

Comentários sobre o Registro de Fitoterápicos

Comments on the Phytomedicines Register

Registro de Fitoterápicos

Netto, E.M.^{1*}; Shuqair, N.S.M.S.A.Q.¹; Balbino, E.E.¹; Carvalho, A.C.B.¹

1. Gerência de Medicamentos ISENTOS, Específicos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH/GGMED/ANVISA)

*Correspondências: GMEFH/GGMED/ANVISA, SEPN 515, Bloco B, Edif. Ômega, Brasília-DF. CEP. 70770502. E-mail: gmfh@anvisa.gov.br

Resumo

Fitoterápico é o medicamento obtido empregando-se exclusivamente derivados de droga vegetal como constituintes ativos, caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela constância de sua qualidade. A eficácia e segurança podem ser validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, publicações tecnocientíficas ou estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos. A segurança também é determinada pelos ensaios que comprovam a identidade da planta e a ausência de contaminantes. A qualidade deve ser alcançada mediante o controle das matérias-primas, do produto acabado, materiais de embalagem, formulação farmacêutica e estudos de estabilidade. Este artigo descreve alguns tópicos do registro de fitoterápicos junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão brasileiro que regula e registra medicamentos.

Abstract

Phytomedicines are the drugs obtained using exclusively vegetal drug derivatives as active constituents, characterized by the knowledge of the effectiveness and the risks of its use, as well as for its quality constancy. Effectiveness and safety can be validated through ethnopharmacological surveys, scientific publications or pre-clinic and clinic pharmacological studies. Safety can also be determined by assays that prove the identity of the plant and the absence of contaminants. The quality must be reached through a control of the raw materials, pharmaceutical formulation, packing materials and stability studies. This article describes some topics of the phytomedicine registration process in the National Health Surveillance Agency (ANVISA), Brazilian agency that regulates and register medicines.

Unitermos:

Fitoterápicos; medicamentos; saúde pública; ANVISA; registro; regulação.

Key words:

Phytomedicine; drug; public health; ANVISA; register; regulation.

Legislações Brasileiras Específicas para Fitoterápicos

Dentro do contexto de regulamentações de registro de medicamentos no Brasil, os fitoterápicos foram até hoje contemplados com quatro dispositivos regulatórios: Portaria 22, de 30/10/1967, do extinto Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMF); Portaria 06, de 31/01/1995, da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS); Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 17, de 23/04/2000 e RDC 48, de 16/03/2004, ambas da ANVISA.



A Portaria 22/67, embora não tivesse o detalhamento técnico dos instrumentos regulatórios atuais, continha todos os aspectos essenciais ao registro de fitoterápicos, exigindo identificação botânica das espécies vegetais usadas, padrão de qualidade e identidade, prova de eficácia e de segurança que validassem o uso e as indicações terapêuticas. Ou seja, basicamente todos os aspectos pertinentes ao registro de um fitoterápico, aspectos esses que continuam a ser objeto dos regulamentos atuais, em um nível maior de detalhamento. Interessante ressaltar que já havia a preocupação com a questão das associações de espécies vegetais, às quais se referia como polifitoterapia.

A Portaria 06/95, por sua vez, já estava bem mais próxima dos regulamentos atuais de registro. Na realidade, grande parte foi transposta, com algumas adaptações, para a RDC 17/00. A questão das associações recebeu tratamento particularmente severo, impossibilitando, na prática, o registro das mesmas, a menos que apresentassem ensaios de segurança e estabilidade e que demonstrassem que os efeitos colaterais e reações adversas fossem de intensidade igual ou menor que os de cada componente isoladamente.

A RDC 17/00 introduziu um diferencial importante: o conceito do uso tradicional e da história de uso como fator influente no registro. Sistematizou também a questão do aproveitamento da literatura existente sobre plantas medicinais e seus derivados, introduzindo um conjunto de regras para sua qualificação e quantificação no conjunto de elementos que são considerados para a concessão de um registro de fitoterápico. A questão das associações foi minimizada, admitindo-se o seu registro desde que apresentassem os mesmos requisitos exigidos para os produtos baseados em apenas uma espécie vegetal. Obviamente que toda a validação do produto deveria referir-se ao mesmo, não se admitindo validação inferida a partir dos dados individuais de seus componentes.

Na prática, impôs um freio ao excesso de criatividade farmacoterapêutica característico desses produtos, restringindo, de forma acentuada, novos registros de associações de plantas medicinais. Introduziu também o conceito de Registro Simplificado, modalidade de registro na qual era dispensada a comprovação

de eficácia e segurança do produto, desde que o mesmo adotasse parâmetros estabelecidos na RDC, em seu Anexo I, referentes à qualidade, posologia e indicações terapêuticas.

A RDC 48/04 foi uma pequena revisão da RDC 17/00, acompanhando a atualização do conjunto de instrumentos regulatórios de medicamentos efetuada pela ANVISA desde 2003. A estrutura do regulamento foi modificada, reservando-se à RDC 48 todo o enunciado das exigências técnicas e legais para a concessão do registro e transformando os anexos da RDC 17/00 em quatro Resoluções Específicas (RE): RE 88 - Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia; RE 89 - Lista de registro simplificado; RE 90 - Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica; e RE 91 - Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro. Importante ressaltar que, com a nova norma, a lista de produtos de Registro Simplificado foi ampliada de 17 para 34 plantas. Esta lista poderá ser revisada periodicamente e novas plantas incluídas, com o avanço de estudos científicos comprovando a segurança e eficácia das mesmas. Sugestões de inclusões e retirada de plantas devem ser enviadas para ANVISA para análise.

Definições

A legislação atual, a RDC 48, traz algumas definições em seu escopo que é importante explicitar:

Droga vegetal - planta medicinal, ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. Não é objeto de registro a planta medicinal fresca ou a droga vegetal.

Derivado de droga vegetal - produto de extração da matéria prima vegetal, ou seja: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco e outros.

Matéria prima vegetal - planta medicinal fresca, droga vegetal, ou derivado de droga vegetal. Compreende os estágios pelos quais passa a planta medicinal até a elaboração do fitoterápico.

Fitoterápico - é o medicamento obtido empregando-se exclusivamente derivados de drogas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.



Marcador - componente ou classe de compostos químicos presente na matéria-prima vegetal, idealmente correlacionado com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos fitoterápicos. Todos os lotes de um fitoterápico deverão ser reproduzidos com uma quantidade similar do marcador. Atualmente, não se considera apropriado o uso de uma classe de composto químico como marcador, sendo aceito apenas quando não se consegue identificar substâncias específicas.

Princípio ativo do fitoterápico - substância, ou classe de compostos, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do fitoterápico. Diferencia-se dos medicamentos sintéticos por não ter sua ação baseada numa substância química isolada e purificada. Na maioria das vezes, a ação é devida a um conjunto de moléculas (fito-complexo) que agem sinergicamente para promover a ação terapêutica e, às vezes, antagonicamente, neutralizando determinados efeitos tóxicos.

Registro

O registro de medicamentos é o instrumento através do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo (BRASIL, 1967).

O dossiê de registro é composto por uma parte documental, o relatório técnico e o relatório de segurança e eficácia.

Parte Documental

Na parte documental, é exigida a apresentação de: Cópia de licença de funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada, Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT) atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia (CRF), cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto e formulários de petição (FP) preenchidos, contendo todas as informações sobre a composição do produto (inclusive a quantidade de marcador de cada extrato), nome comercial, forma farmacêutica, embalagens, prazo de validade e cuidados de conservação.

Informações sobre o correto preenchimento dos FPs podem ser obtidas no site da ANVISA através do link: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/med/registro.htm>.

Para a comprovação da existência de instalações e equipamentos adequados, profissionais habilitados e processos operacionais padrão para o controle de qualidade, é obrigatória a apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado, emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o fitoterápico será fabricado.

Relatório Técnico

Para cada fórmula farmacêutica deve ser elaborado um relatório técnico contendo o relatório completo de produção e as metodologias de controle do processo produtivo.

Nessa etapa do dossiê, deve ser descritas as formas farmacêuticas a serem produzidas, a nomenclatura botânica completa da planta e excipientes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI) com a quantidade expressa no Sistema Internacional e a indicação de sua função na fórmula.

É necessária a descrição de todas as etapas do processo produtivo contemplando equipamentos e metodologias utilizadas, tamanho máximo e mínimo e a descrição dos critérios de identificação do lote a ser produzido.

Controle de Qualidade/Validação

Os fitoterápicos necessitam do controle da qualidade tanto dos derivados de droga vegetal e excipientes quanto do produto tecnologicamente acabado.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou no documento WHO/Pharm/92.559, uma coletânea de metodologias para analisar a qualidade de plantas medicinais com o objetivo de auxiliar o desenvolvimento de especificações nacionais de referência baseada nas condições regionais de mercado e na legislação local. Isto é importante para o controle de qualidade dos insumos utilizados na fabricação dos derivados de drogas vegetais.



Deve-se utilizar metodologia descrita em farmacopéias ou formulários oficiais reconhecidos pela ANVISA (disponibilizados na RDC 79/03), ou validar a metodologia analítica no controle de qualidade. Se houver a metodologia na Farmacopéia Brasileira (FB), esta deve ser obrigatoriamente a seguida, em relação às demais conhecidas, devendo-se dar prioridade à edição mais recente. Métodos farmacopéicos nem sempre são os mais avançados do ponto de vista científico, mas são os métodos oficiais nos quais serão baseadas as decisões em caso de dúvida ou litígio.

Não havendo a metodologia nos compêndios oficiais, deve ser feita a validação com o objetivo de demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, quantitativa e/ou semi-quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. Para tanto, o método deve apresentar os parâmetros especificados para validação de métodos analíticos explicitados na RE 899/03. Todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade devem ser enviadas para a ANVISA com a indicação da fonte bibliográfica ou de desenvolvimento.

A empresa pode optar por terceirizar uma parte da produção ou do controle de qualidade, mas deverá fazê-lo em laboratórios habilitados pela Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (REBLAS) ou em outras empresas fabricantes de medicamentos que tenham CBPFC atualizado. Informações sobre contratos de terceirização podem ser obtidas nas Portarias 59/96, 185/99 e através do link: www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/180703.htm.

Os requisitos necessários, segundo a RDC 48/04, para o controle de qualidade são detalhados adiante.

1. Informações referentes à droga vegetal:

A qualidade da droga vegetal é essencial para a eficácia do fitoterápico. Os parâmetros devem estar de acordo com monografias oficiais ou a empresa deve elaborar uma monografia estabelecendo suas especificações. Os requisitos que devem ser apresentados referentes à droga vegetal são: relatório descritivo dos métodos de secagem, estabilização e conservação utilizados; laudo de identificação próprio ou emitido por profissional habilitado, quando não existirem especificações farmacognósticas que permitam

a confirmação da identidade botânica; testes para autenticidade, com a descrição das características organolépticas, macroscópicas e microscópicas; pesquisa de matérias estranhas como insetos, outras plantas ou impurezas de natureza mineral; cinzas e cinzas insolúveis em ácido clorídrico; e umidade.

Quando a empresa adquire o derivado de droga vegetal o laudo do fornecedor deve apresentar estas informações. Esse item está sendo reavaliado para uma futura revisão da RDC 48/04.

2. Informações referentes ao derivado da droga vegetal

Nesta etapa são exigidas as seguintes informações: nomenclatura botânica oficial e a tradicional; parte da planta utilizada; solventes, excipientes e/ou veículos; pesquisa de metais pesados; contaminantes microbiológicos; e análise qualitativa e quantitativa dos marcadores característicos da espécie.

Para a análise qualitativa, podem ser utilizadas as determinações gerais farmacopéicas como: densidade, viscosidade, pH, índice de dulçor/amargor, teor alcoólico, índice de refração e rotação ótica que devem ser acompanhadas do teor de resíduo seco, da prospecção fitoquímica (reações químicas de caracterização usadas para a identificação de grupos de princípios ativos) ou de Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

Na CCD, cada extrato vegetal possui um padrão de bandas exclusivo, chamado de "fingerprint", devido às migrações diferenciais de seus constituintes em condições de análise padronizadas (SHARAPIN, 2000). Para auxiliar a identificação de certo componente do extrato é importante proceder sempre a uma corrida paralela com padrões, sob a mesma placa. No caso da inexistência de padrões de referência comercializados, pode-se utilizar um padrão secundário, isolando o componente do extrato vegetal. Nesses casos, as bandas da amostra devem ser comparadas com um extrato padrão do vegetal elaborado sob condições conhecidas e padronizadas. Caso a CCD seja o método utilizado, devem ser enviadas cópias dos cromatogramas realizados. Quando os princípios ativos da droga não são conhecidos, a identificação pode ser feita através de análise de compostos químicos característicos da planta, mesmo que essas não estejam envolvidas no efeito terapêutico.



Para a análise quantitativa, várias técnicas podem ser usadas como: gravimetria, volumetria e espectrofotometria. Com a evolução dos métodos cromatográficos e sua inserção na 4ª edição da FB, os mesmos passaram a ser preferidos em relação aos anteriormente descritos por fornecerem informações detalhadas para a avaliação de constituintes de extratos vegetais.

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) permite a realização de análises qualitativas e quantitativas de modo eficaz. Tendo definidas as condições de análise, o cromatograma forma uma espécie de desenho característico (perfil cromatográfico ou "fingerprint") devido aos diferentes tempos de retenção e intensidades de absorção de seus constituintes, em que a proporção entre os seus componentes deve ser constante (SHARAPIN, 2000). Com o auxílio de um detector, obtém-se o espectro de absorção correspondente a cada pico do "fingerprint" que pode ser comparado com espectros presentes em bancos de dados para auxiliar a identificação. Devem ser utilizados padrões para comparação dos tempos de retenção e espectros de absorção característicos para cada composto. Devem ser enviadas cópias dos cromatogramas de cada corrida realizada.

Uma alternativa para o controle de qualidade, quando não se tem marcador determinado, é a fitoequivalência, ou seja, a avaliação da constância da atividade farmacológica com o mesmo perfil químico. Qualquer metodologia de controle de qualidade pode ser aceita desde que farmacopéica ou validada.

3. Controle de qualidade do produto acabado

Para o produto acabado também se deve apresentar o resultado da análise qualitativa e quantitativa dos marcadores para comprovar que não houve degradação, nem interferência, dos excipientes de outras substâncias presentes sobre a disponibilidade do marcador.

Na ausência de uma substância específica identificada, podem-se quantificar vários marcadores e estabelecer uma relação fixa entre eles que caracterize o extrato e o produto final. Os flavonóides podem ser citados como exemplo de componentes inespecíficos: o extrato de *Ginkgo biloba* L. é padronizado pela relação fixa entre três flavonóides (quercetina, canferol e isoramnetina) e terpenolactonas (bilobalídeo, gincólídeos A, B, C e E). Todos esses componentes

devem ser quantificados.

No caso de associações, é necessário que se determine um marcador específico para cada planta. A soma das quantidades medidas de um mesmo marcador em diferentes plantas no produto final pode não ser correta, por não possibilitar a avaliação da proporção de cada planta no produto acabado.

Estudo de Estabilidade

O estudo de estabilidade deve ser realizado conforme o "Guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos" que foi reeditado de acordo com a evolução dos conhecimentos e processos tecnológicos nas resoluções: RE 560/02; RE 398/04 e a RE 01/05.

Este estudo foi projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico na validade esperada. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

Atualmente, os estudos de estabilidade são normatizados pela RE 01/05. Essa resolução comentada pode ser encontrada no site da ANVISA através do link: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/comentada.htm>.

A RE 01/05, além de outras informações, preconiza três tipos de estudos para fins de registro de medicamentos na ANVISA: o acelerado, o de longa duração e o de acompanhamento.

No estudo acelerado, amostras do medicamento acondicionadas em sua embalagem primária devem ser submetidas, durante seis meses, a condições de 40 °C e umidade relativa que pode ser de 75% caso a embalagem primária seja constituída de material semipermeável, ou isento de controle de umidade quando do uso de material impermeável. O prazo de validade, provisório, a ser concedido será de 24 ou 12 meses, quando for observada redução no teor da substância ativa na ordem de 5% ou no intervalo entre 5,1 até 10 %, respectivamente.

Já o estudo de longa duração objetiva estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento. Esses estudos devem ser



conduzidos em condições de temperatura de 30 °C e em umidade relativa variando conforme determinado para o estudo acelerado durante o número de meses que se deseja atribuir como prazo de validade. Os resultados finais do estudo de longa duração, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados definitivos de conservação devem ser apresentados à ANVISA logo que concluídos, na forma de complementação das informações ao processo.

O estudo de acompanhamento é realizado para verificar se o medicamento mantém as características demonstradas no estudo de longa duração. Esse estudo deve ser realizado a cada 12 meses e disponibilizado no momento da inspeção da indústria farmacêutica. O resultado desses testes pode ser solicitado na renovação do registro do produto, como prova adicional relativa à qualidade dos componentes de um medicamento, de acordo com o item 5 do Capítulo II da RDC 48/04.

Segurança e Eficácia

Um critério obrigatório para o registro de fitoterápicos é a comprovação da sua segurança e eficácia. Para isso, de acordo com a RDC 48/04, as empresas poderão usar três alternativas. Uma delas é a obtenção de uma quantidade de pontos contados a partir da apresentação de estudos farmacológicos e toxicológicos com base na literatura descrita na “Lista de Referências Bibliográficas para Avaliação de Segurança e Eficácia de Fitoterápicos”, publicada na RE 88/04. Como mínimo, a metade dos artigos apresentados devem se referir aos ensaios clínicos. Outra forma é a apresentação de levantamento bibliográfico etnofarmacológico demonstrando eficácia e segurança do produto que tenha uso comprovado por um período igual ou superior a 20 anos. Nesse caso, é necessário considerar o período de uso proposto para o medicamento, que deve ser episódico ou curto, e uma busca detalhada por substâncias químicas potencialmente tóxicas ao usuário.

A terceira alternativa é a realização de testes pré-clínicos e clínicos, até a fase 3. Para a orientação dos testes toxicológicos pré-clínicos de fitoterápicos, a ANVISA publicou a RE 90/04 que estabelece os critérios mínimos aceitáveis para o estudo toxicológico agudo, sub-crônico e crônico, os testes para medicamentos de uso tópico e o estudo especial de genotoxicidade. Para os estudos clínicos, devem ser

seguidas as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), através das Resoluções 196/96 e 251/97.

Existe ainda uma Lista de Produtos de Registro Simplificado (RE 89/04), para os quais é dispensada a comprovação de eficácia e segurança, desde que o solicitante do registro siga todos os parâmetros especificados na lista citada: parte da planta, forma de uso, quantidade de marcador, indicações, via de administração, dose diária e restrições de uso.

Há uma comissão de consultores externos, a Câmara Técnica de Fitoterápicos (CATEF), instituída pela Portaria 629/04 e composta por nove especialistas não vinculados à Agência. A CATEF é responsável por auxiliar na revisão periódica da lista de produtos simplificados (RE 89/04) e a lista de referências bibliográficas (RE 88/04), além de ficar à disposição dos especialistas da ANVISA para auxiliar na avaliação do registro de fitoterápicos.

Bula

Atualmente, a bula de fitoterápicos deve seguir a Portaria 110/97, no entanto, a empresa pode optar pela RDC 140/03. Isso ocorre por que a RDC 140/03 estipula que a adequação à mesma só é obrigatória após a citação da bula padrão do medicamento no Compêndio de Bulas de Medicamentos (CBM) da ANVISA, publicação que reúne as bulas de medicamentos disponíveis no mercado. Quando da publicação das bulas de fitoterápicos no CBM, ressalvadas as especificidades desse tipo de medicamento, todas as bulas devem se harmonizar às dos medicamentos considerados padrões.

A bula de fitoterápicos, além do disposto nas legislações supracitadas, deve informar a parte utilizada da planta, a composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal usada e a correspondência em marcadores e/ou princípios ativos.

No registro, renovação e pós-registro, as bulas são analisadas, cabendo ao especialista da ANVISA avaliar sua veracidade e adequação à legislação. As informações disponibilizadas na bula pelas empresas devem ser submetidas à análise criteriosa, pois são estes dados que estarão disponíveis para informar usuários e profissionais de saúde, além de fazer parte



em anúncios e campanhas publicitárias. Nenhuma informação não aprovada no processo de registro pode ser veiculada em publicidade de medicamentos, cabendo à Gerência de Propaganda (GPROP) da ANVISA fazer esta monitoração.

Rotulagem

A regulamentação da rotulagem de fitoterápicos segue a RDC 333/03, que dispõe, além das embalagens, sobre a elaboração de nomes de medicamentos.

Esta resolução não é específica para fitoterápicos, mas contempla itens que versam apenas sobre o assunto, como: a obrigação de inclusão da nomenclatura botânica (gênero e espécie) e do texto "FITOTERÁPICO", em caixa alta e com tamanho de letra de 30% do nome de marca do produto. Não são permitidas referências a "Medicamentos Naturais" ou congêneres, que transmitam ao consumidor a idéia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais.

Pode-se especificar o tipo de derivado de droga vegetal utilizado (extrato, suco, óleo, e outros) logo após ou abaixo da nomenclatura botânica.

Especificamente com relação aos nomes adotados para fitoterápicos, a RDC 333/03 explicita a possibilidade de adotar o nome popular ou sinônimo usual na literatura técnica. Na falta destes, poderá ser adotada uma parte da nomenclatura botânica associada ao nome da empresa. Após o nome comercial deve estar presente a nomenclatura botânica.

Deve-se observar também o nome escolhido para o fitoterápico de modo a não induzir o consumidor a erro ao solicitar um nome semelhante a outro existente no mercado, segundo a Lei 6.360/76 e o item 3.4, do anexo da RDC 333/03. É necessário que haja uma distinção em pelo menos três letras, com relação ao nome de outro produto já comercializado. Outro aspecto importante é a proibição de designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações na rotulagem dos produtos que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem; procedência, natureza, composição ou qualidade, ou que atribuam ao produto, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua.

Renovação

A renovação de registro de fitoterápicos também é contemplada pela RDC 48/04, sendo necessário, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, protocolar na ANVISA, além dos documentos apresentados no registro de forma atualizada, a comprovação de um sistema de farmacovigilância, cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento e testes referentes ao controle de qualidade do fitoterápico. Segundo o Item 5 do Cap. I da RDC 48/04, a ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais relativas à identidade e qualidade dos componentes e da segurança e da eficácia de um medicamento, caso ocorram dúvidas ou ocorrências que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro. Petição de renovação de registro não apresentada, ou apresentada fora do prazo, acarreta automaticamente perda do registro do produto por caducidade.

Alterações pós-registro

Juntamente com a RDC 48/04, foi publicada a RE 91/04, que versa exclusivamente sobre alterações pós-registro de fitoterápicos. Esta resolução esclarece os documentos e testes necessários a serem apresentados para a ANVISA no momento da solicitação de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro. Todas as alterações e inclusões pós-registro devem ser aprovadas pela ANVISA previamente a sua realização por parte do fabricante.

Isenção/Similaridade/Tradicionalidade

Desde a publicação da RDC 48/04, não há mais o registro de fitoterápico similar, tradicional ou cadastro como isento, sendo aceitas, no momento do registro, apenas as classes de fitoterápicos simples e composto. Todos os produtos existentes no mercado devem se adequar no momento de sua renovação à legislação vigente.

Associações

Para o registro de fitoterápicos associados, fazem-se necessárias as comprovações de eficácia, segurança e estabilidade do produto a ser comercializado,



devendo ser apresentados estudos realizados com a associação e não com as diversas plantas isoladas, além de evidências de uso tradicional.

RDC 134/03 – Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados

A RDC 134/03 determina que “Por ocasião da primeira renovação de registro após a publicação desta resolução, todos os detentores de registro de medicamentos devem enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos.” Desta forma, todos os medicamentos, que tenham em sua composição princípios ativos derivados de droga vegetal, devem-se adequar ao previsto na RDC 48/04, fossem anteriormente registrados como similares ou mesmo cadastrados como isentos de registro.

Restrição de Venda

A restrição de venda de fitoterápicos é definida em duas resoluções: RE 89/04 e RDC 138/04. Para as 34 plantas contidas na lista de registro simplificado (RE 89/04), já há a descrição do tipo de restrição de venda em seu texto. Para as não inclusas na RE 89/04, devem ser seguidas as determinações da RDC 138/04, que dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos.

As classes terapêuticas que estiverem descritas na RDC 138/04 como, por exemplo, antiespasmódicos e cicatrizantes, têm sua classificação de venda como isentos de prescrição médica. Todas as classes não previstas na referida RDC devem ter sua venda restrita à apresentação de receita médica ou, ainda, serem classificadas como de venda “sob retenção de receita”, dependendo da indicação terapêutica alegada para o medicamento.

Comentários Finais

O papel regulador da ANVISA é essencial para evitar que medicamentos ineficazes, nocivos e de má qualidade atinjam o mercado e acarretem problemas como intoxicações, interações com outros medicamentos, fracassos terapêuticos, agravamento de enfermidades, ou até mesmo a morte de paciente. A legislação brasileira trata o registro de fitoterápicos com a mesma seriedade aplicada à legislação do medicamento sintético. Almeja-se conquistar não só a confiança

da população, como também, a credibilidade dos profissionais de saúde, estimulando a prescrição de fitoterápicos.

Ainda há várias dificuldades para o controle de qualidade e a comprovação de segurança e eficácia devido à complexidade química dos derivados de drogas vegetais. Faltam investimentos em pesquisa com plantas nativas por parte das indústrias, que preferem o registro de produtos baseados em plantas exóticas, por dispor de vasta literatura científica publicada. A dificuldade inerente ao processo de caracterização química e farmacológica dos derivados de drogas vegetais exige tempo e recursos apreciáveis, investimento em equipes multidisciplinares de pesquisa envolvendo botânicos, biólogos, agrônomos, farmacêuticos, químicos e médicos.

Espera-se que, com a implantação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, haja mais investimentos por parte do governo, como também por parte das indústrias, privilegiando a rica flora brasileira e os conhecimentos populares acumulados.

Todas as resoluções descritas neste texto podem ser encontradas no site da ANVISA, por meio do link: <http://www.anvisa.gov.br/legis/index.htm>.

Referências

- 1 - BRASIL, Serviço de Fiscalização da Medicina e Farmácia. *Portaria 22 de 30 de outubro de 1967*. Estabelece as normas para o emprego de preparações fitoterápicas. D.O.U., Brasília, 16 nov. 1967.
- 2 - BRASIL, Congresso Nacional. *Lei 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. D.O.U., Brasília, 24 set. 1976.
- 3 - BRASIL, Presidência da República. *Decreto 79.094 de 5 de janeiro de 1977*. Regulamenta a Lei no 6.360/76, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. D.O.U., Brasília, 05 jul. 1977.
- 4 - BRASIL. Ministério da Saúde. *Farmacopéia Brasileira*. 4ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1988.
- 5 - BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. *Portaria 06 de 31 de janeiro de 1995*. Institui e normatiza o regulamento de produtos fitoterápicos junto à Secretaria de Vigilância Sanitária. D.O.U., Brasília, 01 fev. 1995.



6 - BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. *Portaria 110 de 10 de março de 1997*. Institui roteiro para texto de bula de medicamentos, cujos itens devem ser rigorosamente obedecidos, quanto à ordem e conteúdo. D.O.U., Brasília, 18 març. 1997.

7 - BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000*. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. D.O.U., Brasília, 25 fev. 2000.

8 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 134 de 29 de maio de 2003*. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. D.O.U., Brasília, 02 jun. 2003.

9 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 138 de 29 de maio de 2003*. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. D.O.U., Brasília, 02 jun. 2003.

10 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 140 de 29 de maio de 2003*. Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. D.O.U., Brasília, 02 jun. 2003.

11 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 899 de 29 de maio de 2003*. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos." D.O.U., Brasília, 02 jun. 2003.

12 - BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 333 de 19 de novembro de 2003*. Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e dá outras providências. D. O. U., Brasília, 21 nov. 2003.

13 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 48 de 16 de março de 2004*. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. D.O.U., Brasília, 18 mar. 2004.

14 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 88 de 16 de março de 2004*. Dispõe sobre a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. D. O.U., Brasília, 18 mar. 2004.

15 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 89 de 16 de março de 2004*. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. D.O.U., Brasília, 18 mar. 2004.

16 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 90 de 16 de março de 2004*. Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. D.O.U., Brasília, 18 mar. 2004.

17 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 91 de 16 de março de 2004*. Dispõe sobre o Guia para realização de alterações,

inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos. D.O.U., Brasília, 18 mar. 2004.

18 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 01 de 29 de julho de 2005*. Autoriza, ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. D.O.U., Brasília, 01 ago. 2005.

19 - *European Pharmacopoeia*. 5ª ed. v. I e II, 2004.