabilidade das informações relativas às ações de tecnovigilância efetuadas pela empresa, bem como a rápida recuperação de dados. a. Os registros devem guardados pelo tempo equivalente à vida útil esperada para o produto, mas não pode ser inferior a dois anos da data recebimento da notificação. Tomar cuidado pois há procedimento geral de guarda de documentos por cinco anos, o que não é aplicável para a tecnovigilância, embora pode ser, coincidentemente, este o tempo de vida útil esperada do produto. b. Manter atualizadas as informações referentes às notificações por ele encaminhadas ao SNVS, de acordo com os desdobramentos de cada caso.
9	Quando solicitado pelo notificador ou autoridade sanitária, apresentar, por escrito, conclusão da investigação, descrevendo as respectivas evidências.

Fonte: Anvisa, RDC nº 67/2009, art. 6º, principalmente.

Tabela 1 - Notificação obrigatória por empresas - situações e prazos

Prazo (corrido) após conhecimento	Situação
Até 72 h	Óbito; séria ameaça à saúde pública; falsificação em território nacional.
	Ocorrência de séria ameaça à saúde pública mesmo estando nos critérios de dispensa de notificação (art.10, incisos I a VI). Ver Quadro 2.
Até 10 dias	Evento adverso grave, sem óbito associado; Evento adverso não grave, cuja recorrência tem potencial de causar evento adverso grave em paciente, usuário ou outra pessoa, em território nacional.
	Óbito; séria ameaça à saúde pública e falsificação verificadas em outros países e associadas a produto para saúde registrado no Brasil.

Até 30 dias	Queixa técnica verificada em território nacional e associada a produto para saúde, que possa levar a evento adverso grave desde que pelo menos uma das condições abaixo seja verificada: a) a possibilidade de recorrência da queixa técnica não é remota; b) uma ocorrência do mesmo tipo já causou ou contribuiu para óbito ou sério dano à saúde nos últimos dois anos; c) o detentor de registro do produto precisa ou precisaria executar ação para prevenir um perigo à saúde; d) há possibilidade de erro de uso induzido por projeto, rotulagem ou instruções precárias.
-------------	--

Fonte: Anvisa, RDC nº 67/2009, arts. 8º ao 11, principalmente.

Quadro 2 – Situações em que há dispensa de obrigatoriedade de notificação pela empresa¹

<p>1 - A queixa técnica é normalmente detectável pelo usuário antes da utilização do produto, independentemente da existência de precauções descritas nas instruções de uso fornecidas com o produto. Entretanto, evidentemente, essa situação não se aplica em caso ocorrência de evento adverso em decorrência da não conformidade do produto.</p> <p>2 - O detentor do registro tem informação de que o evento adverso foi causado pelas condições do paciente, sejam estas preexistentes ou adquiridas durante o uso do produto para saúde sob investigação. Para isso, a empresa deve ter informação disponível e suficiente para concluir que o produto não causou, ou não contribuiu para causar, o evento adverso.</p> <p>3 - A única causa da ocorrência do evento adverso ou da queixa técnica foi o uso do produto após o vencimento da validade ou da vida útil estabelecida pelo fabricante.</p> <p>4 - O produto apresenta um dispositivo de proteção contra uma falha, a qual representa um risco ao paciente, usuário ou outra pessoa, e a proteção funcionou corretamente, impedindo a ocorrência de um evento adverso grave.</p> <p>5 - Existem ocorrências previstas e esperadas pelo fabricante ou detentor do registro, as quais são claramente identificadas na rotulagem ou instruções de uso do produto e têm uma previsibilidade numérica ou funcional quando o dispositivo é utilizado de acordo com o indicado.</p> <p>6 - O produto é utilizado em desacordo com a finalidade de uso declarada pelo fabricante, instruções e advertências apresentadas na rotulagem e instruções de uso do produto e não ocasionou evento adverso grave.</p>
--

Fonte: Anvisa, RDC nº 67/2009, art. 10, principalmente

(1) Nota: ver, na Tabela 1, no primeiro prazo – até 72h - o caso em que é suspensa a não obrigatoriedade, ou seja, quando é obrigatório notificar, mesmo a situação sendo uma das seis previstas neste quadro (Quadro 2)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tecnovigilância contribui para a melhoria da qualidade de produtos para a saúde, o que protege pacientes, bem como os profissionais da saúde que lidam com esses produtos. Como consequência, melhora a qualidade dos serviços, reduz custos e o desperdício de materiais, entre outras consequências positivas. Por isso, a tecnovigilância apresenta impacto positivo na saúde pública e em aspectos socioeconômicos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67/2009, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 16, de 28 de março de 2013. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Tecnovigilância: abordagens de vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 629 p.

Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. How Does Medical Device Regulation Perform in the United States and the European Union? A Systematic Review. PLoS Medicine 2012; 9(7): 1-10.

Silva AVFG, Lana FCF. Significando o risco sanitário: modos de atuação sobre o risco na vigilância sanitária. Vig Sanit Debate 2014;2(2):17-26. DOI:10.3395/vd.v2i2.145

Carlos Cezar Flores Vidotti - Farmacêutico, Mestre em Farmacologia, Doutor em Ciências da Saúde. Professor das Faculdades Integradas do Planalto Central – Faciplac. Coordenador do Comitê Técnico Temático (CTT) de Denominações Comuns Brasileiras (DCB), da Farmacopeia Brasileira/Anvisa. Professor de cursos de pós-graduação do ICTQ. Orientador no Curso de Especialização em Gestão da Assistência Farmacêutica, promovido pelo Ministério da Saúde e organizado pela Universidade Federal de Santa Catarina. Sócio da Matricis Agência Brasileira de Inovação e Saúde, empresa incubada na Casulo/UniCEUB. Autor de artigos, capítulos de livros e resumos em congressos nas áreas de uso de medicamentos, farmacoepidemiologia, farmacovigilância, assistência farmacêutica e políticas de saúde.

9.2 COSMETOVIGILÂNCIA

GUSTAVO BOAVENTURA

Na atual sociedade do consumo, satisfazer as necessidades dos consumidores deixou de ser apenas uma responsabilidade do Marketing. Isso porque, além desse requisito essencial de todo e qualquer produto colocado à venda, as empresas devem cuidar também para não causar decepção em seus consumidores. Nos estudos de consumo, classifica-se didaticamente o processo decisório do consumidor de acordo com o esquema abaixo:



Cabe ressaltar que todo o processo pode levar de milésimos de segundos a vários dias. Portanto, não é uma regra válida a toda e qualquer situação de consumo, apenas mais um mecanismo de estudo sistêmico do consumo.

Mas qual a relação entre Cosmetovigilância e consumo, você pode se perguntar. Toda! Porque a Cosmetovigilância lida com uma das áreas pouco bonitas do consumo, que são as reações adversas; uma das causas de decepção com um produto adquirido. Como a porta de entrada das informações são os centros de atendimento aos consumidores, também é necessária uma correta classificação dessas informações.

Por isso, todo o tratamento dado à Cosmetovigilância deve ser visto como estratégico pelas empresas atualmente. Neste material vamos abordar o conceito geral da cosmetovigilância e sua visão sistêmica.

RISCO COSMÉTICO

A Resolução RDC nº 4, de 30 de janeiro de 2014, classifica os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes (PHPCP) em função da “probabilidade de ocorrência de efeitos não desejados devido ao uso inadequado do produto, sua formulação, finalidade de uso, áreas do corpo a que se destinam e cuidados a serem observados quando de sua utilização”. Por essa razão, os PHPCP podem ser classificados em duas categorias:

Produtos Grau 1 (risco sanitário menor)	Produtos que se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto.
Produtos Grau 2 (risco sanitário maior)	Produtos que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso.

Além da fórmula, o modo de uso e a área de aplicação também são fatores importantes para o risco associado ao produto. Um xampu usado diariamente para a limpeza dos cabelos, por exemplo, certamente oferece menos risco que uma loção para a área dos olhos usada três vezes ao dia.

Mais do que isso, os PHPCP são produtos de uso e acesso livre, sem a necessidade de prescrição ou acompanhamento por profissional prescritor. Seu uso é disseminado por toda a população e há ainda o acúmulo e sobreposição no uso de mais de um produto simultaneamente.

Assim, podem ocorrer reações adversas devido ao uso inadequado, a desvios de qualidade na fabricação, a erros de rotulagem ou por erros na comunicação do produto.

As principais reações associadas ao uso de PHPCP são:

- Irritação: intolerância local, aguda com sensações de desconforto que ocorre na área de aplicação e depende da dose;
- Sensibilização: reação de efeito imediato ou tardio que envolve mecanismos imunológicos, que pode aparecer em outra área distinta da área de aplicação e não depende da dose;
- Sensações de desconforto: ardência, prurido, dor e pinicação;
- Efeitos sistêmicos: passagem para a corrente sanguínea.

COSMETOVIGILÂNCIA

A Cosmetovigilância se tornou obrigatória no Brasil a partir da Resolução – RDC nº 335, de 1º de dezembro de 2005. Segundo a qual,

“todo fabricante ou importador deve: implementar Sistema de Cosmetovigilância; facilitar a comunicação pelo usuário sobre problemas e o acesso do consumidor à informação; manter registro dos relatos de e avaliá-los; notificar a Anvisa se o resultado da avaliação identificar potencial risco para a saúde do usuário.”

Com isso, vale lembrar que a responsabilidade pela garantia da segurança do produto colocado no mercado para os consumidores é inteira do fabricante ou importador. É claro que para isso se consideram as condições normais ou previsíveis de uso. Um fabricante de amaciante de roupas, por exemplo, não pode ser responsabilizado se o consumidor decide utilizar esse produto como condicionador para cabelos.

É imprescindível para essa área, assim como a de Assuntos Regulatórios, monitorar as publicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Especialmente as Resoluções e os Pareceres Técnicos. A fim de garantir a segurança e qualidade de seus produtos, os fabricantes devem seguir as Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, propostas na Resolução – RDC nº 48, de 25 de outubro de 2013.

“toda reclamação sobre produto comercializado deve ser registrada e examinada. As causas dos desvios de qualidade devem ser investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio de qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.”

Ainda nesse contexto, não podemos nos esquecer do Código de Defesa do Consumidor, Lei nº 8078, de 11 de setembro de 1990, que obriga os fornecedores a dar as informações necessárias e adequadas sobre a segurança dos produtos. Em seu Art. 10. define que

“O fornecedor não poderá colocar no mercado de consumo produto ou serviço que sabe ou deveria saber apresentar alto grau de nocividade ou periculosidade à saúde ou segurança.”

Por tudo isso, percebe-se que a Cosmetovigilância, além de uma exigência da Anvisa, é também um compromisso das empresas com os consumidores e com relações de consumo transparentes. Pode-se extrapolar ainda todo esse conceito para a relação com o consumidor e entender que todos os departamentos de uma organização devem trabalhar juntos nesse aspecto, não apenas os famosos Serviços de Atendimento ao Consumidor (SAC).

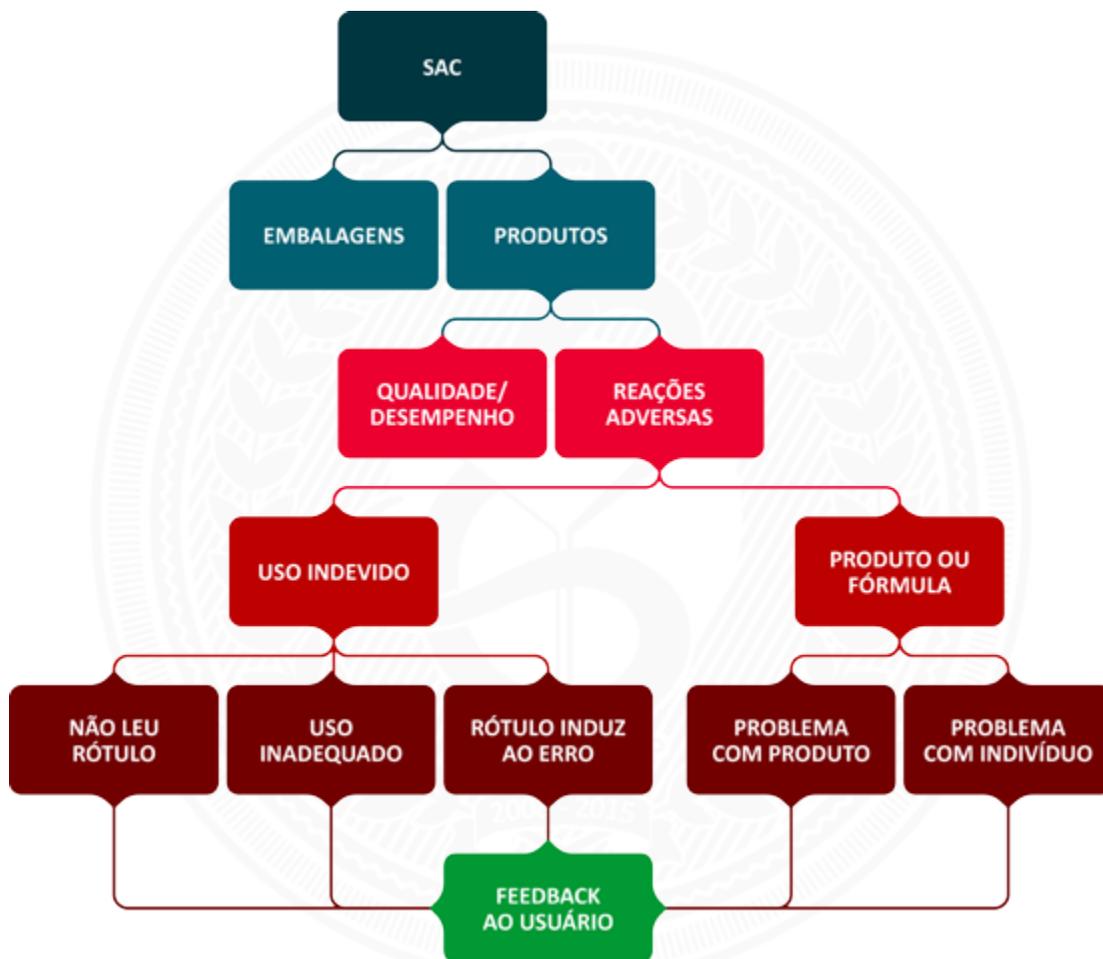
A Cosmetovigilância consiste na observação e análise de eventos adversos dos PHPCP disponíveis no mercado de modo a tomar condutas pertinentes, de acordo com a relação de causa estabelecida. Trata-se de um sistema que possibilita a monitoração dos efeitos indesejáveis resultantes da utilização dos produtos. Sua missão é monitorar e divulgar informação sobre segurança no uso de cosméticos, bem como de

contribuir para a construção de conhecimento nesse sentido.

Ao contrário de um SAC, que visa à relação do consumidor com os produtos, o foco da Cosmetovigilância é a relação dos produtos que estão no mercado com os consumidores. Para isso, o setor ou a equipe de Cosmetovigilância de uma empresa devem ter livre acesso aos produtos e informações sobre eles para coletar dados dos efeitos indesejáveis, registrar e analisar esses dados, bem como prevenir a repetição das ocorrências e realizar estudos e acompanhamento das medidas corretivas porventura adotadas.

Inevitavelmente as ocorrências passam pelo SAC por se tratar do principal canal de comunicação entre usuários e fabricante para troca de informação.

O sistema também envolve todos os departamentos do fabricante, principalmente as áreas Industrial, Controle de Qualidade Físico-Químico, Controle de Qualidade de Embalagens, Controle de Qualidade de Matérias-Primas, Garantia da Qualidade, entre outros.



Cada ocorrência é registrada pelo SAC, que acompanha todas as atualizações subsequentes ou repassa a responsabilidade ao setor ou equipe de Cosmetovigilância. Havendo comprovação de problema relacionado ao produto e da relação com seu uso, os casos são avaliados e analisados e todas as medidas adotadas devem ser registradas para posterior notificação à Anvisa.

ALERGIA

Um tema recorrente nos relatos das reações aos cosméticos é a alergia. Quase qualquer reação observada pelos usuários é relatada como alergia. No entanto, não é qualquer reação de hipersensibilidade que é considerada uma reação alérgica.

Segundo Hunter e colaboradores (2003), dermatite, ou eczema, é uma inflamação da pele, caracterizada por inchaço e edema local e pela formação de pequenas bolhas (vesículas) em resposta a vários estímulos distintos, endógenos ou exógenos, que podem atuar individual ou concomitantemente. Trata-se,

portanto, de um processo inflamatório também chamado de irritação.

Portanto, nem toda dermatite é uma reação alérgica e alguns indivíduos possuem pele sensível, que são naturalmente mais suscetíveis às dermatites. Produtos com pH muito alcalino ou muito ácido são mais irritantes, por isso a maioria dos cosméticos varia de 4,5 a 8. Por terem poder de remoção da barreira de proteção cutânea, os tensoativos também são agentes causadores de dermatites, bem como seu uso excessivo e repetitivo tem efeito cumulativo por causar ressecamento, descamações e aumentar a irritabilidade da pele. Ainda há impurezas de matérias-primas que podem causar irritações e até mesmo reações alérgicas.

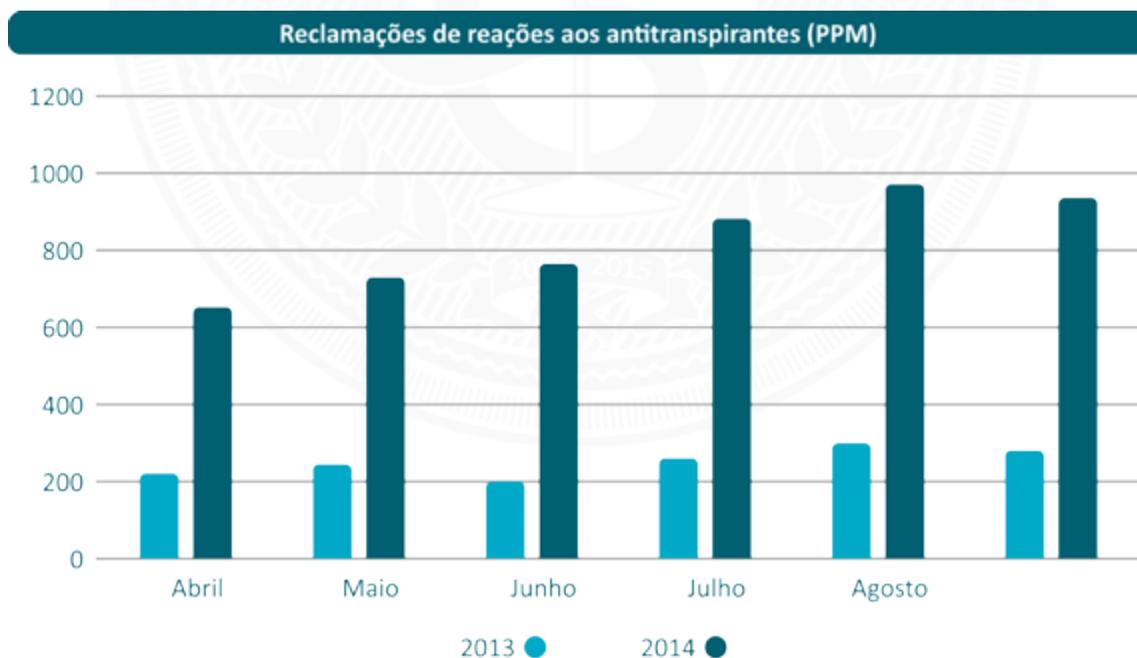
Então, o que caracteriza uma reação alérgica? Trata-se de uma dermatite de contato causada por uma reação de hipersensibilidade do tipo IV que requer contato prévio com o agente irritante para que possa haver a chamada sensibilização. A partir daí, qualquer contato com o agente alergênico, independentemente da dose, será seguido de dermatite alérgica.

A melhor maneira de se prever se um indivíduo é alérgico ou não a alguma substância é realizando os testes epicutâneos, mais conhecidos como Patch Test. Essa bateria de testes pode prever até 80% das reações com os alergênicos mais comuns.

As classes de matérias-primas com maior potencial alergênico são fragrância, conservantes, antioxidantes, filtros ultravioleta e alguns ativos como os retinoides, alfa-hidroxiácidos, antitranspirantes, tinturas capilares e a hidroquinona.

ESTUDO DE CASO

A empresa Transpirex S.A. possui uma ampla linha de desodorantes e antitranspirantes disponíveis no mercado e é líder no segmento. No entanto, nos últimos meses vêm aumentando as reclamações referentes aos antitranspirantes aerossol femininos da linha Primavera, em partes por milhão (PPM). Ou seja, para cada 1 milhão de unidades vendidas, as reclamações mais que dobraram nos meses de abril a setembro de 2014 em comparação com o ano anterior. As reclamações principais são em relação ao odor (forte/desagradável) e alergia.



Como acontece na rotina de quem acompanha input e acompanhamento de reclamações, pense quais seriam possíveis investigações para esse caso. Como um detetive, quais são suas suspeitas?

Primeiramente, já sabemos que as reclamações de alergia devem ser acompanhadas caso a caso, pois acredita-se que se trate de dermatites e não reações alérgicas propriamente ditas. Para isso, a empresa realiza esse acompanhamento com médicos dermatologistas. De qualquer maneira, a recomendação aos consumidores reclamantes é suspender o uso do produto.

O modo de aplicação também é importante, pois o aerossol deve ser aplicado a cerca de 15 cm de distância das axilas. O atendente responsável deve orientar o consumidor sobre o modo de aplicação correto e nesse momento identificar se o rótulo do produto está induzindo ao erro ou não.

Para identificar as causas das reclamações, é necessário diferenciar se as reclamações referentes ao odor do produto estão de alguma forma relacionadas à ocorrência de dermatites. Sabemos que as fragrâncias são potenciais causadores de alergias, então convém investigar esse componente.

Se o problema for alergia ao perfume do produto, trata-se de uma característica intrínseca do indivíduo, mas se muitos consumidores apresentarem reação alérgica, convém repensar a fórmula do produto para minimizar esse tipo de mal-estar ou até mesmo recolher o produto do mercado.

A concentração de fragrância em aerossol é outro ponto importante a ser investigado, pois quanto maior a quantidade de fragrância, maior a probabilidade de ocorrência de dermatites.

Sendo assim, como vocês puderam ver, a Cosmetovigilância é complexa assim como a investigação das causas de reclamações. Como o fabricante é responsável pelo produto que disponibiliza no mercado, deve sempre investigar e pesquisar as melhores soluções, prover o consumidor de informações idôneas e desenvolver produtos seguros para uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. 2^a Edição. Brasília, 2012.

BRASIL. Código de Defesa do Consumidor. Lei n. 8078, de 11 de setembro de 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 4, 30 de janeiro de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 48, 25 de outubro de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 332, 1° de dezembro de 2005.

CANDIOTTO, AA.; WAYHS, AFF.; FRANÇA, AJVDV. Reações adversas a cosméticos e o profissional da estética. Disponível em: <<http://goo.gl/RAFz2U>>. Acesso em: 29 jun. 14.

CAVALLI, E.; SOUSA, L. A redução de problemas de qualidade através da utilização de dados de reclamação do consumidor: estudo descritivo em indústria cosmética. 2013. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso Superior de Tecnologia em Química Ambiental da Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2013.

Conselho Reginal de Química. IVª Região (CRQ-IV). Manual de Cosmetovigilância. São Paulo, 18 de junho.

HUNTER, J.A.A; SAVIN, S.A.; DAHL, M.V. Clinical Dermatology. Third Edition. Malden: Blackwell Science, 2003. pp.70-2; pp.76-81

Gustavo Freire Boaventura - Farmacêutico com Habilitação em Indústria pela Universidade Federal de Ouro Preto, Especialista em Pesquisa & Desenvolvimento de Produtos Cosméticos, Mestre em Comunicação pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (2013). Experiência em Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação (PD&I) de cosméticos para o mercado de Cuidados Capilares (Hair Care) com aplicação ao mercado; na interação entre PD&I e consumidores, com foco no comportamento do consumidor brasileiro de cosméticos e produtos de higiene pessoal; Consumer Insights; docência em tecnologia cosmética; docência em gestão e marketing aplicado às ciências farmacêuticas.

10. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

EMANUELLE GIOMO

1. INTRODUÇÃO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são um conjunto de procedimentos baseados em normas nacionais e internacionais que asseguram que os produtos são produzidos e controlados com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. O cumprimento das BPF leva à diminuição de riscos inerentes a qualquer produção, que não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados. Estes riscos são: contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

As normas de Boas Práticas integram a Garantia da Qualidade. Estas normas são específicas para cada ramo de atividade industrial e a principal estratégia de qualidade de indústrias farmacêuticas, cosméticas, veterinárias e alimentícias. Trataremos neste material das Boas Práticas de Fabricação para medicamentos de uso humano.

Todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes das Boas Práticas de Fabricação, também conhecidas como BPF, que devem estar presentes em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos em desenvolvimento destinados a ensaios clínicos. A implantação e o cumprimento das BPF é uma exigência legal e no Brasil é regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da RDC nº 17/2010.

Os requisitos descritos na RDC nº 17/2010 são os requisitos mínimos que devem ser seguidos para agregar qualidade aos processos e produtos. As empresas podem adotar ações alternativas às descritas nesta resolução, porém, estas devem ser validadas para que seja assegurada a qualidade dos medicamentos.

Embora o cumprimento das boas práticas seja uma exigência legal, deve ser um objetivo estratégico da empresa, para que os medicamentos atendam aos padrões de qualidade exigidos e satisfaçam as necessidades dos consumidores. E para que seja disseminada por toda empresa, a implantação das BPF deve iniciar na alta direção e seguir por todos os níveis da empresa, dos gerenciais aos operacionais.

O documento que atesta que uma empresa cumpre com as BPF é o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). A concessão do CBPF é um ato de competência da Anvisa e apresenta os dados do estabelecimento e das linhas de produção certificadas. Este certificado é concedido mediante a verificação do cumprimento dos requisitos técnicos constantes na legislação vigente de BPF e demais correlacionadas. A exigência do CBPF não está descrita na RDC nº 17/2010, que determina as ações para o cumprimento das BPF, tampouco na RDC nº 39/2013, que dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. A necessidade de CBPF está descrita em outras legislações, como para o registro de medicamentos, conforme determina a Lei nº 6.360/1976, na terceirização de processos conforme RDC nº 25/2007 e para comercializar medicamentos por meio de licitações. Cada vez mais empresas distribuidoras e hospitais exigem o certificado de BPF para efetuar compra de fabricantes de medicamentos.

Recentemente, a Lei nº 11.972/2009 foi atualizada pela Lei nº 13.043/2014 no que versa sobre o prazo de validade do Certificado de Boas Práticas de Fabricação. Anteriormente, este certificado possuía prazo de validade de 2 (dois) anos. Com a alteração desta lei, este prazo foi alterado para até 4 (quatro) anos, devendo ser observado o risco inerente à atividade da empresa. Com a alteração desta lei federal, a Anvisa necessita atualizar a RDC nº 39/2013, que ainda trata de validade de 2 (dois) anos.

O CBPF pode ser cancelado a qualquer momento, caso a autoridade sanitária competente comprove o não cumprimento das boas práticas de fabricação.

O não cumprimento das Boas Práticas de Fabricação configura-se como infração sanitária, conforme disposto na Lei nº 6.437/1977. As empresas que descumprirem esta determinação podem sofrer penas de

advertência, apreensão, inutilização, interdição, cancelamento da autorização de funcionamento, cancelamento do registro do produto e ou multa, sem prejuízo das sanções de natureza civil ou penal cabíveis.

2. REQUISITOS TÉCNICOS

2.1. Documentação

A documentação é parte essencial de qualquer sistema da qualidade e também é parte essencial das BPF. A documentação está presente em todas as ações das boas práticas e deve atender a todas as etapas de fabricação, seja nas orientações de como proceder em determinados processos, seja para registrar como as ações foram realizadas.

Os documentos têm a função de definir as especificações de todos os materiais e produtos, de estabelecer os métodos de fabricação, controle e demais processos, de padronizar e uniformizar as atividades e conferir rastreabilidade aos dados e informações.

Os documentos se apresentam de forma hierárquica, constituída de três níveis básicos, sendo eles: estratégico, tático e operacional. As empresas podem apresentar vários documentos nestes diferentes níveis e podem ainda apresentar mais segmentos.

Conforme as BPF, os documentos devem ser redigidos, revisados, aprovados e distribuídos somente a pessoas designadas. Para que as informações estejam sempre corretas e retratem os processos de forma fidedigna, os documentos devem ser regularmente revisados e atualizados. Deve-se definir prazo máximo para esta revisão, caso não haja alterações dos processos ou legislações pertinentes. Deve-se ter cuidado especial com os documentos obsoletos para que não sejam usados de forma inadvertida. Os documentos obsoletos devem ser mantidos por período específico e definido, de acordo com a relevância das informações que estes contêm.

Para facilitar o uso e a adesão aos documentos e evitar erros na execução de processos, os documentos devem conter informações claras, sem ambiguidade. Todos os documentos devem ser de fácil acesso, principalmente para seus usuários principais.

As informações e dados inseridos nos documentos, como registros da qualidade, devem ser claras, legíveis e indelévels. Para o preenchimento manual deve sempre ser utilizada caneta.

Os dados inseridos que forem considerados críticos devem ser conferidos por outra pessoa designada. Caso necessário efetuar alguma alteração de informação previamente inserida, esta deve possibilitar a leitura da informação original e deve-se assinar e datar.

Os documentos podem ser concebidos em meio físico ou meio eletrônico. Para os documentos em meio eletrônico, os sistemas informatizados críticos devem ser validados.

Os registros de todas as ações efetuadas na fabricação de medicamentos devem ser mantidos de tal forma que todas estas atividades possam ser rastreadas. O tempo de retenção deve ser de, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.

2.2. Sanitização e Higiene e Higiene Pessoal

As BPF exigem um alto nível de sanitização e higiene em todas as etapas de produção de medicamentos. As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas por meio de um extenso programa de sanitização e higiene. Desta forma, pode-se diminuir o risco de contaminação por partículas viáveis (microrganismos) e não viáveis.

As ações de sanitização e higiene devem abranger o pessoal, as instalações, os equipamentos e utensílios, os materiais de produção e recipientes, os produtos para limpeza e desinfecção e outros que possam ser fonte de contaminação para os produtos. Deve-se ter atenção especial para os produtos de limpeza e sanitização para que estes não se configurem como fonte de contaminação para os pro-

duto. Estes produtos devem ser compatíveis com os produtos farmacêuticos e com os processos em que forem empregados.

Como as pessoas são a principal fonte de contaminação dos produtos, deve-se dar atenção especial para a higiene pessoal. Todo pessoal deve ser submetido a exames periódicos de saúde, conforme preconizado nos documentos de medicina do trabalho. Os colaboradores devem ser treinados nas práticas de higiene pessoal e devem receber treinamento específico para lavarem as mãos adequadamente. Atenção especial deve ser dada para os colaboradores que trabalhem com produtos estéreis ou produtos mais susceptíveis à contaminação. Devem ser elaborados procedimentos de higiene pessoal e de uso de vestimentas aplicados a todos que entrarem nas áreas de produção. Deve-se dar atenção ao uso de vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção, bem como uso de equipamentos de proteção individual (EPI), equipamentos de proteção coletiva e equipamentos de proteção que são usados com intuito exclusivo de proteção do produto (EPP).

2.3. Pessoal

As pessoas têm um papel-chave na implantação e manutenção das ações de Boas Práticas de Fabricação. A empresa deve ter pessoal qualificado para desempenhar as atividades de fabricação de medicamentos, com experiência prática se necessário, e em quantidade suficiente para executar as atividades. A qualificação não se trata somente de realização de treinamentos, mas de competência para desempenhar as atividades. A competência apresenta quatro dimensões que devem ser levadas em consideração, sendo delas: educação, treinamento, habilidade e experiência.

As responsabilidades individuais devem ser estabelecidas em documentos formalmente aprovados, como as descrições de cargos. As atribuições devem estar descritas e as pessoas devem ter autoridade suficiente para desempenhá-las.

Vale ressaltar que as atribuições podem ser delegadas, mas nunca a responsabilidade pela execução de determinada atividade.

As empresas devem ter organograma que descreva sua estrutura organizacional e a relação entre as diversas áreas da empresa.

Todas as pessoas devem conhecer os princípios das BPF e receber treinamento quando iniciarem suas atividades, além de treinamentos contínuos.

As empresas devem dar atenção especial para o seu pessoal-chave, que inclui os responsáveis por produção, garantia da qualidade, controle de qualidade e o responsável técnico. Deve haver independência entre os responsáveis pela produção e controle de qualidade, para que não haja interferência em suas atividades. Conforme as BPF, deve se dar atenção também para a atividade de liberação de produtos terminados para comercialização, que pode ser delegada a pessoa com qualificação e experiência apropriadas, que deve realizar a liberação por meio da revisão da documentação do lote, de acordo com procedimentos aprovados.

2.4. Treinamento

As ações de treinamento devem ser aplicáveis a todas as pessoas envolvidas com atividades que possam interferir na qualidade do produto.

Deve haver um programa de treinamento escrito, definido e aprovado. Para isto, pode-se realizar um levantamento de necessidade de treinamento.

Outra ferramenta que auxilia no controle do programa de treinamentos dos colaboradores é a matriz de treinamento, na qual se determina quais treinamentos devem ser realizados para cada cargo/função. Pode ser utilizada também uma matriz com a relação de todos os colaboradores que devem ser treinados e os treinamentos efetivamente realizados.

Todos os treinamentos devem ser registrados e a efetividade destes deve ser avaliada. Podem ser usadas diferentes ferramentas para esta avaliação, como provas escritas, testes práticos, monitoramento da ocorrência de desvios, entre outras.

Os registros de treinamento devem ser mantidos por tempo determinado em procedimento.

Devem ser realizados treinamentos específicos para o pessoal de áreas limpas, de manipulação de materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes.

2.5. Instalações

As instalações devem ser adequadas às operações que serão executadas na empresa. São as principais medidas para se evitar contaminação cruzada. As instalações devem possibilitar a limpeza e manutenção e evitar o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso aos produtos. As empresas devem ser construídas de forma a impedir a entrada de insetos, pássaros ou outros animais.

As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos detalhados e devem ser mantidos registros das limpezas.

As instalações devem permitir fluxo lógico de materiais e pessoal. Para instalações mais antigas, que não tenha as instalações ideais, o fluxo pode ser estabelecido por meio de procedimentos.

Os sanitários devem ser em número suficiente para homens e mulheres e não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção.

Pode haver área restrita para produtos em quarentena ou esta área pode ser substituída por qualquer outro sistema seguro, como, por exemplo, sistema informatizado validado.

Caso existam produtos ou materiais que devam ser armazenados ou processados sob condições especiais, tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas, controladas, monitoradas e registradas.

Os produtos e materiais reprovados, devolvidos e recolhidos devem ser armazenados em área identificada e isolada fisicamente.

Devem existir instalações segregadas e dedicadas para a produção de medicamentos biológicos, materiais altamente sensibilizantes e altamente ativos.

2.6. Equipamentos

Os equipamentos devem ser compatíveis com as operações, não devem ser fonte de contaminação para os processos e produtos. As partes que tiverem contato direto com produto não podem ser reativas, aditivas ou absortivas.

Os equipamentos de produção devem ser limpos conforme procedimentos de limpeza aprovados e validados. Para equipamentos não dedicados, a validação do procedimento de limpeza deve atentar-se principalmente para a contaminação cruzada. Para equipamentos dedicados, a validação do procedimento de limpeza deve considerar os resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação.

O projeto e a localização dos equipamentos devem permitir a limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira e sujeira. Devem ser mantidos os desenhos atualizados dos equipamentos e dos sistemas de suporte críticos. Estes desenhos auxiliam, entre outras coisas, nos processos de qualificação do equipamento e validação de limpeza.

Os instrumentos de medida críticos devem possuir a faixa de trabalho e a precisão requeridas, devendo ser periodicamente calibrados.

Qualquer equipamento em desuso ou com defeito que permaneça nas áreas produtivas e controle de qualidade deve ser devidamente identificado para evitar seu uso.

As empresas devem implementar e manter um programa adequado de manutenção preventiva dos equipamentos e um programa de calibração dos instrumentos de medição.

2.7. Materiais

Devem ser considerados os materiais produtivos que fazem parte da composição dos medicamentos (matérias-primas, materiais de embalagem, materiais de rotulagem) e os materiais não produtivos, de suporte aos processos produtivos, analíticos e de limpeza, que podem entrar ou não em contato com os produtos (gases, solventes, materiais auxiliares, reagentes, materiais de limpeza, etc.).

Os materiais devem ser colocados em quarentena até que sejam liberados para uso (materiais) ou comercialização (produtos terminados).

A água utilizada na fabricação de produtos farmacêuticos deve ser adequada aos produtos. Deve-se atentar para a qualidade da água utilizada na limpeza de equipamentos. Esta não pode interferir ne-

gativamente no procedimento de limpeza.

Os materiais produtivos devem ser adquiridos de fornecedores aprovados.

Deve-se realizar teste de identificação em todos os recipientes de matérias-primas (MP) recebidos. Este teste poderá ser feito em alguns recipientes escolhidos por amostragem desde que as regras abaixo sejam seguidas: MP adquiridas de fornecedores qualificados, MP adquiridas de plantas monoprodutoras, MP adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, com histórico confiável e auditorias realizadas regularmente. Porém, esta isenção do teste de identificação não é aplicável para MP adquiridas de intermediários, fracionadas e utilizadas em produtos parenterais.

Cuidados especiais devem ser tomados com os materiais impressos, os quais devem ser armazenados em áreas seguras, para se evitar o acesso não autorizado e o uso indevido.

Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados e armazenados separadamente em áreas restritas.

Para as matérias-primas reprovadas, deve-se notificar a Anvisa, conforme determinação da RDC nº 186/2004.

Qualquer lote de produto que seja reprocessado ou recuperado deve receber um novo número de lote.

Os produtos recolhidos do mercado devem ser identificados, armazenados separadamente em uma área segura até decisão de destino. Os produtos devolvidos devem ser identificados e armazenados em área isolada fisicamente. Devem passar por avaliação crítica pela área da qualidade.

Devem ser tomadas as providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados, até que sejam eliminados de forma segura em intervalos regulares e frequentes, de acordo com as normas sanitárias definidas.

A empresa deve utilizar os materiais dentro do período de validade determinado pelos respectivos fabricantes. Para matérias-primas que apresentem data de reteste ao invés de data de validade, estas podem ser reanalisadas após a data de reteste para garantir que ainda estão adequadas para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo, desde que mantidas as condições de armazenamento preestabelecidas.

2.8. Autoinspeção e Auditoria

Comumente os conceitos de inspeção e auditoria são confundidos, pois ambas são mecanismos de verificação e fiscalização. A auditoria é um processo pelo qual se avalia um sistema da qualidade como um todo ou apenas uma parte deste sistema, tendo como objetivo aperfeiçoar este sistema. Já a inspeção é um processo de avaliação de processos.

A autoinspeção é a inspeção realizada na empresa por iniciativa da própria empresa. Pode ser realizada por equipe interna devidamente qualificada ou por especialistas externos contratados para este fim.

De acordo com as normas de BPF, a autoinspeção é um processo por meio do qual se avalia implementação e cumprimento das BPF. Para isto, as empresas devem implementar um programa de autoinspeção, com capacidade de avaliar os requisitos de BPF e implementar ações corretivas necessárias.

A autoinspeção deve ser realizada rotineiramente, preferencialmente anual, ou em ocasiões especiais, em que possa haver algum problema no sistema da qualidade, como em casos de recolhimento de produtos. Deve ser elaborado relatório após a execução da autoinspeção, contendo os resultados desta, a avaliação das evidências objetivas e conclusões. Deve ainda conter as ações corretivas recomendadas para as não conformidades detectadas. Devem ser executadas ações de acompanhamento para se verificar não só o cumprimento das ações propostas, mas também para verificar a eficácia destas ações. Para isto, deve existir um programa eficaz de acompanhamento das ações.

Ainda, segundo as BPF, a auditoria é complementar à autoinspeção. Pode ser realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipe interna designada para tal finalidade. A auditoria pode ser um dos requisitos da qualificação de fornecedores e pode ser executada nos fornecedores e contratados.

2.9. Qualificação de fornecedores

Além de ser um requisito legal, a qualificação de fornecedores traz vários benefícios para as empresas que a adota de maneira responsável.

Segundo as BPF, os fornecedores devem ser avaliados seguindo procedimento ou programa previamente definido. O programa de qualificação de fornecedores deve abranger todos os fornecedores de mate-

riais produtivos, os materiais não produtivos críticos e serviços críticos.

O programa de qualificação deve levar em consideração a avaliação de requisitos legais, histórico de fornecimento e a natureza dos materiais a serem fornecidos. Pode ainda levar em consideração o atendimento aos requisitos comerciais e a realização de auditoria. A avaliação dos fornecedores por sistema de pontuação auxilia na visualização do desempenho destes.

2.10. Desvios

Desvio da qualidade, também conhecido como não conformidade, é definido como afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos. Os desvios podem ocorrer em produtos terminados, produtos intermediários, processos produtivos ou não, materiais, documentos ou serviços. E podem ser detectados na rotina de trabalho, nos ensaios de controle de qualidade, durante a realização de uma autoinspeção, por clientes por meio de reclamação ou devoluções de produtos.

A ocorrência de desvios deve ser evitada e, caso ocorram, devem ser registrados e investigados. Os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada.

O registro de desvios deve ter o máximo de detalhes de sua ocorrência para auxiliar em sua investigação. Deve haver registro da investigação, que deve conter a conclusão e as ações de acompanhamento necessárias. Na conclusão, deve-se determinar a causa raiz do desvio ou as possíveis causas relacionadas com sua ocorrência.

A investigação de um desvio deve levar em consideração todas as variáveis que possam ter levado a sua ocorrência. A investigação pode ser estendida a outros lotes ou produtos, dependendo da natureza do desvio ou das informações levantadas durante a investigação. Para uma investigação efetiva, podem-se utilizar de ferramentas da qualidade, tais como: Diagrama de Ishikawa (Causa e Efeito / Espinha de Peixe), “Por que?”, Brainstorming, Fluxograma, entre outras.

Após a definição da causa raiz ou prováveis causas, devem-se determinar ações corretivas e preventivas necessárias. Ação corretiva é uma ação adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável e ação preventiva é a ação adotada para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável.

Estas ações devem ser monitoradas quanto sua implementação e avaliação da efetividade das ações.

2.11. Reclamação

As reclamações são desvios da qualidade detectados por clientes e consumidores, portanto devem ser devidamente tratadas.

As BPF determinam que todas as reclamações sejam avaliadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade investigadas e documentadas. As ações preventivas e corretivas devem ser adotadas quando o desvio de qualidade for comprovado e devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

A Garantia da Qualidade deve ser envolvida na investigação das reclamações e o Responsável técnico deve tomar ciência de qualquer reclamação, investigação ou recolhimento.

Se necessário, deve-se proceder ao recolhimento e comunicar as autoridades sanitárias competentes.

2.12. Recolhimento de produto

Recolhimento trata-se da retirada imediata e efetiva do mercado de produtos com desvios da qualidade comprovados ou sob suspeita. Os produtos sob suspeita de desvio também devem ser retirados do mercado levando-se em consideração o “Princípio da Prevenção”, que é a garantia contra os riscos potenciais que ainda não podem ser identificados. Assim, as autoridades sanitárias devem ser informadas de qualquer intenção de recolhimento.

O recolhimento de medicamentos deve ser conduzido conforme determinado na RDC nº 55/2005.

Os registros de distribuição de lotes devem estar prontamente disponíveis e com informações sobre distribuidores e clientes diretos. O processo de recolhimento deve ser monitorado e deve ser registrado seu progresso. Deve ser elaborado relatório final contendo a reconciliação do produto recolhido.

As empresas devem realizar periodicamente uma avaliação da efetividade de recolhimento, por meio de simulação do processo de recolhimento. Isto pode ser realizado com a escolha de um determinado lote, levantamento das informações de distribuição deste lote, envio de comunicado “teste” para os clientes

e retorno dos clientes com confirmação de recebimento do comunicado.

2.13. Contrato de Produção e Análise

As diretrizes para contratação ou terceirização de produção e análise de medicamentos estão estabelecidas na RDC nº 25/2007, que trata ainda da terceirização de armazenamento de medicamentos. Esta resolução será atualizada quando a consulta pública CP nº 52/2013 for publicada como RDC.

A terceirização deve ser notificação à Anvisa, e se não houver manifestação contrária desta agência, as atividades de terceirização podem iniciar em trinta (30) dias após o protocolo da notificação. Nesta notificação, a empresa contratante deve justificar o motivo pelo qual necessita terceirizar atividades de sua responsabilidade. Os contratos devem ser claramente definidos e formalmente escritos. Estes devem permitir à contratante auditar as instalações da empresa contratada. Para que seja realizado este processo de terceirização, deve-se observar as obrigações de cada parte envolvida neste processo.

A empresa contratante deve avaliar a competência e qualidade da empresa contratada. É responsável pela aprovação final para liberação do produto terminado, bem como pela manutenção dos registros e amostras de referência. A contratante deve fornecer as informações relevantes sobre o produto.

A empresa contratada deve ser regularizada para as atividades a serem prestadas e suas instalações e processos devem estar de acordo com as BPF.

2.14. Qualificação e Validação

Qualificação e Validação são essencialmente componentes de mesmo conceito. O termo qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas e o termo validação é aplicado a processos. A qualificação é uma parte da validação. Estes processos têm a finalidade de comprovar, por meio de evidências documentadas, que todos os aspectos críticos de operação estejam sob controle.

As empresas devem ter um programa de validação definido, documentado e aprovado. Um programa de validação deve conter os seguintes documentos: Plano Mestre de Validação que defina os elementos-chave de um programa de qualificação e validação; Protocolos predefinidos e aprovados que descrevam as atividades a serem realizadas para todas as qualificações e validações; Relatórios contendo resultados, avaliações e conclusões das qualificações e validações; procedimentos operacionais revisados com base nos resultados da qualificação/validação realizadas.

A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos, pois, após a aprovação do relatório de qualificação/validação, deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica. Para qualificações, podem ser avaliados, por exemplo, os registros de manutenção preventiva e corretiva de determinados equipamentos. Para validações de processos, deve ser realizada a revisão periódica de produtos, conforme diretrizes descritas no Guia sobre Revisão Periódica de Produtos, Anvisa, junho de 2012.

A qualificação deve ser conduzida de forma sistemática e lógica e deve ser iniciada pelas fases de projeto das instalações, equipamentos e utilidades. A qualificação possui as seguintes etapas: Qualificação de Projeto (QP), Qualificação de Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de Desempenho (QD).

A qualificação deve estar completa antes de a validação ser conduzida.

Em determinadas situações, faz-se necessária a qualificação de instalação (QI) e a qualificação de operação (QO) e a operação correta pode ser considerada um indicador de seu desempenho (QD). Isto se aplica a equipamentos com funcionamento simples.

Equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados e submetidos à manutenção preventiva, sendo esta manutenção pré-requisito para execução da qualificação.

A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido e a frequência deve ser determinada com base em fatores como a análise de resultados de calibração, verificação e manutenção. Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças. O programa de revisão periódica pode auxiliar na avaliação da periodicidade da requalificação.

A validação é o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, ma-

terial, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados. A validação pode ocorrer de forma retrospectiva, concorrente e prospectiva. Um processo não pode ser considerado validado somente com validação retrospectiva (avaliação de dados históricos).

A validação concorrente e a validação prospectiva podem ser realizadas por meio de testes exaustivos do produto (amostragem abrangente); simulação das condições do processo; testes de desafio / pior caso; e controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

A validação deve ser realizada em intervalos periódicos e quando mudanças críticas aos processos forem realizadas. A requalificação ou revalidação periódica podem ser substituídas, quando apropriado, pela avaliação periódica dos dados e informações.

Os principais processos a serem validados são os procedimentos de limpeza, processos produtivos, sistemas computadorizados e métodos analíticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

14. BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras providências.

15. BRASIL. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

16. BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências.

17. BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.

18. BRASIL. Lei nº 11.972, de 6 de julho de 2009. Altera a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, para dispor sobre as Certificações de Boas Práticas para os produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária.

19. BRASIL. Lei nº 13.043, de 13 de novembro de 2014. Altera as Leis 9.782, de 26 de janeiro de 1999, 5.991, de 17 de dezembro de 1973, e dá outras providências.

20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

21. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem.

22. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 186, de 27 de julho de 2004. Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias.

23. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 55, de 17 de março de 2005. Estabelece os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação de recolhimento de medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 25, de 29 de março de 2007. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análise de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos RDC 17/10

Emanuelle Giomo - Farmacêutica Industrial, Pós-graduada em Tecnologia Industrial Farmacêutica, MBA em Planejamento e Gestão Empresarial, cursando Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, mais de 15 anos de experiência em indústrias farmacêuticas e empresa de consultoria, professora de pós-graduação.

11.DIREITO SANITÁRIO E ADMINISTRATIVO

MÁRCIO RAPOSO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O direito sanitário é uma vertente do direito administrativo. Isso quer dizer que o primeiro segue as regras do segundo.

Assim, podemos afirmar que o direito sanitário tem como base o direito administrativo, mas com ênfase nas normas sanitárias vigentes, ou seja, é uma matéria específica do direito administrativo.

A relação da empresa com a Anvisa segue estritamente o direito administrativo, conforme a lei 9.784/99, que regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. Já a relação da Empresa com as vigilâncias sanitárias locais é regida por leis locais, variando de acordo com o estado/município.

No âmbito da Anvisa pode-se utilizar o direito administrativo/sanitário desde uma simples submissão de pleito até a interposição de recurso em última instância administrativa.

Hoje, diversos temas são discutidos na Anvisa, seja através de recursos, seja através de reuniões com a área técnica e eventualmente com os diretores.

No entanto, nem sempre os interesses das empresas são sanados na esfera administrativa, sendo necessária a distribuição, com muita cautela, de medida judicial.

A seguir iremos apresentar resumidamente o Direito Sanitário com ênfase na área de vigilância sanitária e assuntos regulatórios.

II – Dos princípios mais usados

a) Princípio da Razoabilidade

“A razoabilidade é um conceito jurídico indeterminado, elástico e variável no tempo e no espaço. Consiste em agir com bom senso, prudência, moderação, tomar atitudes adequadas e coerentes, levando-se em conta a relação de proporcionalidade entre os meios empregados e a finalidade a ser alcançada, bem como as circunstâncias que envolvem a prática do ato.”

O princípio da razoabilidade pode ser inserido em diversas petições destinadas à Anvisa ou VISA LOCAL, seja por meio de cumprimento de exigências, defesas e/ou recursos.

Normalmente este princípio é invocado quando a Empresa entende que o ato administrativo praticado poderia ser menos rígido ou que o mesmo foi além daquilo que entendia necessário.

Como exemplo podemos citar as penalidades aplicadas em autos de infração. O valor da multa pode variar muito e algumas empresas entendem que ela ultrapassou o limite do razoável.

Nos casos de pleitos junto à Anvisa, podemos citar o indeferimento sumário do pedido. Se a Anvisa poderia ter exarado uma exigência (razoável), por que indeferiu sumariamente? Neste caso, o princípio será usado no recurso administrativo.

Assim, ao invocar o princípio da razoabilidade, a Empresa deve, em contrapartida, apresentar aquilo que entende ser razoável. Isto certamente facilitará a compreensão do técnico que analisará seu pleito.

b) Princípio da Eficiência

“o que se impõe a todo agente público de realizar suas atribuições com presteza, perfeição e rendimento funcional. É o mais moderno princípio da função administrativa, que já não se contenta em ser desempenhada apenas com legalidade, exigindo resultados positivos, para o serviço público e satisfatório atendimento das necessidades da comunidade e de seus membros.”

Como pode ser visto, a eficiência administrativa deve sempre ser utilizada pela Anvisa e VISA LOCAL. Afinal, o que mais a Empresa deseja é que seu pleito ou defesa sejam analisados com eficiência.

A Anvisa, por exemplo, lançou algumas Orientações de Serviço que falam sobre o indeferimento sumário. Pelo olhar da Empresa, seria eficiente indeferir sumariamente ou exarar uma exigência para que o pleito pudesse ser saneado? Claro que a exigência seria a melhor hipótese. Isso é eficiência administrativa pelo prisma da indústria.

c) Princípio da Legalidade

“Para a Administração, o princípio da legalidade traduzia-se em submissão à lei. No conjunto dos poderes do Estado traduzia a relação entre poder legislativo e poder executivo, com a supremacia do primeiro; no âmbito das atuações exprimia a relação entre lei e ato administrativo, com a supremacia da primeira.”

Este princípio é o mais importante para os administrados. O poder executivo, neste caso falamos da Anvisa e VISA LOCAL, devem cumprir a lei. Trata-se de dever e não de opção.

Com isso, é muito importante estar atento às normas editadas pela Anvisa e/ou VISA LOCAL, a fim de verificar se ela é compatível com a lei. Caso contrário, tratar-se-á de ato administrativo ilegal e, portanto, passível de nulidade.

Um exemplo clássico para este princípio é quando a Anvisa publica no Diário Oficial a não concessão de efeito suspensivo ao recurso interposto pela Empresa.

Ora, se a Lei 9.782/99 atribui o efeito suspensivo ao recurso e a Anvisa deve cumprir a lei (Princípio da Legalidade), o ato administrativo citado no parágrafo anterior deve ser declarado nulo.

d) Princípio da Isonomia

Quem nunca ouviu falar que todos são iguais perante a Lei?

Isso está definido no Art. 5, senão vejamos:

Art. 5º Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes:

Este princípio é muito utilizado em casos em que o pedido feito à Anvisa, por exemplo, utilizou a mesma documentação que outro já aprovado.

No entanto, muita cautela ao invocar tal princípio, principalmente se o segundo pleito for indeferido. Isto porque, caso a Anvisa entenda que a documentação é insuficiente e que isso interfere na aprovação daquele deferido anteriormente, ela pode rever o ato administrativo e revogar aquela decisão.

Outra oportunidade de utilizar este princípio é quando há uma decisão da DICOL de caso idêntico ao seu. Ora, se

uma empresa merece uma decisão favorável em caso idêntico, por que não você também? Se a DICOL replicar a decisão ou entendimento (lembrando que deve ser o mesmo caso) ela estará cumprindo com a isonomia.

e) Princípio do Contraditório e da ampla defesa

O inciso LV, do Art. 5, da Constituição define que “aos litigantes, em processo judicial ou administrativo, e aos acusados em geral são assegurados o contraditório e ampla defesa, com os meios e recursos a ela inerentes.”

Isso quer dizer que para qualquer ato administrativo a Empresa tem o direito de se defender e, consequentemente, apresentar suas considerações sobre o fato.

Um exemplo típico de utilização deste princípio é quando a empresa recebe um ofício que comunica um indeferimento de pleito ou mesmo dando ciência de um auto de infração.

No entanto, há casos em que a Empresa não recebe um ofício, mas tão somente toma conhecimento da publicação. Claro, o contraditório poderá ser feito sabendo da decisão publicada. Mas como se defender se você não sabe as razões do indeferimento, por exemplo?

Aí entra a ampla defesa, ou seja, a possibilidade de defender-se de forma técnica (específica) e não generalista (sem a motivação).

f) Princípio da Finalidade

Trata-se do princípio que obriga a Anvisa/VISA LOCAL a atenderem ao interesse público.

Um exemplo que hoje está tomando grandes proporções é no que se refere ao descumprimento dos prazos estipulados em lei para análise dos pleitos administrativos.

Ora, não é incomum ler no Diário Oficial que tal processo foi analisado em cumprimento a liminar proferida em alguma medida judicial.

Muitos destes casos estão conectados a um Mandado de Segurança, que são embasados no Art. 5º, LXIX, da Constituição Federal, que dispõe que esta medida é cabível contra ilegalidade ou abuso de poder. O abuso de poder é o seu uso além dos limites, pois um dos limites desse poder é justamente a finalidade para a qual deveria ser utilizado.

Por esta razão, se a Anvisa, por exemplo, extrapolar o prazo de análise do pleito (prazo definido em lei), é cabível o Mandado de Segurança. No entanto, cada caso deve ser avaliado separadamente, a fim de que se possa criar uma estratégia que defenda melhor os interesses da Empresa.

g) Princípio da Publicidade

O princípio da publicidade está estampado no artigo 37 da Constituição, conforme abaixo:

Art. 37. A administração pública direta e indireta de qualquer dos Poderes da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios obedecerá aos princípios de legalidade, impessoalidade, moralidade, publicidade e eficiência e, também, ao seguinte:

Tal princípio exige a ampla divulgação dos atos praticados pela Administração Pública, ressalvadas as hipóteses de sigilo previstos em lei.

A publicidade pode ser compreendida na divulgação oficial do ato para conhecimento público e início

de seus efeitos externos.

Por esta razão as resoluções da visa são publicadas no Diário Oficial da União, ou seja, para dar conhecimento aos administrados e a todos aqueles que, porventura, venham a ter interesse no conhecimento da norma.

À vista disso, é rotina nas empresas a leitura dos diários oficiais. O conhecimento da norma é obrigatório a partir de sua publicação. Afinal, o direito não socorre aos que adormecem, ou seja, não se pode alegar o desconhecimento da norma se ela foi publicada no Diário Oficial.

h) Demais princípios

Existem outros princípios do direito, os quais podem ser utilizados nos pleitos junto à Anvisa/VISA LOCAL. No decorrer do curso o aluno terá um contato bem mais aprofundado e certamente terá conhecimento mais abrangente e poderá tirar suas dúvidas na utilização de qualquer um deles.

III - Do processo Administrativo

No âmbito da Anvisa (Órgão Federal), a Lei 9.784/99 é a responsável pela criação dos trâmites e regras do processo administrativo. Cada Estado possui em sua esfera (estadual) uma lei que abrange as regras e trâmites para estas localidades.

Com isso, os Administrados possuem os seguintes direitos perante a Administração Pública:

- Ser tratado com respeito pelas autoridades e servidores, que deverão facilitar o exercício de seus direitos e o cumprimento de suas obrigações;
- Ter ciência da tramitação dos processos administrativos em que tenha a condição de interessado, ter vista dos autos, obter cópias de documentos neles contidos e conhecer as decisões proferidas;
- Formular alegações e apresentar documentos antes da decisão, os quais serão objeto de consideração pelo órgão competente;
- Fazer-se assistir, facultativamente, por advogado, salvo quando obrigatória a representação, por força de lei.

Percebe-se que muitos destes direitos, já descritos na lei desde 1999, podem tirar muitas dúvidas na hora que se recebe um ofício ou e-mail da Anvisa.

Um exemplo clássico é se a Empresa pode juntar documentos que não anexou quando do protocolo inicial. Segundo a Lei, sim. No entanto, a Anvisa não vem aceitando tal “juntada” e empresas recorrem aos tribunais. Se há direitos, certamente haverá deveres a serem cumpridos pelos Administrados. Vejam abaixo:

- Expor os fatos conforme a verdade;
- Proceder com lealdade, urbanidade e boa-fé;
- Não agir de modo temerário;
- Prestar as informações que lhe forem solicitadas e colaborar para o esclarecimento dos fatos.

Todas as obrigações acima, estampadas no Art. 4, da Lei 9.784/99, fazem parte do cotidiano da Empresa.

Expor fatos e prestar informações são ações feitas sempre que há um pleito junto à Anvisa.

Ao pedir um registro, por exemplo, apresentam-se documentos que expõem fatos realizados antes do protocolo. Se houver exigência, a Empresa presta as informações necessárias.

Será que só os Administrados possuem deveres? Não, a Anvisa, além de ter que cumprir com os princípios citados acima, também possui diversos outros deveres, vide Art. 2, da Lei 9.784/99.

Nos processos administrativos serão observados, entre outros, os critérios de:

- Atuação conforme a lei e o Direito;
- Atendimento a fins de interesse geral, vedada a renúncia total ou parcial de poderes ou competências, salvo autorização em lei;
- Objetividade no atendimento do interesse público, vedada a promoção pessoal de agentes ou autoridades;
- Atuação segundo padrões éticos de probidade, decoro e boa-fé;
- Divulgação oficial dos atos administrativos, ressalvadas as hipóteses de sigilo previstas na Constituição;
- Adequação entre meios e fins, vedada a imposição de obrigações, restrições e sanções em medida superior àquelas estritamente necessárias ao atendimento do interesse público;
- Indicação dos pressupostos de fato e de direito que determinarem a decisão;
- Observância das formalidades essenciais à garantia dos direitos dos administrados;
- Adoção de formas simples, suficientes para propiciar adequado grau de certeza, segurança e respeito aos direitos dos administrados;
- Garantia dos direitos à comunicação, à apresentação de alegações finais, à produção de provas e à interposição de recursos, nos processos de que possam resultar sanções e nas situações de litígio;
- Proibição de cobrança de despesas processuais, ressalvadas as previstas em lei;
- Impulsão, de ofício, do processo administrativo, sem prejuízo da atuação dos interessados;
- Interpretação da norma administrativa da forma que melhor garanta o atendimento do fim público a que se dirige, vedada aplicação retroativa de nova interpretação.

O processo administrativo pode ter início por parte da Anvisa, chamado de início de ofício ou por requerimento do interessado.

Caso seja uma solicitação por parte do interessado, a Lei 9.784/99 prevê as informações mínimas, conforme abaixo:

- Órgão ou autoridade administrativa a que se dirige;
- Identificação do interessado ou de quem o represente;
- Domicílio do requerente ou local para recebimento de comunicações;
- Formulação do pedido, com exposição dos fatos e de seus fundamentos;
- Data e assinatura do requerente ou de seu representante.

Percebam que estas informações fazem parte de todos os requerimentos direcionados à Anvisa. Um exemplo disso é o Formulário de Petição.

Muito tempo atrás, a Anvisa, através da Uniap (Protocolo), recusava pleitos que fossem protocolados fora do prazo ou mesmo aqueles que entendiam estar em desacordo com alguma norma.

No entanto, a Lei 9.784/99 veda à Administração a recusa imotivada de recebimento de documentos, devendo o servidor orientar o interessado quanto ao suprimento de eventuais falhas. Hoje, na prática, isso já vem ocorrendo.

Com o início do processo administrativo, os princípios citados anteriormente começam, inevitavelmente, a serem cumpridos na prática.

A publicidade, por exemplo, é cumprida já nos artigos 26, 27 e 28, da Lei 9.784/99, lembrando que, nos termos do Art. 28, devem ser objeto de intimação os atos do processo que resultem para o interessado em imposição de deveres, ônus, sanções ou restrição ao exercício de direitos e atividades e os atos de outra natureza, de seu interesse.

A motivação, citada anteriormente como exemplo da ampla defesa, também é descrita na Lei 9.784/99 (Art. 50).

Percebam que a lei, desde 1999, já assegurava às Empresas que seus pleitos deveriam seguir uma regra básica.

Assim, o processo administrativo possui o início (pleito inicial), meio (fase instrutória) e fim (decisão final). Lembrando que quando falamos em decisão final, falamos de decisão irrecorrível, a qual não é mais passível de recurso administrativo.

O processo administrativo será abordado em sala de aula de forma muito mais ampla e dinâmica, momento em que os alunos viverão a prática de uma Empresa. Aqueles que já trabalham em alguma Empresa certamente trarão dúvidas bastante interessantes e que serão prontamente sanadas.

IV - Das Infrações Sanitárias

a) Auto de Infração

As infrações sanitárias fazem parte do processo administrativo, pois quem for autuado pela AnvisaVISA LOCAL terá que apresentar defesa e, dependendo do caso, interpor recurso administrativo.

No âmbito federal (Anvisa) a Lei que dispõe sobre as infrações sanitárias é a 6.437/77. No entanto, cada Estado possui uma norma específica que atende às Vigilâncias Sanitárias Locais.

Muitas vezes as Empresas praticam infrações sanitárias sem ter noção das penalidades que podem ser aplicadas em decorrência disso.

Abaixo segue a lista de penalidades que podem ser aplicadas, dependendo da infração cometida.

- Advertência;
- Multa;
- Apreensão de produto;
- Inutilização de produto;
- Interdição de produto;
- Suspensão de vendas e/ou fabricação de produto;
- Cancelamento de registro de produto;
- Interdição parcial ou total do estabelecimento;
- Proibição de propaganda;
- Cancelamento de autorização para funcionamento da empresa;
- Cancelamento do alvará de licenciamento de estabelecimento;
- Intervenção no estabelecimento que receba recursos públicos de qualquer esfera.
- Imposição de mensagem retificadora;
- Suspensão de propaganda e publicidade.

É muito importante saber que, para a imposição da pena e a sua graduação, a autoridade sanitária levará em conta:

- As circunstâncias atenuantes e agravantes;
- A gravidade do fato, tendo em vista as suas consequências para a saúde pública;
- Os antecedentes do infrator quanto às normas sanitárias.

São circunstâncias atenuantes:

- A ação do infrator não ter sido fundamental para a consecução do evento;
- A errada compreensão da norma sanitária, admitida como escusável, quanto patente a incapacidade do agente para atender o caráter ilícito do fato;
- O infrator, por espontânea vontade, imediatamente, procurar reparar ou minorar as consequências do ato lesivo à saúde pública que lhe for imputado;
- Ter o infrator sofrido coação, a que podia resistir, para a prática do ato;

- Ser o infrator primário, e a falta cometida, de natureza leve.

São circunstâncias agravantes:

- Ser o infrator reincidente;
- Ter o infrator cometido a infração para obter vantagem pecuniária decorrente do consumo pelo público do produto elaborado em contrário ao disposto na legislação sanitária;
- O infrator coagir outrem para a execução material da infração;
- Ter a infração consequências calamitosas à saúde pública;
- Se, tendo conhecimento de ato lesivo à saúde pública, o infrator deixar de tomar as providências de sua alçada tendentes a evitá-lo;
- Ter o infrator agido com dolo, ainda que eventual fraude ou má-fé.

Para o infrator ser reincidente, basta que ele pratique uma infração sanitária e que seja penalizado pela Anvisa. Neste caso, o processo administrativo deve ter sido finalizado e a pena mantida.

Ao praticar a segunda infração, em processo administrativo distinto daquele citado acima, a Anvisa verificará que já houve uma condenação e, assim, majorará a penalidade.

Agora, se o infrator for reincidente na mesma infração (reincidência específica), ou seja, se ele repetir a infração pela qual já foi condenado anteriormente, poderá ser enquadrado na penalidade máxima e a caracterização da infração como gravíssima.

Mas e se houver mais de uma infração num mesmo auto de infração?

O Art. 9, da Lei 6.437/77 responde isso ao afirmar que, havendo concurso de circunstâncias atenuantes e agravantes à aplicação da pena, será considerada em razão das que sejam preponderantes.

Importante atentar para o prazo para a apresentação de defesa e recurso administrativo, pois a lei estipula 15 (quinze) dias contados da intimação feita pela Anvisa.

Na prática, a Anvisa, quando analisa a defesa e aplica penalidade, concede o prazo de 20 (vinte) dias para a interposição de recurso, com base na Resolução RDC 205/2005. De qualquer forma, é importante ficar atento ao prazo concedido pela Anvisa no documento que ela encaminha à Empresa.

b) Análises Fiscais

Para quem não sabe, a análise fiscal serve para apurar se um produto está de acordo com os padrões de qualidade, segurança e eficácia.

O antigo e revogado Decreto 79.094/77 definia a análise fiscal assim:

“Análise efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído por este Regulamento, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência de desvio quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos ou matérias-primas.”

A análise fiscal inicia-se com a apreensão do produto ou substância constituída na colheita de amostra representativa do estoque existente, a qual, dividida em três partes, será tornada inviolável, para que se assegurem as características de conservação e autenticidade, sendo uma delas entregue ao detentor ou responsável, a fim de servir como contraprova, e a duas imediatamente encaminhadas ao laboratório oficial, para realização das análises indispensáveis. (Chamada de triplicata)

Se a sua quantidade ou natureza não permitir a colheita de amostras, o produto ou substância será encaminhado ao laboratório oficial, para realização da análise fiscal, na presença do seu detentor ou do representante legal da empresa e do perito pela mesma indicado. (Chamada de amostra única)
Mesmo em se tratando de análise fiscal, há um procedimento a ser seguido, inclusive com a apresentação de defesas ao longo do procedimento.

Importante destacar que a coleta de amostras para análise fiscal só será acompanhada de interdição do produto se forem flagrantes os indícios de alteração ou adulteração do produto, hipótese em que a interdição terá caráter preventivo.

Daí a publicação em Diário Oficial sobre a interdição de produtos por parte da Vigilância Sanitária.

A Empresa, se discordar do resultado da análise, poderá requerer perícia de contraprova, apresentando a amostra em seu poder e indicando seu próprio perito. Essa amostra muitas vezes é coletada pela Empresa em endereço indicado pela Vigilância Local antes da realização da análise fiscal.

A perícia de contraprova não será efetuada se houver indícios de violação da amostra em poder da Empresa e, nessa hipótese, prevalecerá como definitivo o laudo condenatório inicial.

ATENÇÃO: A Solicitação de contraprova à vigilância sanitária local que coletou a amostra deve ser requerida no prazo de 10 (dez) dias contados da ciência do resultado da primeira análise.

Se houver discordância entre o resultado da primeira análise e da contraprova, caberá recurso à autoridade superior no prazo de 10 (dez) dias. Esta análise será realizada na segunda amostra que se encontra em poder do laboratório oficial.

Mas se o resultado for satisfatório, a infração objeto da apuração, e sendo considerado o produto próprio para o consumo, a autoridade competente lavrará despacho liberando-o e determinando o arquivamento do processo.

É muito importante que a Empresa acompanhe as análises fiscais, pois, caso o resultado seja insatisfatório, tanto a Vigilância Local, quanto a Anvisa, poderão publicar no Diário Oficial a determinação de recolhimento e proibição de uso e venda em todo o território nacional do lote do produto.

Isso, além de prejudicar as vendas do produto, mancha a imagem da Empresa perante os consumidores e fornecedores.

c) Outras considerações acerca do processo administrativo

Como visto acima, o processo administrativo vai desde um pleito junto à Anvisa até os casos de infrações sanitárias e análises fiscais.

Em todos os casos o contraditório (principalmente) será preservado, pois com ele a Empresa terá a chance de expor seu ponto de vista e, dependendo do caso, demonstrar que a infração apontada pela Vigilância Sanitária inexistente.

Assim, é muito importante que uma estratégia seja montada desde o recebimento do primeiro ofício para que todos os demais passos sejam previstos.

Em sala de aula, todos terão acesso a exemplos práticos e poderão retirar as dúvidas que, muitas vezes, serão de casos reais.

IV - Considerações Finais

O direito sanitário é uma matéria muito específica, principalmente se tratarmos dele quando falamos de Anvisa e VISA LOCAL.

Toda a prática de um departamento de assuntos regulatórios, dentre outros que tenham a interface com a vigilância sanitária, inevitavelmente utiliza (sem sentir) o direito sanitário. Claro, há casos em que é necessária a utilização de um expert na matéria e, principalmente, na criação de estratégia, mas o direito sanitário sempre será usado pelas Empresas quando se fala em contato com a Anvisa e VISA LOCAL.

Durante as aulas, a prática será apresentada e os alunos devem sempre levar questões que tiverem dúvidas. Afinal, a sua dúvida pode ser a de outros e, mesmo que não for, vai agregar conhecimento a todos os presentes.



Márcio Raposo de Almeida - Graduação em Direito pela Universidade Candido Mendes (2002). Experiência na área farmacêutica, com ênfase em Assuntos Regulatórios. Gerente na área de Assuntos Regulatórios, que também assessora a Garantia da Qualidade, Controle de Qualidade, SAC, Marketing de Produtos e Institucional das empresas do Grupo EMS SIGMA PHARMA. Elaboração de defesas e recursos administrativos no âmbito da Anvisa, Visa Local, Inmetro, Lacen, Ipem, entre outras autarquias ligadas ao ramo farmacêutico.

12. FARMACOECONOMIA

MAÍRA BARROSO

1. ASPECTOS INTRODUTÓRIOS

Nas últimas décadas, os gastos com saúde, apesar de crescentes em todo o mundo, são considerados insuficientes para atender às necessidades da população. Fatores demográficos, como o envelhecimento da população, fatores epidemiológicos, como a ascensão das doenças crônico-degenerativas, das violências e dos desastres ambientais e a emergência de doenças infecciosas, como a AIDS, e fatores gerenciais, como o aumento da cobertura dos serviços, a utilização de alta tecnologia, a maior exigência do usuário e o controle social, os interesses do mercado, ou por qualquer outro fator intrínseco à sociedade, fazem com que os gastos com saúde cresçam a níveis difíceis de serem suportados pelos sistemas de saúde.

Sempre haverá então o seguinte questionamento:
Há falta ou mau emprego de recursos na área da Saúde?

A Organização Mundial da Saúde (OMS), desde o seu princípio, validou a importância da economia no setor saúde e as repercussões econômicas da má saúde e da doença. Essa organização também entendeu que existem limitações financeiras nos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, e ressaltou as dificuldades de avaliação e valoração dos benefícios ou até mesmo dos malefícios causados por procedimentos e tecnologias na Saúde. Assim, patrocinou um grande encontro, em Genebra, no ano de 1973, para discutir a economia aplicada à saúde, que resultou na publicação do relatório intitulado “Economia Aplicada a la Sanidad”, agregando os aspectos fundamentais desse novo campo de estudo da saúde. Esse relatório traz vários questionamentos, como:

- Qual é o preço razoável que há de se pagar pela saúde?
- Que relações existem entre os serviços de saúde e seus usuários?
- Os usuários recebem os serviços pelo valor que os pagam?
- Até que ponto se beneficiam dos serviços de saúde os usuários e os encarregados de prestá-los ou ambos?.

Para a OMS, o objetivo da Economia da Saúde seria “quantificar por períodos de tempo, os recursos empregados na prestação de serviços de saúde, sua organização e financiamento, a eficiência com que se alocam e utilizam esses recursos para fins sanitários, e os efeitos dos serviços de saúde para a provisão, a cura e reabilitação na produtividade individual e nacional”.

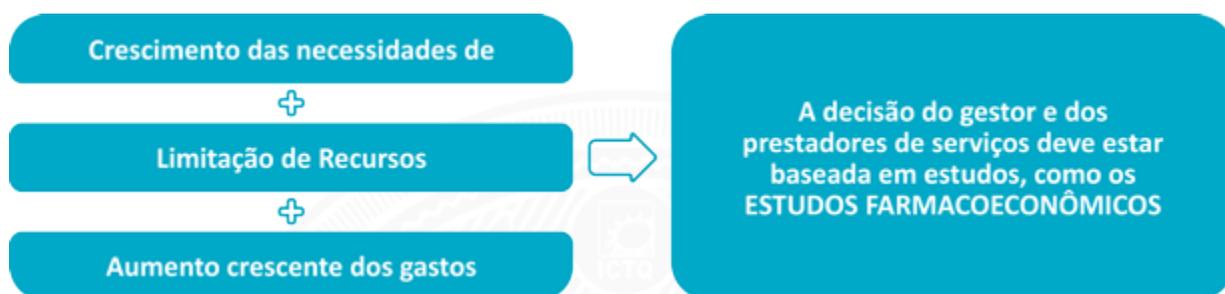
A Economia da Saúde utiliza instrumentos próprios das ciências econômicas para a gestão, principalmente para o planejamento sanitário, a fim de viabilizar estudos que envolvem a economia e a saúde. Alguns desses estudos seriam aqueles que contemplam a avaliação dos gastos em saúde ou de tecnologias específicas, como os medicamentos, como também aqueles que avaliam o financiamento da saúde.

2. CONCEITOS E PRINCÍPIOS DA FARMACOECONOMIA

Dentre os gastos com saúde, cada vez mais os gastos com medicamentos são alvo da atenção das autoridades sanitárias, gerentes, farmacêuticos e, até mesmo, dos usuários, devido ao montante de recursos

utilizados na sua aquisição. Isso porque representa uma das mais ou a mais importante tecnologia terapêutica utilizada pelos profissionais da saúde para promover, prevenir, diagnosticar, tratar ou aliviar agravos à saúde. Assim, é de fundamental importância para a administração pública e privada, que se realizem, como base para as tomadas de decisão em relação a medicamentos, estudos farmacoeconômicos.

A Farmacoeconomia é o ramo do conhecimento que tem como objetivo o estudo das condições ótimas de distribuição dos recursos disponíveis que assegurem à população uma melhor Assistência Farmacêutica, para um melhor estado de saúde possível, levando em consideração o meio e a limitação desses recursos. O termo Farmacoeconomia é utilizado, também, como sinônimo da avaliação econômica de medicamentos. Nesta acepção, as análises consideram o custo e resultados na escolha entre alternativas terapêuticas.



Os dados oriundos dos Estudos Farmacoeconômicos têm ampla possibilidade de utilização na sociedade e compreendem:

- 1) Autorização da comercialização de medicamentos,
- 2) Fixação de preços e financiamento público de medicamentos,
- 3) Suporte nas decisões sobre investigação e desenvolvimento na indústria farmacêutica,
- 4) Definição de estratégias de marketing na indústria farmacêutica,
- 5) Incorporação de medicamentos em guias farmacoterápicos e suporte na tomada de decisões clínicas e
- 6) Suporte na decisão de aquisição ou incorporação de medicamentos via processo judicial.

A aplicação dos conhecimentos e técnicas da avaliação econômica no campo dos medicamentos permite centrar a análise no tratamento dos problemas que pleiteiam uma prescrição adequada, tanto do ponto de vista da efetividade em termos de saúde, como da eficiência; quer dizer, da obtenção de um benefício social a um custo razoável. A Farmacoeconomia é, portanto, uma ferramenta útil para medir os efeitos que têm as decisões sobre os recursos disponíveis e também as possibilidades existentes para quantificar o impacto, em termos de saúde, de uma intervenção sanitária.



Com os estudos farmacoeconômicos, possibilita-se elaborar e colocar em prática uma política para o uso racional de medicamentos, que se ajuste à situação econômico-financeira do país, assim como melhorar a eficiência dos tratamentos. A Farmacoeconomia busca responder, principalmente, estes questionamentos: quanto um país deve gastar com medicamentos; como devem ser financiados os gastos com medicamentos; qual a oferta e a demanda necessárias de medicamentos; qual a oferta e a demanda necessárias de serviços farmacêuticos e qual a melhor combinação de pessoal e tecnologia para produzir uma melhor Assistência Farmacêutica.

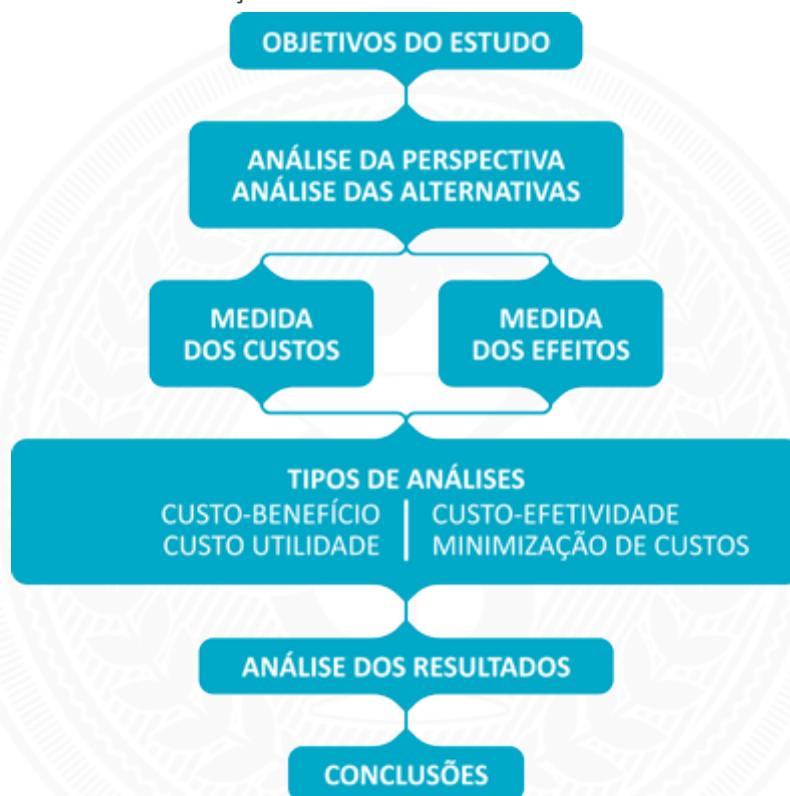
Outros exemplos de questões que podem ser respondidas pela Farmacoeconomia:

- Qual a melhor droga para um determinado paciente?
- Qual a melhor droga para uma indústria farmacêutica desenvolver ou para um país investir?
- Quais drogas devem ser incluídas num protocolo médico?
- Qual o custo por qualidade de vida por uma droga?
- A qualidade de vida do paciente irá sofrer uma melhoria pela adoção de uma determinada terapia?
- Quais são os resultados para o paciente das várias modalidades de tratamento?

3. TIPOS DE ESTUDOS E ETAPAS DE UMA AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA

Os Estudos Farmacoeconômicos medem e comparam alternativas farmacológicas/farmacêuticas em função de seus custos e benefícios, com a função de selecionar a mais eficiente para a sociedade.

Os passos necessários em uma avaliação econômica são:



1. DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS DO ESTUDO - No primeiro momento, os objetivos do estudo devem estar bem delineados. A importância dessa etapa é delimitar aspectos relevantes, tais como: a seleção das alternativas a serem avaliadas, os possíveis indicadores de efetividade, o horizonte temporal do estudo e as categorias de custos a serem incluídas.

2. ANÁLISE DAS ALTERNATIVAS - Outro passo fundamental é selecionar todas as alternativas que farão parte do estudo, que devem ser analisadas em termos de custos e benefícios, a partir da perspectiva do estudo.

3. ANÁLISE DA PERSPECTIVA – Os estudos de avaliação farmacoeconômica podem ser analisados sob o ponto de vista de diferentes atores do sistema de saúde (paciente, organismo financiador, provedores de serviços de saúde, sociedade etc.), uma vez que a magnitude do custo e do benefício de um tratamento farmacológico ou de outra intervenção farmacêutica pode divergir em alguns aspectos a serem avaliados. É importante observar que:

- Uma terapia “custo-efetiva” desde uma perspectiva poderá não ser desde outra.
- Estudos com distintas perspectivas não se podem comparar.
- Os guias de orientações metodológicas para estudos de avaliação econômica recomendam o emprego da perspectiva da sociedade; isto quer dizer que todos os custos e as consequências devam ser valorizados independentemente dos interesses implicados.

4. DEFINIÇÃO DA MEDIDA DOS CUSTOS E BENEFÍCIOS (CONSEQUÊNCIAS)

Custo, o que é isso?

“Valor monetário de recursos consumidos na produção de outros bens e serviços em um determinado período (ou a impossibilidade de utilização de um recurso, no caso das perdas de produtividade).”

- Tipos de custos - Há dois tipos básicos de custos incluídos nas avaliações farmacoeconômicas: tangíveis e intangíveis.

- Custos tangíveis > valor monetário agregado e são fáceis de serem quantificados.

- Tangíveis >

- Diretos - relacionados diretamente com a intervenção farmacoterapêutica (exemplos: mão de obra direta, material, medicamentos, etc.). Incluem-se aqui os Diretos Sanitários (remuneração dos médicos, medicamentos, exames, diárias hospitalares) e os Diretos Não sanitários (alimentação, transporte, adaptações hospitalares).

- Indiretos ou de produtividade – relacionados com as mudanças na capacidade produtiva do indivíduo pelo acometimento de alguma doença – dias de abstinência laboral (perda de dias de trabalho) ou falecimento. Esses tipos de custos são importantes para determinadas doenças crônicas e, ao contrário dos custos diretos, não representam despesas efetivamente incorridas.

- Custos Intangíveis – estão relacionados às mudanças na qualidade de vida e às consequências da doença em si ou do tratamento, como dor, ansiedade, sofrimento, tristeza, etc. - valorização subjetiva.

- Custo de oportunidade ou custo social – alocação de recursos para uma determinada alternativa, impedindo que sejam empregados em outras opções diferentes da escolhida - reflete a escassez ou limitação dos recursos.

Consequência, o que é isso?

“Grau no qual uma intervenção de saúde consegue melhorar a saúde de um indivíduo baixo as seguintes condições”
Podem ser expressas em unidades monetárias, clínicas e humanísticas.

5. ESCOLHA DO TIPO DE ESTUDO - Eleger o tipo de análise farmacoeconômica a ser empregada, que pode ser: minimização de custos, custo-efetividade, custo-benefício e/ou custo-utilidade. Estes tipos de análise diferem entre si principalmente pela forma como medem os benefícios das alternativas terapêuticas avaliadas

- Análise de custo-minimização - Compara as alternativas de custos de tratamento, partindo da premissa de que o efeito médico final é equivalente. O objetivo é identificar a forma menos dispendiosa de alcançar o desfecho desejado.

- Medida de Custos: Unidades Monetárias
- Medida de Efeitos: Efeitos iguais
- Análises: CA - CB
- Vantagem: Simplicidade na aplicação
- Limitação: Nº reduzido de terapias com efeitos similares

- Análise de custo-benefício - Avalia o custo dividido pelo valor monetário do benefício, este último de complexidade metodológica, pois torna-se necessário atribuir valor monetário à vida.

- Medida de Custos: Unidades Monetárias
- Medida de Efeitos: Unidades Monetárias
- Análises: (CA - BA) - (CB - BB)
- Vantagem: Permite comparar diferentes tipos de alternativas farmacológicas
- Limitação: Dificuldade de converter resultados de saúde em unidades monetárias

- Análise de custo-efetividade - A mais utilizada na literatura, mensura o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária (benefício), chamada unidade natural, por exemplo, anos de sobrevivência após uma determinada intervenção em saúde, mortes evitadas, nº de dias livres da enfermidade,

derrames cerebrais ou enfartos prevenidos, nº de hipertensos controlados, taxa de colesterol reduzida.

- Medida de Custos: Unidades Monetárias
- Medida de Efeitos: Unidades Clínicas Habituais
- Análises: (CA / EA) - (CB / EB)
- Vantagem: Unidades dos efeitos são utilizadas na prática clínica diária
- Limitação: Comparação entre alternativas em que os resultados são expressos nas mesmas unidades físicas
- Principais Medidas de efetividade utilizadas em estudos de Avaliação Econômica: Anos de vida salvos;

Episódios de doença evitados; Dias sem sintomas; Redução de taxa de recidiva; N.º de doentes efetivamente tratados; Proporção de doentes sem necessidade de dispositivos de apoio; Efeitos adversos gastropáticos evitados.

- Análise de custo-utilidade (cost-utility analysis) - Forma especial de análise de custo-efetividade, na qual o custo por unidade de utilidade (unidade que está relacionada ao bem-estar do indivíduo) é calculado – resultado humanístico (qualidade de vida). A unidade mais comumente usada é chamada AVAQ – Anos de Vida Ajustados por Qualidade - Quality-Adjusted Life Years (QALY).

- Medida de Custos: Unidades Monetárias
- Medida de Efeitos: QALY
- Análises: (CA / QALYA) - (CB / QALYB)
- Vantagem: Permite a integração dos efeitos de um único valor de utilidade
- Limitação: Problemas de validade nos instrumentos de medida de utilidade.
- Este método de medição é útil quando as avaliações das intervenções implicam a extensão da vida e a melhoria de sua qualidade.

QUALIDADE DE VIDA é um conceito amplo que envolve não apenas saúde, mas também a percepção global do paciente de um determinado número de dimensões. **A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA** pode ser feita através de questionários elaborados para captar o grau de satisfação de um indivíduo com o seu estado atual. Os questionários podem ser aperfeiçoados para avaliação de grupos específicos de pacientes, como cardiopatas, reumáticos, diabéticos, etc.

6. ANÁLISE DOS RESULTADOS – O resultado final deve responder aos objetivos traçados. Devem apresentar a análise incremental de sensibilidade das variáveis mais relevantes, bem como aplicar uma taxa de desconto (preferência temporal) em estudos que preveem resultados em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. GLOSSÁRIO TEMÁTICO: ECONOMIA DA SAÚDE – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
- BUSS, P. M. Medicamentos na reforma do setor saúde: em busca da equidade na América Latina. In: BERMUDEZ, J. A. Z. & BONFIN, J. R. A. org. Medicamentos e a Reforma do Setor Saúde. São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1999. P. 15-20.
- BUSS, P. M. Saúde e qualidade de vida. In COSTA, N. R. & RIBEIRO, J. M. org. Política de saúde e inovação institucional: uma agenda para os anos 90. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1990.
- FERREIRA, M. M. D. - Avaliações de Tecnologias em Saúde. PharmD, PhD. Research Fellow and Head of Teaching Assistants in Pharmacy Practice. University of Toronto. Julho/2007
- FERREIRA, M. M. D. – Impacto Econômico de la no Adopción de las Evaluaciones Económicas em las Políticas de Medicamentos em Latinoamérica: El Caso de Brasil. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Santiago, Chile/2007.
- FILHO, A. I. L.; UCHOA. E. ; FIRMO, J. O. A. & LIMA-COSTA, M. F.: Estudo de base populacional sobre o consumo de medicamentos entre idosos: Projeto Bambuí. / A population-based study on use of medications by elderly Brazilians: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 21(2): 545-553, mar-abr/2005.
- FOLLADOR, W. Diretrizes Internacionais em Farmacoeconomia. Como fazem os países modelo. Palestra, SBMF, 2004.
- FOLLAND, S; GOODMAN A.C.; STANO, M. A Economia da Saúde. 5ª ed. Porto Alegre : Bookman, 2008. 736p.
- FUNDAÇÃO GETULIO VARGAS. Revista Conjuntura Econômica: Check-up da Saúde. Vol. 60, nº 4, abril de 2006.
- GUIMARÃES, R. Incorporação tecnológica no SUS: o problema e seus desafios. Ciência & Saúde Coletiva, 19(12):4899-4908, 2014.
- HERRERA, M.M.C.La farmacoeconomia em la industria farmacéutica y el sistema sanitario de Cuba. Rev. Panam.

Salud Publica, 2001. Hucitec/Sobravime, 1999. P.125-139. Hucitec-Sobravime, 1997. P.107-137.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. & MACHADO-DOS-SANTOS, S.: Assistência Farmacêutica para Gerentes Municipais. Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MOTA, D. M.; CARLOS, I. C. C.; DIAS, M. C. C.; FOLLADOR, W. Assistência Farmacêutica no SUS do Ceará (Brasil) – Gastos Públicos e Distribuição de Medicamentos. Série Economia da Saúde. SESA/CE, Fortaleza, 2005. 100p.

MOTA, D. M.; FERNANDES, M. E. P.; COELHO, H. L. L. Farmacoeconomia: um Instrumento de Eficiência para a Política Nacional de Medicamentos. Acta Farm. Bonaerense. V. 22, n. 2, p.177-186, 2003.

MURILLO, C. Programa de Formación en Farmacoeconomía y Economía De La Salud. Módulo 2: Técnicas cuantitativas aplicadas a la gestión farmacéutica. Unidad Didáctica 1: Medida de la relación entre gasto en medicamentos y renta. Instituto de Educación Continua (IDEC) de la Universitat Pompeu Fabra (UPF). Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES-UPF). Apoio DFID

NITA, M. E. [et al.]. Avaliação de Tecnologias em Saúde. Porto Alegre : Artmed, 2010

PINTO-PRADES, J. PUIG-JUNOY Y V. ORTÚN-RUBIO; Análisis coste-utilidad. Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. Atención Primaria. Vol. 27: 569-573), Núm. 8. 15 de maio/ 2001.

PIOLA, S. F. & JORGE, E. A., organizadores. Economia da Saúde: 1º Prêmio Nacional – 2004: coletânea premiada /. – Brasília: Ipea: DFID, 2005.

PIOLA, S.F.;VIANNA, S.M. (orgs.) Economia da Saúde: conceito e contribuição para a gestão da saúde.3ª ed. Brasília: IPEA, 2002. 298p.São Paulo: Hucitec-Sobravime, 1997. P. 138-154.

PUIG-JUNOY J. Por una Política del Medicamento Integrada y de Calidad. Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES). Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. Gestión Clínica y Sanitaria, 3(1): 3-4; 2001.

PUIG-JUNOY J. Programa de Formación en Farmacoeconomía y Economía de La Salud. Módulo 3: Economía y políticas de financiación del medicamento. Unidad Didáctica 1. El gasto farmacéutico: interpretación y características distintivas del mercado. Instituto de Educación Continua (IDEC) de la Universitat Pompeu Fabra (UPF). Centro de Investigación

PUIG-JUNOY, J.L. PINTO-PRADES y V. ORTÚN-RUBIO; El análisis coste-beneficio en sanidad. Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. (Atención Primaria. Vol. 27: 422-427), Núm. 6. 15 de abril/2001.

PUIG-JUNOY, V. ORTÚN-RUBIO Y J.L. PINTO-PRADES; Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. Atención Primaria. Vol. 27. Núm. 3. 28 de febrero 2001.

RASCATI, K.L.. Introdução à Farmacoeconomia . Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p.

SECOLI, S. R.; PADILHA, K. G.; LITVOC, J. & MAEDA, S. T.; Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. Ciência & Saúde Coletiva, 10 (sup): 287-296, 2005.

SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO GRANDE DE SUL. Boletim Saúde para Todos, Expansão do Programa de Saúde da Família - PSF, Entrevista com a especialista Internacional Dra. Bárbara Starfield, Sobre Atenção Primária à Saúde. Ano I. Edição nº 2, Agosto/ 2005.

SILVA, M.G.C. Introdução à Economia da Saúde. 1. ed. Fortaleza: UECE/ Expressão, 2004, p.66.

SILVA, P. V. e GIROTTO, E.: A prescrição de medicamentos em um município do Norte do Paraná. Revista Brás Epidemiol, 2006: 9 (2): 226-34.

SOUZA, N. J. Economia Básica.– São Paulo: Atlas, 2007. 280 p.

UGÁ, M. A. D. e SANTOS, I. S. Projeto Economia da Saúde. Cooperação Técnica Brasil – Reino Unido. Relatório de Pesquisa: Uma Análise da Equidade do Financiamento do Sistema de Saúde Brasileiro. Rio de Janeiro, março 2005.

VIANNA, D. & MESQUITA, E. T. Economia da Saúde: Ferramenta para a Tomada de Decisão em Medicina. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Universidade Federal Fluminense. Artigo de Revisão. Revista da SOCERJ – Out/Nov/Dez 2003. Vol 16 Nº 4.

VIANNA, S. M. (COORDENADOR); NUNES, A.; GÓES, G.; SILVA, J. R.E SANTOS, R. J. M.; Atenção de Alta Complexidade no SUS: Desigualdades no Acesso e no Financiamento. Ministério da Saúde SCTIE/DES e Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA, DISOC Projeto Economia da Saúde – V. 1, Brasília, DF – Fevereiro, 2005.

Maíra Barroso Pereira - Farmacêutica, Pós-graduada em Gestão Estratégica do Varejo pela FIA/FEA/USP e em Processos Educacionais em Saúde pelo Instituto Sírio Libanês de Ensino e Pesquisa. Mestre em Ciência Farmacêuticas pela UFC (área de concentração em Farmácia Clínica). Foi professora das disciplinas de Gestão Farmacêutica e Farmacoeconomia do Curso de Farmácia da UFC. Desde 2009, atua como coordenadora e facilitadora de cursos na Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP-CE), como no Curso de Especialização em Gestão da Assistência Farmacêutica e no de Gestão em Economia da Saúde.

13. AUDITORIA & LIDERANÇA/AUDITORIA-METODOLOGIA E PRÁTICA NOS ASSUNTOS REGULATÓRIOS

LUCIANA COLLI

1. INTRODUÇÃO

Na rotina do setor de assuntos regulatórios nas empresas a demanda por procedimentos de garantia da qualidade, adequação dos processos e certificação da empresa em boas práticas é pré-requisito para qualquer outra atividade da área. Uma empresa do ramo farmacêutico, ou da área da saúde precisa ter licença sanitária inicial e sua renovação anual, pois o comprovante de licença sanitária é um documento solicitado em quase todos os processos regulatórios, tais como: certificação em boas práticas, registro de produtos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), entre outros.

Para obter o licenciamento sanitário e ainda mais a certificação em boas práticas os procedimentos da qualidade precisam estar adequadamente implantados na rotina da empresa. Uma ferramenta eficiente neste processo é o ciclo PDCA, onde o significado de cada letra é: P – plan; D – do; C – check e A – act. Essa ferramenta é amplamente aplicada por englobar fases importantes em processo de implantação da qualidade, com fase de planejamento, execução, controle e ação. O controle é uma etapa em que a auditoria se aplica, por fornecer indícios da implantação.

A auditoria é o momento de se verificar se a política de implantação do sistema da qualidade é bem-sucedida. Se os procedimentos, documentos, rotinas estão sendo cumpridos e ainda se há necessidade de ajuste. A ISO 19011:2002 coloca que uma auditoria é um processo sistemático, documentado e independente para obter evidências e avaliá-las para determinar o quanto os critérios estabelecidos são atendidos. O licenciamento sanitário, assim como a certificação em boas práticas, está condicionado a uma inspeção sanitária, que é uma espécie de auditoria. Trata-se de uma auditoria independente, cuja equipe de execução é externa à empresa, e as consequências do processo são claras e impactantes. Por essa razão, a empresa realiza periodicamente auditorias internas para verificar o cumprimento dos requisitos estabelecidos pela legislação sanitária vigente. A auditoria interna é conduzida por uma equipe da própria empresa ou por uma equipe contratada apenas para a auditoria.

A norma sanitária brasileira aplicável às diversas empresas do setor da saúde definem requisitos mínimos para o funcionamento adequado das empresas e seu ajustamento a parâmetros de qualidade. Um instrumento aplicado nas auditorias são os check list disponíveis nas normas de boas práticas. Cada setor possui uma norma aplicável, como por exemplo: indústrias farmacêuticas, a RDC 17/2010; fabricantes de produtos para saúde, a RDC 16/2013.

1.1. IMPLANTANDO SISTEMAS DA QUALIDADE

A qualidade é um atributo desejado por todos, mesmo que o usuário de um produto não saiba exatamente o que isso significa ou implica. Em termos de produtos utilizados para saúde essa exigência parece ser maior, afinal medicamentos, equipamentos médicos, cosméticos, alimentos devem ser seguros e eficazes. Ao comprar um medicamento, por exemplo, um usuário quer ter sua saúde restabelecida e não ainda mais prejudicada.

Podemos colocar qualidade em cinco linhas gerais: confiança no processo de produção; aceitação do produto; valor associado ao produto; confiança na imagem ou na marca e adequação ao usuário (GARVIN, 1984).

Como uma das linhas gerais de qualidade é a confiança no processo de produção, a melhor forma de ele ser confiável e robusto é com a implantação das boas práticas; sua implantação torna o processo adequado e com capacidade para produzir produtos dentro dos parâmetros predefinidos legalmente.

Boas Práticas de Fabricação é um conjunto de normas e requisitos que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido pelo registro e utilizado em praticamente todos os países fabricantes de produtos voltados para a saúde e alimentação humana (ROSENBERG, 2009).

Para implantar qualidade em uma empresa é necessário conhecer a estrutura da legislação sanitária aplicável à empresa em questão, conhecer a empresa e suas rotinas e dispor de uma boa ferramenta, como o ciclo PDCA. O uso do ciclo PDCA é bastante aplicável por suas etapas refletirem nas fases de implantação de um processo, onde o P é plan, que é uma fase de planejamento; D é do, que é a etapa de execução; C é check, que é a conferência, checagem, se o planejado e implantado está adequado aos parâmetros previamente estabelecidos, e A é act que é agir, onde após a fase de conferência pode ser necessário agir corretivamente, para ajuste ou melhoria.

O ciclo PDCA para controle, melhoria e planejamento da qualidade pode ser empregado de modo conjunto, de acordo com a forma de gerenciamento desejada. Na manutenção da qualidade, o objetivo é dar previsibilidade aos resultados da empresa. Já a melhoria da qualidade visa obter melhoria contínua dos resultados da empresa com os processos existentes. Quanto ao planejamento da qualidade ou inovação, é “necessário para promover mudanças radicais nos produtos e processos existentes. Esse procedimento é utilizado quando o gerenciamento pela melhoria da qualidade não é mais capaz de promover mudanças que levem ao alcance das metas propostas” (FONSECA, 2006).

A análise da legislação e elaboração ou revisão de manual da qualidade (MQ) e procedimentos operacionais padrão (POP) são tarefas da etapa de planejamento ou plan. Esse é um momento em que, quanto mais detalhado, melhor para a qualidade do material produzido. Sua adequação ao processo em que se aplica é bastante favorável para a próxima etapa, que é a de implantação.

O setor de regulatórios deve participar e auxiliar no processo de elaboração da documentação da qualidade, munindo a garantia da qualidade de fundamentação normativa para escrever os procedimentos e fornecer o que a legislação exige em termos de rotina e adequação da empresa.

Na fase do do, em que se executa o planejado, a política da qualidade será amplamente divulgada e disseminada na empresa e o processo de divulgação precisa ser funcional. O treinamento é o melhor instrumento de comunicação e implantação da qualidade, pois cada colaborador será alvo de técnicas demonstrativas e práticas da aplicação e execução de procedimentos. Os treinamentos devem ser detalhados, muitas vezes se aplicam avaliações para gerar evidência de que o processo está no caminho correto.

A empresa deve possuir um programa formal de treinamento, com cronograma anual. O treinamento deve ser aplicado a funcionários novos na empresa, assim como reciclagem dos que já trabalham na empresa. Os profissionais de garantia da qualidade devem ser treinados. A equipe de auditoria deverá ser fornada por profissionais com conhecimento comprovado na área.

Ao se executar os procedimentos corretamente, eles vão gerando evidências documentais e de rotina que de fato estão ocorrendo, porém podem surgir problemas, não conformidades, desvios da qualidade, que vão exigir ajustes posteriores. A fase check é o momento oportuno para identificar problemas de procedimento, e permitir ajustes. A melhor forma de fazer a conferência é em um processo de auditoria interna.

No momento da auditoria qualquer item que não esteja ajustado vai ficar evidente, proporcionando condições para a interferência do auditor e do gerente do setor. Os ajustes são realizados na fase do act, que é a ação sobre as não conformidades, desvios da qualidade apurados na auditoria. Após esta etapa a empresa deverá percorrer novamente o ciclo PDCA, planejando as adequações e modificações aplicáveis, executando e conferindo.

A empresa tendo um sistema da qualidade implantado e com resultados satisfatórios estará pronta para um processo de certificação em boas práticas promissor e com resultados positivos. Isso é desejável por permitir ao regulatório dar sequência às demais rotinas do setor, como registro de produtos, etc.

1.2. LIDERANÇA E QUALIDADE

Nos dias de hoje liderança é um tema constantemente abordado em livros, revistas, artigos e cursos diversos. Essa abordagem contínua do tema é devida a sua importância e aplicação no dia a dia das empresas. Qualquer atividade em grupo envolve liderança, pois, para que as atividades deste conjunto de pessoas tenha um objetivo, ordem e método é preciso ter um líder, uma figura com autoridade para orientar, definir e monitorar condutas no ambiente organizacional.

Para muitos é fácil perceber e acatar a liderança, para outros nem tanto. Os pensadores atuais do assunto dizem que é fato que líderes serão liderados em determinados momentos de sua trajetória profissio-

nal e vice-versa. Afinal, o que é liderança? Segundo Macêdo (2007:109), liderança é a arte de educar, orientar e estimular as pessoas a persistirem na busca de melhores resultados num ambiente de desafios, riscos e incertezas.

O processo de liderança envolve relações entre poder, autoridade e responsabilidade. Cada um dos itens tem características distintas, porém estão relacionados e em conjunto no processo de liderança (MACÊDO, 2007).

O exercício da liderança é pôr em prática a todo o momento o poder, a autoridade e a responsabilidade. Como colocado por Macêdo (2007:112), poder é a habilidade de influenciar indivíduos, grupos, acontecimentos e decisões, e está intimamente relacionado com a capacidade de liderar. O poder pode ser legítimo, que é o poder formal, de um cargo, que está descrito em organograma. Outro tipo de poder é o de coerção, que é uma forma de poder considerado antiquado, por envolver punição em caso de comportamento inadequado (MACÊDO, 2007).

A definição de autoridade envolve o direito de comandar pessoas com objetivo de se alcançar resultados preestabelecidos e almejados. E responsabilidade é a obrigação criada quando se assume autoridade sobre algo (MACÊDO, 2007).

A liderança é um componente muito poderoso na implantação e manutenção da qualidade, pois é um processo que envolve constantemente mudanças. No momento inicial, implantar qualidade ou modificar procedimentos previamente existentes pode ser para a organização uma quebra de paradigma, é substituir algo rotineiro, por um completamente novo, muitas vezes completamente diferente do anterior, e isso gera resistência na maioria das pessoas.

Como estimular um colaborador a executar essa mudança? Como conseguir a adesão de todos? Quem coordena todo esse processo? Quem o conduz ao sucesso? Ao verificarmos as normas sanitárias e da qualidade, incluindo sistema ISO, sempre se menciona a alta direção da empresa, e as responsabilidades envolvidas. Cabe à alta direção assegurar e dar condições de a empresa implantar a política da qualidade. Por ser uma liderança maior na empresa, a direção deve estar comprometida com o atendimento dos requisitos e com a melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade, incluindo até as mudanças necessárias. A direção de uma empresa é uma liderança global dentro da organização, é ela que nomeia líderes setoriais para delegar a eles as responsabilidades de cada setor e assim viabilizar a implantação e cumprimento de objetivos maiores. A qualidade deve envolver desde a mais alta diretoria até o nível operacional de uma empresa. Somente com o desenvolvimento de ações setoriais é possível implantar qualidade.

Os colaboradores devem estar motivados e convencidos de que o processo é importante e necessário para a empresa; ao observarem que os líderes estão participando do processo de mudança fica mais fácil obter a adesão da maioria. Enfim, o exercício da liderança é um agente importante no processo de implantação da qualidade.

1.3. O PROCESSO DE AUDITORIA

A auditoria é a melhor forma de verificar se a empresa está cumprindo com o estabelecido na política da qualidade da organização. A política da qualidade de uma empresa regulada pela Anvisa deve ser fundamentada nas normas sanitárias vigentes. Cumprir com legislação não é um ato facultativo à empresa, e sim uma obrigatoriedade. Toda a empresa deve estar conscientizada disso, nem mesmo a alta direção tem opção: ou cumpre a legislação ou a empresa não se estabelece.

O sistema de vigilância sanitária realiza inspeções periódicas nas empresas para verificar se elas cumprem com a legislação. O descumprimento da norma pode até acarretar a interdição do estabelecimento e o cancelamento do registro de um produto. Cumprir a legislação é importante, ainda, por reforçar o compromisso da empresa com o usuário de seu produto. Em caso de o produto eventualmente apresentar um desvio da qualidade quando comercializado, cumprir com os requisitos da qualidade deixa evidente que apesar do ocorrido a empresa está adequada, é como um “atenuante” do fato. Do contrário, o não cumprimento representa por sua vez um “agravante”.

A forma de medir o nível de implantação do sistema de garantia da qualidade e sua manutenção é ter um programa de auditoria periódico na empresa. Esse procedimento envolve metodologia e rotinas específicas, conforme será colocado adiante.

Existem basicamente três tipos de auditoria, as internas, externas e independentes. Na auditoria interna a empresa realiza sua avaliação, é um processo com menor formalidade que os demais tipos de auditoria. No processo de auditoria externa a empresa realiza auditoria em seus fornecedores, agentes, com objetivo de averiguar a adequação do sistema da qualidade, por uma empresa ser responsável por seus fornecedores, então, é preciso conhecer suas condições de funcionamento. A auditoria independente é aquela realizada por terceiros, por exemplo, por uma autoridade regulamentadora, como a vigilância sanitária.

A direção em conjunto com a garantia da qualidade da empresa deverá nomear a equipe de auditoria e o auditor líder, com isso o processo poderá se iniciar. É importante que a equipe de auditoria seja formada por pessoal independente e não envolvido diretamente no setor auditado. Os profissionais devem ser qualificados, especialistas em suas próprias áreas de atuação e familiarizados com as boas práticas. A RDC 17/2010 e as demais legislações de boas práticas permitem que os membros da equipe sejam profissionais da própria empresa ou especialistas externos.

O procedimento de auditoria tem usualmente quatro fases: planejamento/preparação; apresentação; relatório e acompanhamento.

Na fase de planejamento o programa de auditoria é elaborado, o check list é formalizado, o itinerário da auditoria deverá ser acordado entre os auditores, e é feita a notificação dos setores. É uma etapa inicial e seu detalhamento ajuda na condução do processo.

O check list muitas vezes é encontrado na norma regulamentadora da empresa. Ele deve abranger: pessoal; instalações, incluindo vestiários; manutenção de prédios e equipamentos; armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e produtos terminados; equipamentos; produção e controles em processo; controle de qualidade; documentação; sanitização e higiene; programas de validação e revalidação; calibração de instrumentos ou sistemas de medição; procedimentos de recolhimento; gerenciamento de reclamações; controle de rótulos; resultados de auditorias anteriores e quaisquer medidas corretivas tomadas; sistemas computadorizados relevantes às boas práticas; transporte; e gerenciamento de resíduos.

Na fase de apresentação da auditoria é realizada uma reunião de abertura. Neste momento é apresentado o objetivo da auditoria, as partes se familiarizam e se harmonizam. Logo após, a auditoria se inicia, o check list vai sendo o guia de execução do procedimento. Os setores-alvo serão visitados, e vários itens serão checados, com nível de detalhamento. A auditoria depois de concluída gera um relatório do que foi observado na empresa, se foram encontradas não conformidades, desvios da qualidade e se existem adequações a serem implantadas. É realizada, então, a reunião de encerramento da auditoria.

O relatório de auditoria precisa informar: resultados da auditoria; avaliação e conclusões; e ações corretivas recomendadas. Deve haver uma rotina de acompanhamento da auditoria pela garantia da qualidade. As conclusões da auditoria podem iniciar as ações corretivas, preventivas e de melhorias, quando aplicáveis. Normalmente no momento em que a necessidade de ações corretivas é divulgada o setor acorda um prazo para adequação com as equipes de auditoria e garantia da qualidade. No final do prazo as equipes verificam se as ações foram corretamente implantadas.

O setor de regulatórios poderá acompanhar a evolução dos resultados da auditoria, para que haja consequências no bom andamento das atividades de regulatórios. Auditorias com muitas adequações podem ser sinal de um resultado insatisfatório em inspeções sanitárias, inclusive as de certificação, o que pode significar atrasos para o setor de regulatórios.

A grande maioria das legislações de boas práticas fixa periodicidade mínima de um ano para as auditorias. A empresa poderá realizar mais de uma auditoria anual, porém nunca deverá deixar de realizar ao menos uma auditoria ao ano. Realizar a auditoria é importante para o planejamento da empresa e sua agenda de regulatórios; é uma rotina que produz informações de datas para solicitar registro, certificação, etc.

1.4. SGQ E A AUDITORIA

O sistema de garantia da qualidade é avaliado no momento da auditoria. O relatório aponta detalhadamente o que está corretamente implantado e o que precisa ser melhorado. O setor de garantia da qualidade é o responsável por elaborar, revisar e receber sugestões da documentação da qualidade na empresa. Muitas vezes os profissionais da qualidade atuam em conjunto com os gerentes de setor no

momento de escrever ou revisar um procedimento operacional padrão. Conduzir a situação dessa forma minimiza o risco de não adesão do procedimento pelo setor.

No ato da auditoria são verificadas principalmente as fichas de registros, os laudos gerados, a documentação da qualidade como um todo. As calibrações, manutenções de equipamentos. A auditoria é uma espécie de feedback para a garantia da qualidade, é um grande termômetro para o setor de regulatórios. Para a garantia da qualidade é possível verificar se o trabalho está sendo conduzido de forma assertiva, para o setor de regulatórios, e permite observar se a empresa terá condições de empreender novas ações junto à Anvisa, como o registro de produtos.

A auditoria deve avaliar o cumprimento das boas práticas por parte da empresa em todos os seus aspectos. O programa de auditoria deve ser planejado para detectar qualquer desvio na implementação das boas práticas e para recomendar as ações corretivas necessárias.

As auditorias se aplicam também em ocasiões especiais, como, por exemplo, no caso de recolhimentos, rejeições repetidas de produtos. Nestes casos a auditoria é recomendada pelo setor de regulatórios e seu objetivo é identificar se a causa do recolhimento do produto no mercado é motivada por algum desvio da qualidade durante o processo de fabricação. É uma forma de excluir ou encontrar possíveis causas. Se no final da auditoria não forem detectados desvios da qualidade produzidos na fabricação e processamento do produto, outras causas passam a ser consideradas, incluindo problemas de armazenagem fora das instalações da empresa fabricante.

Quando a auditoria é motivada por sucessivas reprovações de lotes de um determinado produto, a garantia da qualidade é que solicita a auditoria, que nesta situação tem por objetivo identificar se existe falha no processo que possa estar ocasionando as reprovações e assim desenvolver ações corretivas.

1.5. AUDITORIAS E AS ROTINAS DE ASSUNTOS REGULATÓRIOS

A rotina do setor de regulatórios tem interação com diversos setores de uma empresa. Essa interação tem necessidade de um conjunto de documentos cuja emissão depende de as boas práticas estarem implantadas e serem atestadas pela autoridade sanitária. O conhecimento dessa relação é importante para o planejamento do setor, que pode ter seus processos parados se não houver bom andamento dos demais. Tabela 1: regulatórios, os setores de interação e documentos envolvidos.

Procedimento de regulatório	Interage com:	Documentos necessários:
Certificação de Boas Práticas	SGQ	Inspeção sanitária, empresa deve ter Licença de Funcionamento expedida pela VISA local.
Registro de produto	SGQ, desenvolvimento galênico, controle de qualidade.	Empresa deve ser certificada em Boas Práticas.
Renovação de registro de produto	SGQ, desenvolvimento galênico, controle de qualidade.	Empresa deverá possuir os documentos de regularização atualizados.
Cumprimento de exigências	SGQ, ou departamento envolvido.	Consulta de exigência no site da Anvisa.
Avaliação de arte-final de material promocional	Marketing	Material promocional.
Monitoramento da Legislação sanitária	Anvisa, VISA local.	Normas sanitárias.
Monitoramento de DOU	Jurídico.	Diário Oficial da União
Orientação e suporte técnico a setores da empresa	Diversos setores.	–
Interação com órgão de classe e associações	Diversos órgãos.	–
Antecipação de tendências	Diversos setores	Legislação sanitária

Reuniões com autoridades reguladoras	Jurídico.	–
Autorização de cota de importação	Produção e PCP – planejamento e controle da produção.	–
Ação conjunta com Garantia da Qualidade	Garantia da Qualidade	Documentação da Qualidade
Suporte na elaboração e revisão de documentação da qualidade	Garantia da Qualidade	Documentação da Qualidade
Auditoria da qualidade	Garantia da Qualidade	Relatório de auditoria

1.6. AÇÃO PREVENTIVA E CORRETIVA

De acordo com a RDC 17/2010, ação preventiva são procedimentos adotados para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável. O objetivo da ação preventiva é evitar a ocorrência de não conformidade. As empresas devem ter estratégias para eliminar potenciais causas de não conformidades. Com o resultado da auditoria muitas ações preventivas precisam ser implantadas, de forma a adequar a empresa. O texto de muitas legislações sanitárias prevê a necessidade da empresa de ter procedimento escrito para ação preventiva. Esse documento deve ser escrito criteriosamente, a garantia da qualidade deve determinar as não conformidades potenciais e suas causas; avaliar quais ações poderiam evitar a ocorrência de não conformidades; determinar as ações necessárias; registro de resultados e ainda análise crítica da eficácia das ações preventivas executadas anteriormente.

A RDC 17/2010 coloca que ação corretiva é aquela adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável. Na auditoria é possível verificar o procedimento de ações corretivas que já foram implantadas e no momento da auditoria novas ações corretivas podem ser solicitadas.

A norma sanitária para diversos segmentos sujeitos à vigilância sanitária solicita que a empresa tenha um procedimento de ação corretiva. Esse documento deve ser escrito com a análise crítica de não conformidade, incluindo as que sejam obtidas das reclamações de clientes. É necessário determinar as causas de não conformidades, ações para evitar a reincidência das não conformidades que ocorreram anteriormente, implementação das ações, os registros e ainda a análise crítica da eficácia das ações executadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Publicada no DOU de 19.04.2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 16, de 28 de março de 2013. Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro e dá outras providências. Publicada no DOU de 28.03.2013.

FONSECA, A. V. M.; MIYAKE, D. I. Uma análise sobre o Ciclo PDCA como um método para solução de problemas da qualidade. XXVI ENEGEP - Fortaleza, CE, Brasil, 9 a 11 de outubro de 2006.

GARVIN, D. What does product quality really mean? Sloan Management Review, Fall 1984.

ISO 19011:2002, Diretrizes para auditorias de sistema de gestão da qualidade e/ou ambiental.

MACÊDO, I. I., RODRIGUES, D. F., JOHANN, M. E. P., CUNHA, N. M.M. Aspectos comportamentais da gestão de pessoas. Rio de Janeiro, Fundação Getulio Vargas, 2007.

ROSENBERG, G.; FILHO, J. R.F.; QUELHAS, O.L.G. O processo de certificação de conformidade para a indústria farmacêutica: uma proposição. Abepro. 2009.

Luciana Ferreira Mattos Colli - Farmacêutica Industrial, cursando mestrado em Ciências e Tecnologia Farmacêutica na UFRJ, MBA em Gestão Empresarial - FGV, manipulação magistral - UFRJ e especialização em homeopatia - IHB. Com atuação em farmácia magistral na parte técnica e administrativa há 12 anos. Atua em produtos para saúde há 10 anos, com experiência em sistemas de garantia da qualidade, tecnovigilância, gerência de produtos, importação, licitação pública e assuntos regulatórios. Professora do ICTQ, FGV, Senac. Foi professora de graduação na Unigranrio por seis anos com experiência no ensino de disciplinas como: farmacotécnica magistral, farmacotécnica homeopática, produção industrial de medicamentos, operações unitárias, cosmetologia, gestão de empresas farmacêuticas e TCC. Desenvolve ainda palestra em semanas científicas e cursos.