

1 - Introdução

O estabelecimento de normas e sanções é verificado desde a organização das primeiras sociedades. Os primeiros códigos já descobertos (Ur-Namu, Hamurabi e Manu) já apresentavam a preocupação em regulamentar fatores que pudessem afetar a saúde coletiva e individual (DALLARI, 1988; PENASCO, 1984 *apud* MINODA, 2006; SÁ, 2007).

Com o passar dos anos observou-se uma grande produção de normas sobre produtos e prestação de serviços, além da intensificação das ações de controle para a manutenção da saúde pública.

A industrialização e ampliação da produção fizeram com que produtos, antes feitos em pequena escala, passassem a ser fabricados em massa, aumentando assim o número de indivíduos expostos aos seus riscos. Neste contexto, a vigilância sanitária assume importante papel como campo da saúde pública, pois representa a intervenção do Estado nas atividades de produção e consumo, sobrepondo interesses sanitários aos econômicos em defesa da saúde.

A Lei Orgânica da Saúde, Lei 8080/1990 (BRASIL, 1990b) define vigilância sanitária como “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”.

Dentre as diversas ações da vigilância sanitária, destaca-se o controle sanitário de produtos, que abrange desde normatização, atividades educativas e de informação ao setor regulado e ao consumidor, registro, controle de processo produtivo, distribuição, comercialização, propaganda, consumo e descarte (alguns casos), além de análises laboratoriais. O intuito deste é o gerenciamento dos possíveis riscos à saúde em todas as fases da cadeia do produto.

A normatização é o principal instrumento para a atuação da vigilância sanitária, pois define as regras que o setor regulado deve seguir e estipula os requisitos mínimos necessários para a produção e comercialização de seus produtos. As resoluções devem ser claras e detalhadas, de forma a facilitar o entendimento por parte do setor regulado e regulador, evitando interpretações dúbias e diminuindo a possibilidade de arbitrariedade por parte dos servidores dos órgãos reguladores, gerando, por fim, maior igualdade nos atos praticados.

A Lei 8080/1990 (BRASIL, 1990b) estabelece a normatização como uma das competências da União no âmbito do Sistema único de Saúde (SUS) e permite aos estados,

distrito federal e municípios criar regulamentos em caráter complementar, respeitando-se o nível hierárquico.

A inspeção sanitária consiste na fiscalização dos estabelecimentos produtores e revendedores dos produtos submetidos ao controle sanitário e objetiva verificar o cumprimento da legislação sanitária vigente, conforme os regulamentos específicos para cada estabelecimento, baseando-se na análise de risco para adotar ações de interesse sanitário.

A fiscalização dos produtos é realizada por todos os níveis organizacionais do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e tem a função de averiguar a conformidade dos produtos comercializados, com as legislações sanitárias vigentes, através de análises fiscais, motivadas por denúncias, suspeitas de irregularidades ou programas de monitoramento. Os principais aspectos verificados são: embalagem, dizeres de embalagem primária/ secundária e bula (medicamentos), comercialização, armazenamento, propaganda e aspectos de qualidade físicos, químicos e biológicos, verificados a partir de análises fiscais laboratoriais. Estas são realizadas através de coletadas e analisadas nos laboratórios oficiais.

É interessante ressaltar que os fiscais sanitários possuem poder de polícia, podendo no momento da fiscalização, ao detectar infrações, apreender produtos irregulares, autuar e até interditar parcialmente ou totalmente a empresa, dependendo da gravidade das infrações verificadas.

O registro sanitário é de competência exclusiva do órgão federal do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Ele é a primeira intervenção da autoridade sanitária sob o produto, o qual só pode ser comercializado após aprovação. Neste momento são avaliados todos os aspectos referentes ao produto em termos de qualidade, segurança e eficácia, quando cabível. Para a obtenção de registro a empresa deve peticionar, junto à ANVISA, um dossiê técnico-administrativo com informações sobre o produto, de acordo com os regulamentos específicos. De maneira geral, durante a análise de um processo de registro verificam-se os principais aspectos referentes a toda produção, controle de qualidade, ensaios de segurança e eficácia, quando necessário, dados legais da empresa, rotulagem e bula (medicamentos).

Somente podem ser expostas à população e profissionais de saúde as informações aprovadas no registro, dessa maneira, esta atividade deve ser feita e por profissionais capacitados e de forma cuidadosa de modo a somente permitir a disponibilidade de informações comprovadas.

A critério da ANVISA, através de normatizações, alguns produtos são isentos de registro. Nestes casos, deve-se efetuar a notificação junto à Agência, apresentando toda

documentação requerida nos regulamentos. Este é um mecanismo vantajoso, quanto à sua agilidade, e prejudicial, devido à análise técnica ser bem mais simplória ou ausente, de acordo com a resolução específica.

De acordo com Said (2004), o registro sanitário possui importantes funções, tais como:

- Proteção ao consumidor: intervenção da autoridade sanitária antes da entrada do produto no mercado, só permitindo a entrada de produtos de qualidade assegurada, segundo os critérios exigidos pela ANVISA;
- Referência para as ações de monitoramento pós-registro: responsável pela fomentação e atualização do sistema de informação sobre os produtos, o que é imprescindível para subsidiar as ações de fiscalização;
- Regulação econômica: seleciona e restringe os produtos que vão entrar no mercado;

Os produtos submetidos à vigilância sanitária objetos dessa dissertação são medicamentos, alimentos e cosméticos. Para todos eles há obrigatoriedade de registro ou notificação, conforme os regulamentos específicos, devendo ser renovados a cada cinco anos, além disso, qualquer alteração legal ou técnica referente a estes produtos devem ser requeridas à ANVISA e só pode ser efetuada após sua aprovação, conforme os disposto no Decreto-Lei 986/1969 (BRASIL, 1969) e na Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a).

O medicamento é um dos principais objetos de controle sanitário por já possuir um risco intrínseco e pela situação na qual é consumido. Toda sua cadeia está sujeita a inúmeros e rígidos regulamentos, sendo as legislações básicas de regulação da produção, comercialização e distribuição dos mesmos a Lei 6360/76 (BRASIL, 1976a) e o Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a).

Os medicamentos são utilizados pelos homens no combate às doenças e na manutenção da saúde desde os tempos remotos. No decorrer dos séculos com o avanço do conhecimento científico, verificou-se também a evolução da terapêutica. Com isso, os medicamentos deixaram de ser vistos como substâncias mágicas e milagrosas e passaram a ser objetos de estudos científicos, possibilitando conhecimentos químicos, farmacológicos e toxicológicos. Apesar dos grandes avanços científicos com relação aos medicamentos, seu uso tem os mesmos propósitos da Antigüidade e são ainda os principais instrumentos utilizados no combate às doenças, tendo como objetivo tratá-las, amenizá-las ou preveni-las, propiciando uma melhor qualidade de vida.

O Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a) define medicamento como “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”. Entretanto, muitos produtos adequam-se nesta definição, mas

são registrados na ANVISA em outras categorias, como cosméticos e alimentos, em especial nas classes de suplementos vitamínicos ou minerais, alimentos com alegação de propriedades funcionais ou em saúde e novos alimentos. Alguns destes produtos ainda são de competência do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), sendo a normatização, o registro e o controle de sua produção de responsabilidade deste órgão. Pode-se afirmar acerca da existência de um seguimento representado por uma intercessão entre alimento/ medicamento e cosmético/ medicamento. Este seguimento gera uma grande polêmica em termos de sua classificação técnica correta, em especial sobre o aspecto sanitário, dificultando a atividade do setor regulador.

Os principais exemplos destes produtos são os de origem natural, a base de drogas vegetais ou animais.

Para a empresa, em geral, pode ser mais vantajosa a comercialização destes produtos como alimento ou cosmético, mesmo que seu uso implícito seja para fins terapêuticos. Este desvio, em geral, pode ocorrer devido ao maior número de requisitos técnicos a serem preenchidos tanto pelo produto quanto pelo produtor para a obtenção de registro e comercialização como medicamento, podendo ser mais viável em termos econômicos “buscar um atalho” para se alcançar a comercialização pretendida, principalmente quando há previsão legal para tal fato.

Ao não se registrar estes produtos como medicamentos, pode-se, em muitos dos casos, aumentar a exposição da população aos seus riscos por uma série de fatores, especialmente quando se verifica, para a maioria destes, vários relatos de reações adversas relacionadas ao seu uso ou ausência de estudos a respeito de sua toxicidade.

Como não são considerados medicamentos, a população e até muitos profissionais de saúde acreditam que estes produtos não possuem nenhum tipo de reação adversa ou restrição de uso e devido a isso, pode haver uma utilização indiscriminada dos mesmos, possibilitando o surgimento de um grave problema de saúde pública.

Ressalta-se ainda que por serem produtos de origem natural há uma maior dificuldade em observar e controlar seus efeitos adversos, visto que a crença errônea de que “natural não faz mal”, ainda é amplamente aceita pela grande maioria da população, inclusive nas classes mais instruídas. Dessa maneira muitas reações adversas devem ocorrer e podem ser atribuídas a outros fatores que não ao uso dos produtos de origem natural, dificultando a visualização do problema por parte dos órgãos sanitários e profissionais de saúde.

Os produtos de origem natural podem ser registrados na ANVISA como medicamentos fitoterápicos, específicos (opoterápicos) ou biológicos, conforme as

determinações das resoluções: RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b) e RDC 315/2003 (BRASIL, 2005i), respectivamente. Alguns ainda estão presentes no Anexo da RDC 199/2006 (BRASIL, 2006), sendo realizada notificação simplificada ao invés de registro. Os cosméticos se dividem em duas classes os de risco I e grau de risco II, que são notificados e registrados, de acordo com as resoluções RDC 343/2005 (BRASIL, 2005j), e RDC 211/2005 (BRASIL, 2005b), respectivamente. Os alimentos possuem várias classes de enquadramento na ANVISA e no MAPA, tendo a possibilidade de serem registrados ou serem isentos de registro, conforme os regulamentos de ambos os órgãos.

Tendo em vista a situação supramencionada, verifica-se a ocorrência de um problema regulatório, visto que produtos semelhantes ou até idênticos são regulamentados de forma distinta e até por órgãos distintos. Muitos destes produtos classificados como cosmético ou alimento são utilizados pela população para a cura de doenças, devido ao conhecimento popular de suas atividades terapêuticas. No entanto, os mesmos como não são reconhecidos pelos órgãos reguladores como medicamento, portanto não apresentam os critérios necessários para tal função, tampouco informações de suma importância para o consumidor como indicação, posologia, efeitos colaterais, reações adversas e restrição de uso.

Apesar do reconhecimento do problema, a vigilância sanitária desconhece sua dimensão em termos qualitativos e quantitativos. Logo, este trabalho tem o objetivo de levantar e quantificar os principais produtos de origem natural registrados como cosmético ou alimento e que possuem solicitação de registro como medicamento. Além disso, realizar análise crítica comparativa dos procedimentos de registro para cada uma destas categorias, apontar demais diferenças no controle sanitário destes produtos e verificar a possibilidade de empresas estarem comercializando produtos como cosmético ou alimento, quando na verdade a intenção de uso é para fins terapêuticos. O intuito final é fornecer subsídios para a adoção futura de medidas sanitárias capazes de solucionar a controvérsia apresentada.

2 - Controle Sanitário de Produtos

2.1 - Aspectos Históricos no Mundo

Os problemas resultantes da vida em sociedade impulsionaram a imposição de medidas de controle nos diversos ramos da atividade humana, em especial no campo sanitário, visto a elevada preocupação com o risco intrínseco à saúde que diversos produtos podem vir a apresentar. Diferentes formas de intervenção sobre as contradições que geram ameaças à saúde vêm sendo estruturadas com base na cultura e na sabedoria dos povos. Estas ações, que

visam o controle sanitário do ambiente e de produtos, tais como medicamentos, alimentos e cosméticos, de tecnologias e de serviços de saúde, vêm se modificando e se estruturando com o avanço do conhecimento sobre as doenças e com a evolução de tecnologias.

Desde a Antigüidade, as ações de controle sanitário, sempre foram uma função do Estado, com a finalidade de proteger a saúde coletiva (COSTA, 2004). A fim de disciplinar a vida em sociedade, medidas de controle são estabelecidas através da criação de normas e leis.

O reconhecimento social da importância das ações do poder público sobre as questões sanitárias ocorre desde épocas imemoriais até os dias atuais. Documentos antigos como os Códigos de Ur-Namu e Hamurabi, já estabeleciam uma série de normas e sanções sobre diversos aspectos da sociedade, como, por exemplo, a responsabilidade dos profissionais que cuidavam da saúde da população e sua devida punição quanto aos erros médicos (PENASCO, 1984 *apud* MINODA, 2006). Estas punições eram, na maioria das vezes, danos físicos, como, por exemplo, amputação das mãos. O Código de Ur-Namu do povo sumeriano é datado de, aproximadamente, 2100 a.c. e vigorou na Mesopotâmia até ser substituído pelo de Hamurabi, que impunha as regras sob os babilônios (PENASCO, 1984 *apud* MINODA, 2006). O Código de Manu, do povo Indu, datado de, aproximadamente, 1300 a.C., no seu Art. 695, atribui o pagamento de multa para médicos e cirurgiões que exerçam mal a sua técnica. Percebe-se, portanto certa evolução penal, visto que as penalidades dos códigos anteriores eram através de reparação igualitária ao dano causado no paciente, ou seja, física, enquanto neste Código a penalidade se dava por pagamento de multa (DALLARI, 1988; SÁ, 2007).

Em 300 a.C., na Índia, já existia uma lei que proibia a adulteração de alimentos, medicamentos e cosméticos. (COSTA, 2000).

No Império Romano (27a.C. - 476 d.C.) observou-se a construção de um sistema público de saúde. O primeiro imperador (27 a.C. - 14 d.C.), Augustus Octavianus, estruturou a administração dos vários serviços públicos de saúde, criando, por exemplo, uma câmara específica para cuidar do suprimento de água. Tem-se, ainda conhecimento da supervisão dos banhos públicos. Na época de Nero (imperador de 54 a 68) houve a criação de serviços de saúde voltados para a inspeção dos mercados públicos, o controle da limpeza das ruas e dos alimentos vendidos, detendo poder de proibir o comércio de alimentos estragados (ROSEN, 1994) Com o fim do Império Romano, grande parte das instalações higiênicas foi às ruínas e as cidades invadidas pelos bárbaros sofreram grande retrocesso social.

No século XI, na Europa, são instituídas legislações referentes ao controle sanitário de produtos, em especial alimentos e medicamentos. Em 1202, na Inglaterra, o rei John proclamou a primeira legislação sobre alimentos, proibindo a adulteração do pão. Há, ainda,

relatos de apreensões para a retirada de alimentos estragados do comércio, com base em lei que fixava multas para a exposição à venda de peixes deteriorados (COSTA, 2004). A venda de animais doentes também era objeto de regulamentação e sua prática era considerada crime, passível de severa sanção. Em 1248, foi decretada a inspeção sanitária prévia de animais destinados ao abate para o consumo humano (MCKREY, 1980 *apud* COSTA, 2004). Outros relatos descrevem as primeiras práticas de inspeção em estabelecimentos que preparavam medicamentos, realizadas na Espanha e na Itália, relacionando-se estas práticas a preocupações sobre a possibilidade dos mesmos causarem danos à saúde. (COSTA, 2004). Em Salerno, na Itália, onde foi criada a primeira faculdade de medicina do Ocidente, houve a regulamentação de diversas medidas de controle sanitário, por meio de decreto imperial, proibindo o exercício da medicina sem licença prévia e instituindo a obrigatoriedade da inspeção rotineira dos medicamentos preparados. Estas medidas de controle sanitário impostas em Salerno, disseminaram-se para o restante da Europa (COSTA, 2004).

Na Baixa Idade Média, acreditava-se de forma empírica, que alimentos podiam ser agentes causadores de doenças perigosas, capazes de se disseminar rapidamente. Com isso, nas cidades européias, onde o comércio encontrava-se em expansão, havia funcionários responsáveis pela fiscalização das praças, dos mercados públicos e dos demais locais de vendas de alimentos. Há relatos de regras de limpeza e um tipo de policiamento para evitar a venda de gêneros deteriorados (COSTA, 2004). A crescente preocupação com essas práticas demonstrava atenção à proteção do consumidor, a qual provavelmente se dava não apenas por motivos de salubridade, como também por interesses no âmbito do direito nas trocas comerciais.

A idéia de contágio foi se fortalecendo e serviu de subsídios para o isolamento de doentes e a imposição da quarentena (isolamento de quarenta dias). Em Veneza, o mais importante porto da Europa para a entrada das mercadorias vindas do Oriente, se tomou as primeiras medidas para evitar a introdução de epidemias. A partir de 1348, teve início o desenvolvimento do sistema de quarentena, instituindo-se rigorosa inspeção das embarcações e de suas cargas em épocas epidêmicas. No final da Idade Média, todos os países da Europa dispunham de um regulamento de quarentena para os momentos de epidemia (BUENO, 2005). Nesta mesma época, crescia a preocupação com as condições de higiene das cidades européias. Com isso, foram criadas normas em cada cidade com severas punições para os infratores voltadas principalmente, para questões relativas à água e esgoto, a fim de melhorar a sanidade e promover uma “vida mais higiênica” (ROSEN, 1994).

A partir do século XVII, as práticas de saúde coletiva, em especial as que atualmente são incumbências do campo da vigilância sanitária, são reconhecidas como atribuição do Estado. Com a política mercantilista, os soberanos absolutistas entendiam que era dever do Estado o cuidado com a saúde de sua população, a fim de mantê-la crescente, saudável e ativa, uma vez que o objetivo principal dos governos era aumentar o poder e a riqueza nacional. Na Inglaterra, iniciou-se uso da estatística para a análise numérica dos problemas de saúde pública (morbidade e mortalidade) com o objetivo de subsidiar estudos para a avaliação futura do impacto destes problemas sob a diminuição da força de trabalho (FOUCAULT, 1993; ROSEN, 1994).

No século XVIII, surgiu o conceito de polícia médica na Alemanha, como política de saúde, o qual é, posteriormente, expandido e incorporado por grande parte da Europa. Esta era centrada na efetiva intervenção do Estado na melhoria do nível de saúde da população (FOUCAULT, 1993). A partir da constituição do povo como objeto da polícia, é construído conceito mais específico de “polícia médica”, termo que é empregado pela primeira vez, ao que se sabe, por Wolfgang Thomas Rau em 1764 e através da obra do médico germânico Johann Peter Frank, sobre as medidas do governo para a proteção da saúde coletiva, composta por seis volumes, publicados de 1779 a 1817, este conceito é sistematizado com maior precisão (ROSEN, 1994). De acordo com Peter Frank, seria papel da polícia médica: organização de estatísticas referentes aos habitantes; controle dos indivíduos objetivando estimular a procriação; ação sobre a cidade com inspeção de alimentos e medicamentos, limpeza das ruas e exame das águas; regulamentação, supervisão e manutenção de parteiras, boticários e médicos; criação de uma autoridade médica ligada a um organismo central de administração e encarregada de supervisionar todos os assuntos referentes à saúde pública, entre diversas outras medidas. A partir desta obra Franz Anton Mai, médico germânico elaborou um código sanitário extenso regulamentando diversos aspectos relacionados à saúde coletiva. No entanto, tal proposta não foi aprovada pelo governo (ROSEN, 1994).

A Revolução Francesa originou a Declaração dos Direitos do Homem e do Cidadão, em 1789, que universalizou os direitos humanos. Esta orientou a Constituição Francesa de 1791, onde a saúde foi introduzida no rol dos direitos constitucionais, afirmando-se o direito de todos à assistência, inclusive sanitária, e o Estado como responsável pela prestação desses serviços, sendo-lhe atribuído o papel de proteger a saúde pública, através de regulamentação (DALLARI, 2003).

A partir da Revolução Industrial observou-se acelerado crescimento da produção, do mercado e do consumo, além da ampliação da consciência social. No decorrer deste século

ocorreram ainda grandes avanços científicos e tecnológicos, que resultaram como consequência na ampliação das funções do Estado, regulamentando e intervindo nos processos, produtos e serviços. O fim do século XIX e início do XX foram marcados por muitas denúncias de adulterações e falsificação de produtos, originado maior regulamentação sanitária, como medida de proteção à saúde (ROSEN, 1994; COSTA, 2000).

Em 1948, a saúde coletiva ganha maior importância no cenário político mundial com a criação de um organismo internacional, a Organização Mundial de Saúde (OMS). Ela é uma agência especializada em saúde e subordinada à Organização das Nações Unidas, que tem como objetivo desenvolver o nível de saúde de todos os povos. A OMS apresenta nova definição para a saúde, como sendo “*estado de completo bem-estar físico, mental e social e não consistindo somente da ausência de uma doença ou enfermidade.*”, deixando ultrapassado o conceito de saúde como contrário à doença (OMS, 2007).

Na década de 1960 o episódio da talidomida, que resultou no nascimento de milhares de bebês, em todo o mundo, com deformidades nos membros, foi um grande marco na história da regulamentação sanitária mundial (COSTA, 2000). Em diversos países foram criados órgãos nacionais de controle e houve vasta produção de regulamentos, de modo a garantir a segurança dos produtos. Também foi aumentada a responsabilidade do produtor com relação a qualidade dos produtos ofertados (COSTA, 2000).

Com o aumento da diversidade e quantidade de produtos e tecnologias, a vigilância sanitária assumiu, gradativamente, importância como setor da saúde pública, controlando a produção e comercialização de bens e prestação de serviços com potenciais riscos à saúde, de modo a sobrepor os interesses sanitários sobre os econômicos.

A ciência e tecnologia continuam a progredir de forma acelerada em todo o mundo. Logo, a vigilância sanitária deve estar sempre atualizada e alerta aos acontecimentos, de maneira a avançar no mesmo ritmo de desenvolvimento dos setores regulados. Sua atuação deve ser baseada na gestão do risco, de acordo com o princípio da precaução, de forma a evitar e/ou minimizar os eventos adversos, não aguardando a ocorrência de danos para agir.

As ações de vigilância sanitária interferem nos processos de natureza econômica, social, cultural, política e científico-tecnológica, sendo um setor de grandes desafios para conciliar a manutenção da saúde e prevenção dos riscos com as pressões políticas e econômicas existentes.

2.2 - Aspectos Históricos no Brasil:

As primeiras ações de controle sanitário relatadas no Brasil datam do início da colonização portuguesa, entretanto é muito provável que as tribos indígenas nativas também já as praticassem, conforme seus costumes.

As ações de controle sanitário no Brasil colonial eram baseadas no modelo normativo de Portugal, instituídas pela monarquia portuguesa. As ações eram centradas na fiscalização e punição. As atribuições eram divididas entre duas organizações, uma ligada diretamente ao poder central incumbida do controle do exercício da farmácia e medicina (campo da fisicatura) e as Câmaras Municipais responsáveis pela higiene pública (limpeza das ruas, controle de lixo, água, esgoto, comércio de alimentos, abate de animal e porto). Verifica-se, por esta política a ausência de correlação da fisicatura com a higiene pública (MACHADO, 1978).

Ainda no século XVI foi criada lei proibindo a venda de cachaça, denominada como “vinho de mel”, sob a alegação que ela arruinava a saúde da população e provocava brigas violentas. Porém, acredita-se que o principal motivo da proibição fosse a concorrência que a mesma fazia com o vinho importado de Portugal (BUENO, 2005). Esta medida, entretanto não conseguiu impedir a comercialização da bebida, extremamente popular até os dias de hoje.

No período de 1630 a 1654, no qual o nordeste do país foi dominado pelos holandeses, verificaram-se grandes avanços com relação às questões de saúde pública, uma vez que, diferentemente do Brasil lusitano, as regulamentações ali estabelecidas eram cumpridas na prática. Foram decretadas normas severas para a melhoria da higiene das ruas, a proibição de despejo das águas de lastro ou qualquer sujeira no porto, além de diversas outras medidas de caráter ecológico, evitando a extinção de espécies de plantas ameaçadas e contaminação de rios e açudes (BUENO, 2005).

Eram muitos os abusos nas questões ligadas a saúde pública no Brasil do século XVIII. A venda de medicamentos falsificados e cirurgiões charlatães eram comuns. Em meados deste século o preço dos remédios vendidos nas boticas do Rio de Janeiro aumentou extraordinariamente, o que resultou na criação de um Regimento de Preços para os Boticários do Brasil, assinado pelo Físico-mor do Reino (BUENO, 2005). Este regimento de 1744 era longo e dividido em 23 itens, regulamentando o exercício da medicina e da farmácia na colônia. Foi estabelecida a formação de uma comissão de médicos, diplomados na Universidade de Coimbra, para se responsabilizar pela fiscalização de todas as boticas a cada três anos sem aviso prévio, supervisionando desde balanças, pesos e medicamentos até a

qualificação dos boticários e cirurgiões que ali trabalhavam. Na época havia em torno de 50 estabelecimentos farmacêuticos, a maioria no Rio de Janeiro e Salvador e poucos em Recife e São Paulo (BUENO, 2005). As atividades sanitárias tinham caráter fiscalizador e punitivo e as autoridades sanitárias detinham poder de tributação e arrecadamento de taxas.

A chegada da família real portuguesa ao Brasil, em 1808, provocou uma mudança na rotina da colônia com a intensificação do fluxo de embarcações, passageiros e mercadorias. Foi necessário aumentar o controle sanitário para evitar a ocorrência de doenças epidêmicas e, também, criar condições de aceitação dos produtos brasileiros no mercado internacional (COSTA, 2000). Em 1810 foi elaborado o Regimento da Provedoria que estabelecia normas para o controle sanitário dos portos e de alimentos; a inspeção de matadouros, açougues públicos, boticas, drogas e medicamentos; a fiscalização e os exames para concessão de licença ao exercício da medicina e farmácia. Este documento teve o objetivo de regulamentar a prática da política médica, já difundida no continente europeu, onde a sociedade passava a ser objeto de regulamentação médica e a saúde um problema social. No entanto essas ações tiveram muito pouco impacto nas demais áreas do território Brasil, além da sede governamental (MACHADO, 1978).

Após a independência do Brasil, ocorreu a municipalização dos serviços sanitários. A Constituição de 1824 concedeu maiores poderes às Câmaras Municipais, estabelecendo seus próprios regimentos, inclusive quanto à assuntos de saúde pública. Em 1832 a Câmara Municipal do Rio de Janeiro foi pioneira no estabelecimento de um Código de Posturas, onde foram estabelecidas amplas normas de controle sanitário (cemitérios e enterros, doenças contagiosas, pântanos e águas infectadas, matadouros, currais, açougues e gêneros alimentícios, exercício de medicina e farmácia, controle de medicamentos, hospitais e casas de saúde e fábricas, além de licença no controle das fábricas) (MACHADO, 1978).

O ano de 1851 foi marcado por nova organização da vigilância sanitária no país, devido a criação da Junta Central de Higiene Pública, que baseada principalmente no poder de polícia era responsável pela inspeção de estabelecimentos, alimentos, vacinas e controle do exercício da medicina. Entretanto, apesar dos regulamentos oficiais, na prática o que se verificava era incapacidade da resolução dos problemas sanitários existentes, devido à incapacidade administrativa e à resistência da população ao cumprimento das normas (BUENO, 2005)

Após a instauração da República em 1889, em razão do federalismo, iniciou-se a organização das administrações sanitárias estaduais e os estados passaram a ter códigos sanitários próprios, antes mesmo da elaboração do Código Sanitário Federal, em 1923,

favorecendo a descentralização das ações no âmbito da saúde coletiva. São Paulo foi o estado que mais avançou neste aspecto e as ações sanitárias efetuadas demonstraram resultados positivos (COSTA, 2000).

Em 1897 foi criada a Diretoria Geral de Saúde Pública, sob a direção de Oswaldo Cruz, que aprovou em 1904 o Decreto 5156/1904 (BRASIL, 1904), que regulamentava os serviços sanitários da União. Pode-se destacar deste documento o estabelecimento de normas controladoras da situação sanitária para intervir nos problemas de saúde coletiva, a determinação da criação de um Código Sanitário da União e a instituição do Juízo dos Feitos da Saúde Pública, no Distrito Federal, incumbido de julgar processos referentes à saúde coletiva.

Em 1920 a Diretoria Geral de Saúde Pública foi substituída pelo Departamento Nacional de Saúde Pública, cuja direção ficou a cargo de Carlos Chagas. Este elaborou o primeiro Regulamento Sanitário Federal, o Decreto 16300/1923 (BRASIL, 1923), que ficou historicamente conhecido como “Reforma Chagas”, o qual era constituído por 1679 artigos. O enorme regulamento destaca-se por ter sido o primeiro a incorporar em seu texto a expressão “vigilância sanitária”, relacionando-a com o controle sanitário de pessoas doentes ou suspeitas de moléstias transmissíveis e de estabelecimentos comerciais e de interesse sanitário.

O Decreto 16300/1923 (BRASIL, 1923) dispunha sobre a organização dos serviços da União e atribuição dos órgãos, o exercício profissional no setor da saúde e normas de controle sanitário em diversos campos. Seu propósito era regulamentar, praticamente, toda a vida social, fixando normas minuciosas e, em alguns casos, impraticáveis. Com relação ao controle sanitário dos produtos, a legislação era minuciosa quanto às exigências e infrações, declarando valores de multas e penalidades, quando da ocorrência das mesmas. Leite importado, desinfetantes e medicamentos (denominados como preparados farmacêuticos) não oficiais e/ou importados só poderiam ser comercializados mediante licença do Departamento Nacional de Saúde Pública. Este ato regulatório foi uma das etapas precursoras para a implementação do registro sanitário de produtos no país. De acordo com o Art. 256 o relatório para solicitação de licença dos preparados farmacêuticos precisaria conter somente a composição, nome, modo de preparar e de aplicar, indicações. Apenas os “remédios novos”, deveriam declarar os processos de caracterização e doseamentos que lhes fossem peculiares e indispensáveis para a verificação da sua autenticidade. Eram considerados “remédios novos” os preparados farmacêuticos que contivessem alguma substância de emprego não conhecido em medicina ou uma associação nova, embora os componentes sejam de ação já conhecida ou aqueles em que se tivessem usado um processo ainda não empregado ou conhecido. Em

nenhum dos casos, porém, era exigida a comprovação de eficácia e segurança. Também foi estabelecido, no decreto, o licenciamento de estabelecimentos produtores e comerciantes de medicamentos, assim como as ervanárias. A fiscalização, no entanto, foi o principal ator do controle sanitário deste código. Diversos estabelecimentos e produtos eram objetos de fiscalização sanitária, tais como fábricas, farmácias, ervanárias, laboratórios, hospitais, mercados, restaurantes, escolas, mananciais, domicílios, cosméticos, medicamentos, alimentos, saneantes domissanitários etc.

O período de 1930 a 1945 foi marcado por significativas mudanças na política econômica brasileira com a instituição de um governo centralizador e autoritário e um grande aumento no setor da indústria químico-farmacêutica, devido, principalmente, aos acontecimentos correlacionados à II Guerra Mundial. Consequentemente houve reestruturação dos órgãos ligados à saúde, com destaque para a criação do Ministério da Educação e Saúde em 1934 (BODSTEIN, 1987), e intensa produção legal, inclusive com a promulgação das Constituições de 1934 e 1937. Com relação ao controle sanitário de produtos foram editadas importantes normas, entre elas: Decreto 19604/1931 (BRASIL, 1931a), que determina como crime dar, vender e expor ao consumo público gêneros alimentícios fraudados; Decreto-Lei 19606/1931 (BRASIL, 1931b) e Decreto 20377/1931 (BRASIL, 1931c), que regulamenta o exercício da farmácia; Decreto-Lei 4113/1942 (BRASIL, 1942), que regulamenta a propaganda de produtos farmacêuticos e dos profissionais de saúde.

Assim como o Decreto 16300/1923 (BRASIL, 1923), o Decreto 19606/1931 (BRASIL, 1931b) também exigia a licença prévia de medicamentos não oficiais (preparados farmacêuticos), expedida pelo Departamento Nacional de Saúde Pública, conforme constava no seu Art. 27, transcrito em seguida:

“É terminantemente proibido anunciar e vender preparados secretos, atribuindo-lhes propriedades curativas ou higiênicas que não tenham sido mencionadas pela autoridade sanitária competente na licença respectiva. Parágrafo único: São preparados secretos aqueles cujas fórmulas não estejam consignadas na Farmacopéia Brasileira, nem licenciadas pelo Departamento Nacional de Saude Pública.”

O Decreto 20377/1931 (BRASIL, 1931c) trazia a mesma exigência, apenas complementando-a através do Art. 127, “Medicamentos oficiais só estarão sujeitos a licenciamento quando modificados em sua composição e vendidos sob denominação diversa das constantes na Farmacopéia”. Anos depois foi aumentada a permissividade da comercialização de medicamentos sem licença, através da Portaria 52/1943 (BRASIL, 1943), a qual determinou que os produtos oficiais não presentes no Código Farmacêutico Brasileiro,

pudessem ser fabricados de acordo com os dispositivos das farmacopéias estrangeiras e formulários listados.

O período de 1945 a 1967 foi marcado por intensa entrada de capital estrangeiro, com a instalação no país de empresas multinacionais, gerando a desnacionalização da indústria farmacêutica, devido à impossibilidade de competição no mesmo nível (BODSTEIN, 1987). A indústria farmacêutica passa a ser regulada pelo Decreto 20397/1946 (BRASIL, 1946), editado após promulgação da Nova Constituição em 1945. Tal decreto continha normas para controle de produtos (medicamentos, saneantes e cosméticos), funcionamento de laboratórios fabricantes, propaganda, análises fiscais, sanções para infratores entre outras coisas.

Em 1953 foi criado o Ministério da Saúde (MS), através da Lei 1920/1953 (BRASIL, 1953). A fim de se realizar análises e estabelecer padrões, no ano seguinte criou-se o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos. Em 1961, o laboratório passou a se chamar Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos, sendo também encarregado da análise prévia e do registro de produtos alimentícios. Neste mesmo ano foi regulamentado o Código Nacional de Saúde, a Lei 2312/1954 (BRASIL, 1954), através do Decreto 49974/1961 (BRASIL, 1961), que estabelecia normas gerais sobre defesa e proteção à saúde, atribuindo ao Ministério da Saúde extenso espectro de atuação. No fim da década de 1960 com a promulgação do Decreto-Lei 200/1967 (BRASIL, 1967a), que dispunha sobre a organização da administração federal, estabelecendo diretrizes para a reforma administrativa, houve ampliação do campo de atuação do Ministério da Saúde, cabendo-lhe a formulação e coordenação da Política Nacional de Saúde, o controle de drogas, medicamentos e alimentos e a vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras.

No fim da década de 1960, foram criados importantes regulamentos para área de alimentos. Em 1967 foi instituído o Código Brasileiro de Alimentos, através do Decreto-Lei 209/1967 (BRASIL, 1967b), que continha normas de proteção à saúde desde a produção até o consumo. De acordo com seu Art. 10, todos os alimentos só poderiam ser entregues ao consumo após **registro** no órgão competente do Ministério da Saúde. A documentação de pedido de registro deveria ser entregue ao órgão competente da unidade federativa, que após análise encaminharia ao órgão competente do Ministério da Saúde que era responsável pela publicação do registro ou cancelamento. A renovação de registro deveria ser requerida a cada 10 dez anos. Em 1969 foi promulgado o Decreto-Lei 986/1969 (BRASIL, 1969), que revogou o regulamento anterior. Este Decreto-Lei, em vigor até os dias de hoje (com exceção de alguns artigos revogados ou alterados) institui normas sobre alimentos e é bem semelhante ao anterior, acrescido de capítulo sobre identidade e qualidade dos alimentos e alteração no

procedimento de pedido de registro, sendo então efetuado diretamente junto ao órgão competente do Estado. O registro continuou obrigatório para todos os alimentos, renovado a cada 10 anos. Destaca-se que em nenhuma das duas resoluções são mencionadas as competências do Ministério da Agricultura.

Em 1971, foi criado um importante órgão responsável pelo controle de medicamentos no país, a Central de Medicamentos (CEME), inicialmente subordinada à Presidência da República, com o propósito de regular a produção e distribuição de medicamentos, além de promover o desenvolvimento de pesquisa nas áreas que julgasse importantes para sua finalidade. Em 1985, a CEME foi vinculada ao Ministério da Saúde até 1997, quando foi desativada (SANT' ANA e ASSAD, 2004).

Na década de 70, após graves denúncias as práticas da indústria farmacêutica sobre as práticas comerciais das indústrias farmacêuticas, foram criadas as principais legislações sanitárias que vigoram até os dias atuais (COSTA, 2000), tais como: Lei 5991/1973 (BRASIL, 1973), que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos; o Decreto 74170/1974 (BRASIL, 1974) que regulamenta a Lei 5991/1973 (BRASIL, 1973); a Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, o Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a), que regulamenta a Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a); o Decreto 79056/1976 (BRASIL, 1976b), que dispõe sobre a nova estrutura do Ministério da Saúde; a Lei 6437/1977 (BRASIL, 1977b), que configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as respectivas sanções; entre outras.

A Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) e o Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a) estabeleceram normas para diversos processos referentes a medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, correlatos, cosméticos e saneantes domissanitários, como registro, embalagem e rotulagem, controle de qualidade, estabelecimentos produtores (autorização de funcionamento, licença e inspeção sanitária), meios de transporte, propaganda e infrações. Estes regulamentos introduziram o termo “vigilância sanitária” em seu sentido amplo, não restrito ao conceito de fiscalização, incluíram o elemento “qualidade” como componente da vigilância sanitária de produtos e determinou a responsabilidade dos fabricantes de medicamentos informarem à autoridade sanitária as reações nocivas provocadas pelo uso de seus produtos.

O Art. 50 da Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) estabeleceu a obrigatoriedade de autorização de funcionamento (AFE), expedido pelo MS para as empresas produtoras dos

referidos produtos, a fim de comprovar capacidade técnica, científica e operacional para a produção a que se destina. O licenciamento dos estabelecimentos pela vigilância sanitária local só pode ocorrer após a concessão da AFE. Não há previsão legal de AFE para indústrias alimentícias, sendo um fator diferenciador com relação aos outros produtos, objetos de controle sanitário, que são regulamentados pela Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a).

Todos os produtos de que trata a referida lei só podem ser comercializados após o **registro** no MS. Para o registro as empresas devem submeter relatório técnico sobre o produto à análise do MS, devendo ser revalidado a cada cinco anos. Neste regulamento verifica-se uma maior exigência de requisitos a serem apresentados no relatório técnico comparado com a licença de produtos exigida nos regulamentos anteriores. Além disso, nota-se o aumento das classes de produtos que devem ser registrados. Há previsão ainda para isenção de registro de alguns produtos. No revogado Art. 23, os medicamentos oficinais continuaram isentos de registro, conforme disposto nos regulamentos anteriores, com a diferença que a isenção era por prazo determinado e não indefinido como anteriormente. Tal artigo dispensa de registro os produtos constantes na Farmacopéia Brasileira, no Códex ou em outros formulários aceitos pelo MS e os medicamentos homeopáticos pelo prazo de três anos (BRASIL, 1976).

O Decreto 79056/1976 (BRASIL, 1976b) reestruturou o Ministério da Saúde, sendo as principais alterações no campo da Vigilância Sanitária a criação da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, que passou a ser responsável pelo controle sanitário e a transferência do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos para a Fundação Oswaldo Cruz, onde em 1981 se reestruturou e mudou de nome para Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

A década de 1980 foi de intensas mudanças político-sociais no país com movimentos sociais de redemocratização e em favor da cidadania, consagrados na campanha pelas eleições diretas para presidência e instalação da Assembléia Nacional Constituinte, além do Movimento Sanitário que apresentava propostas reformistas para o setor saúde no Brasil. As ações de vigilância sanitária tiveram sua importância aumentada, além de maior força de atuação contra os interesses econômicos envolvidos, devido à atuação dos sanitaristas representantes do referido movimento e à criação de diversos órgãos estatais ou da sociedade civil que atuam em favor dos direitos do cidadão, tais como Conselho de Defesa do Consumidor, os Programas de Orientação e Proteção ao Consumidor (PROCON), Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC), entre outros. Houve ainda a criação do Conselho Nacional de Defesa do Consumidor para assessorar a Presidência da República e a Lei 7347/1985 (BRASIL, 1985), que disciplina a ação cível pública de responsabilidade por

danos causados ao meio ambiente, ao consumidor e a outros bens (COSTA, 2000). A própria Constituição Federal de 1988 reforça a democratização da saúde ao reconhecê-la como um direito social de todos e dever do Estado as atribuições de vigilância sanitária, definindo obrigações nos três níveis de governo da federação. Segundo Costa (2000), verificou-se ainda neste período tentativas de inclusão da sociedade nos aspectos referentes à vigilância sanitária. Foi iniciado o procedimento de pôr os regulamentos em consulta pública antes de serem oficializadas, com o objetivo de obter a opinião da população, antes da promulgação dos mesmos.

Em 1990, foram ainda editadas três leis de suma importância. A Lei 8078/1990 (BRASIL, 1990a) ou Código de Defesa do Consumidor reafirmou a responsabilidade do produtor pela qualidade dos seus produtos ou serviços e ainda introduziu a “inversão do ônus da prova”, ou seja, em caso de reclamação cabe ao fabricante provar que seu produto é bom e não ao consumidor que o mesmo é ruim. Este código mostrou grande avanço jurídico na defesa da população, reforçando, conseqüentemente, as ações de vigilância sanitária e uma maior proteção à saúde. A Lei Orgânica de Saúde, Lei 8080/1990 (BRASIL, 1990b), regulamenta as ações e os serviços de saúde e as competências de cada um dos órgãos envolvidos e cria o Sistema Único de Saúde (SUS), sendo definido por: “o conjunto de ações e serviços de saúde prestados por instituições públicas federais, estaduais e municipais da administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo poder público”. A Lei 8142/1990 (BRASIL, 1990c), dispõe entre outros fatores, sobre a participação da comunidade na gestão do SUS e sobre as transferências de recursos financeiros na área da saúde, fortalecendo a democracia no âmbito da saúde.

Apesar do grande progresso na proteção à saúde, no início da década de 1990, a vigilância sanitária sofreu significativo retrocesso em função da implantação do Projeto Inovar, que teve o propósito de agilizar as petições de registro dos produtores. Isto resultou na liberação de registros, sem a devida análise técnico-científica necessária, de enorme quantidade de produtos, principalmente medicamentos. Verificou-se, então a sobreposição dos interesses capitalistas aos sanitários, colocando em risco a saúde da população (COSTA, 2000; SANTOS E ESCODA, 2004).

Durante toda a década de 90, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária foi intensamente criticado. Lucchesi (1997), descreveu sobre as insuficiências da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, com freqüentes mudanças dos secretários, não permitindo a continuidade das ações que se pretendiam implementar na área, denúncias de corrupção, quadro profissional insuficiente e desqualificado, além de precariedade em sua estrutura

quando comparada às suas sérias responsabilidades. Tendo em vista esse quadro, o autor ressalta a necessidade urgente de uma transformação radical da SVS em uma agência de controle sanitário de bens, serviços e ambientes, de forma que a mesma fosse capaz de cumprir seus objetivos dentro do SUS na altura de sua importância econômica e social. Esse período foi ainda marcado por um grande número de produtos falsificados e defeituosos, impulsionando a reestruturação do sistema.

Em 1994, já com intuito de reformulação e descentralização das ações foi publicada a Portaria 1565/1994 (BRASIL, 1994a), que estabeleceu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, definindo a abrangência do mesmo, a distribuição das competências da União, estados e municípios, os procedimentos para a articulação política e administrativa destas três esferas de governo no Sistema Único de Saúde e as bases para a descentralização das ações de vigilância sanitária.

Neste período, destaca-se a criação da Lei 9677/1998 (BRASIL, 1998f), que alterou dispositivos do Código Penal para incluir a falsificação de produtos de interesse da saúde na classificação de crimes hediondos e da Lei 9695/1998 (BRASIL, 1998g), que aumentou os valores de multas e introduziu novas penalidades.

Grande mudança nos rumos da vigilância sanitária no país acontece em janeiro de 1999, com a promulgação da Lei 9782/1999 (BRASIL, 1999a), que dispõe sobre o SNVS e cria a ANVISA em substituição à Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. A lei estabelece as competências da Agência, definida como autarquia especial com independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira, vinculada ao Ministério da Saúde. A gerência e a administração da Agência deve ser exercida por uma Diretoria Colegiada (DICOL), composta por até cinco membros, sendo um deles o seu Diretor-Presidente. A ANVISA tem como finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

A ANVISA é responsável por inúmeras atribuições, podendo ser considerada como uma das agências reguladoras de saúde mais completas do mundo, quando comparada a demais órgãos semelhantes, como o FDA (*Food and Drug Administration*), agência reguladora dos Estados Unidos da América, responsável somente pelo controle de medicamentos e alimentos e o EMEA (*European Medicines Agency*), agência da União Européia responsável somente pelo controle de medicamentos para uso humano e veterinário.

A partir da construção da ANVISA, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária fica constituído por: a ANVISA, o Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde, o Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde, os Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, do Distrito Federal e Municipais, os Laboratórios Centrais de Saúde Pública, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, a Fundação Oswaldo Cruz e os Conselhos Estaduais, Distrital e Municipais de Saúde, em relação às ações de vigilância sanitária.

O período seguinte à criação da Agência é de intensa produção normativa, principalmente através de RE (Resoluções específicas) e RDC (Resoluções da Diretoria Colegiada), além de reorganização estrutural do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. A grande quantidade de regulamentos tem o intuito de complementar e atualizar os regulamentos já existentes, conforme os avanços da ciência e tecnologia e conhecimento sobre possíveis fatores de risco.

2.3 - Registro Sanitário de Produtos

O registro sanitário é uma importante ação de vigilância sanitária, destinada a conceder ou negar o direito de fabricação de um produto no país, conforme seu risco sanitário. Sua concessão é condição essencial para industrialização, exposição à venda e entrega ao consumo dos produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária. Conforme o 1º§ do Art. 237 do Código Penal “A venda de produtos não registrados é considerado crime grave contra a saúde pública.” (BRASIL 1940 e BRASIL, 1998).

O registro de produtos é uma atividade de competência exclusiva do órgão federal do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, conforme definido na Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976), no Decreto-Lei 986/1969 (BRASIL, 1969) e na Lei 9782/1999 (BRASIL, 1999).

A Lei 6360/76 (BRASIL, 1976a) define registro sanitário como:

“Inscrição em livro próprio após despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos que trata esta lei, com indicação de nome, fabricação, procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem”.

Para obter a concessão de registro de um produto, a empresa deve peticionar junto à ANVISA um relatório técnico-administrativo, contendo informações sobre a empresa, o processo produtivo, o controle de qualidade, a segurança e a eficácia do produto, quando for o caso, conforme os requisitos contidos em seus regulamentos específicos. O processo é

submetido à análise técnica que poderá emitir exigências à empresa para a apresentação de documentação ausente, informação incompleta ou maior detalhamento de algum aspecto do processo. Concluída a análise, é emitido parecer de deferimento ou indeferimento e o resultado é publicado no Diário Oficial da União (DOU). No caso de indeferimento, a empresa ainda pode recorrer, no prazo de 10 dias, através do protocolo da petição de recurso administrativo contra o indeferimento, com base na Lei 9784/1999 (BRASIL, 1999b). Esta é analisada pela área técnica e submetida à aprovação da DICOL, com posterior publicação do resultado no DOU.

O registro concedido pela ANVISA tem validade de cinco anos, podendo ser renovado por períodos iguais e sucessivos. A realização de qualquer alteração, referente ao produto ou a empresa, como, alteração de rotulagem, mudança de local de fabricação, inclusão de nova apresentação, entre outras, deve ser solicitada à Agência, que efetua a análise técnica do pedido autorizando ou não a alteração.

A caducidade do registro do produto é declarada nos casos onde a renovação não tenha sido solicitada dentro do prazo legal. Os produtos dispostos na Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) e Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a) a renovação deve ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade. Para a renovação de alimentos não há esta especificação, portanto a solicitação de renovação pode ser realizada até a data do vencimento do registro.

Se não houver sido proferida decisão até a data do vencimento do registro, o mesmo é automaticamente renovado, porém de acordo com a RDC 250/2005 (BRASIL, 2005):

“A renovação não impedirá a continuação da análise da revalidação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de revalidação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo, deferindo o pedido de revalidação.”

O registro pode ser cancelado a qualquer momento, pela ANVISA, em razão de risco potencial à saúde ou por outra justificativa cabível, tendo em vista que o registro não é um direito adquirido pela empresa e sim uma concessão do órgão de vigilância sanitária. O registro tem natureza declaratória e não constitutiva, ou seja, a ANVISA tem o poder e dever de declarar se determinado medicamento poderá ser produzido e comercializado. Salientando-se, ainda, a supremacia do poder público sobre o interesse privado, com relação à proteção do direito à saúde, de forma que mesmo os produtos já registrados são submetidos a constante monitoramento e reanálise pela ANVISA.

Esta atividade interfere diretamente na regulação econômica do mercado, pois seleciona e restringe os produtos que vão entrar no mercado, podendo também retirá-los a qualquer momento. Por esse motivo, é objeto de grande pressão política e econômica, pois muitos entendem que as exigências necessárias para a aprovação dos registros e renovações são barreiras para comercialização em um mercado global em crescimento. Dessa forma, o gerenciamento desta área deve ser ético e com decisões pautadas nas legislações, de modo a garantir o interesse sanitário sobre os políticos e econômicos.

A análise do processo de registro é uma atividade complexa, que exige profissional com grande conhecimento técnico, noções jurídicas e capacidade de efetuar uma análise forma criteriosa, cuidadosa e com bom senso, com enfoque principal nos aspectos de possíveis riscos. Do resultado desta análise depende a garantia de chegar à população produtos seguros e de qualidade garantida, de forma a evitar ou minimizar os possíveis danos que os mesmos possam vir a causar. O monitoramento dos produtos, entretanto, deve ser contínuo, uma vez que muitos dos seus efeitos danosos somente serão identificados após o uso prolongado e por um número significativo de pessoas, cada qual com sua singularidade ou ainda podem ser decorrentes de problemas da qualidade, os quais estão passíveis de ocorrer a qualquer momento, se não houver um sistema da qualidade efetivo ou caso ocorra alguma falha no mesmo.

A eficiência das atividades na área de registro sanitário, onde inclui-se registro, renovação e alterações pós-registro, afeta diretamente outras ações de saúde pública, pelos seguintes fatores:

- A ausência de análise crítica do processo de registro permite uma maior quantidade de produtos disponíveis no mercado e ainda com qualidade duvidosa. Consequentemente, isso gera uma maior demanda de serviço para as demais atividades de controle sanitário;
- A ineficácia do processo de registro pode aumentar a exposição da população a produtos com problemas de qualidade e toxicidade, acarretando uma sobrecarga dos serviços de saúde e maiores gastos financeiros para a recuperação dos danos causados;
- A área de registro é responsável pela confecção e atualização de todas as informações sobre os produtos no banco de dados. A falta e a desatualização de informações causam graves problemas para as empresas e para as atividades sanitárias responsáveis pelo monitoramento pós-registro dos produtos, dificultando à agilidade no exercício de suas funções ou gerando equívocos prejudiciais para a empresa. Um exemplo comum é a apreensão de carga nos portos ou aeroportos devido às especificações do produto se encontrarem distintas das presentes no banco de dados da vigilância sanitária.

Diversos produtos são objetos de controle da vigilância sanitária. Entre eles encontram-se: medicamentos, alimentos, cosméticos, saneantes domissanitários, derivados do tabaco, produtos para saúde e outros. Alimentos, cosméticos e medicamentos de origem natural são as categorias de produtos presentes neste estudo, portanto seguir-se-á um maior detalhamento sobre o procedimento de registro nestas classes, destacando-se os principais regulamentos e alterações relevantes desde suas origens até a atualidade.

2.3.1 - Medicamentos

O registro de medicamentos é regulamentado pela Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a), o Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a) e normas complementares. O decreto referido decreto define registro de medicamento como:

“Instrumento por meio 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”.

Durante o registro sanitário de medicamentos, são avaliados os requisitos de qualidade, segurança e eficácia, que são os requisitos essenciais desta categoria, conforme descrito no Art. 18 do Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a), transcrito abaixo:

“Art. 18. O registro dos medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos dadas as suas característica sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou para fins de diagnóstico, além do atendimento do disposto no artigo 17 e seus itens, fica condicionado à satisfação dos seguintes requisitos específicos:

I - Que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.”

O registro pode ainda ser considerado como uma importante etapa do processo de utilização racional de medicamentos, uma vez que só permite a comercialização dos que atendam aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia e determina as informações que devem ser apresentadas aos pacientes e prescritores.

Os principais requisitos analisados em um processo de registro de medicamento são: documentação da empresa, relatório de produção e controle de qualidade, estudo de estabilidade, modelo de bula e rotulagem, relatório de segurança e eficácia. Os critérios específicos para análise são estabelecidos nas legislações complementares sobre registro de cada classe ou sobre assunto (bula, rotulagem, validação analítica, estudo de estabilidade etc.)

Atualmente há seis categorias para registro de medicamento, possuindo legislações específicas que contemplam as particularidades técnicas das mesmas (TABELA 1). Esses regulamentos são previstos na própria Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a), através do Art. 75 que justifica a criação de outras normas para determinar as especificações de qualidade e os critérios para aceitação das matérias-primas e produto final.

Tabela 1 - Categorias de medicamentos e principais legislações que dispõe sobre o registro

<u>Categorias de Medicamentos</u>	<u>Principal Legislação sobre registro</u>
Novo	RDC 136/2003 (BRASIL, 2003c)
Genérico	RDC 16/2007 (BRASIL, 2007b)
Similar	RDC 17/2007 (BRASIL, 2007c)
Fitoterápico	RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a)
Biológico	RDC 315/2005 (BRASIL, 2005i)
Específico	RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b)
Dinamizados	RDC 26/2007 (BRASIL, 2007e)

Há alguns medicamentos que são isentos de registro e recentemente são denominados como medicamentos de notificação simplificada. Os produtos passíveis de notificação estão descritos no Anexo I da RDC 199/2006 (BRASIL, 2006), devendo atender a todos os requisitos especificados no mesmo (forma farmacêutica, indicação, advertência, modo de uso etc.), além dos medicamentos dinamizados (homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos), que contenham um único ativo, não sejam injetáveis e estejam na potência definida na instrução normativa 5/2007 (BRASIL, 2007f).

A notificação é realizada através do sítio eletrônico da ANVISA, devendo apresentar Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para a linha do produto e estudo de estabilidade. Inicialmente, a empresa solicita à área técnica da ANVISA a habilitação para a realização de notificação para determinada linha de produção. Após a confirmação do CBPF a empresa fica habilitada para a linha de produção determinada, podendo notificar seus medicamentos, automaticamente, através do sítio eletrônico. Na notificação a empresa deve anexar os estudos de estabilidade do produto. Será feita análise dos estudos de estabilidade aleatoriamente e, uma vez verificada inconsistência dos dados, a notificação será cancelada. Assim como o registro, a notificação tem validade de cinco anos devendo ser renovada no primeiro semestre do último quinquênio de validade.

2.3.1.1 - Medicamentos de origem natural

Com o crescimento do uso de produtos obtidos de plantas medicinais, ocorreu também a preocupação com a regulamentação do setor. Diversas legislações já foram publicadas no Brasil através dos anos. Os fitoterápicos foram, até hoje, contemplados com quatro principais dispositivos regulatórios: Portaria 22/1967 (BRASIL, 1967c); Portaria 06/1995 (BRASIL, 1995a); RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) e RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a).

A Portaria 22/1967 (BRASIL, 1967c), que estabelecia normas para a licença e revalidação de licença de fitoterápicos, embora não tivesse o detalhamento técnico dos instrumentos regulatórios atuais, continha os principais aspectos essenciais exigidos até hoje. Era necessária a apresentação de relatório de controle de qualidade com identificação botânica e caracterização farmacognóstica das espécies vegetais usadas e análises físico-químicas do produto final, além de provas de eficácia e segurança que validassem o uso e as indicações terapêuticas. Caso a droga vegetal ou derivado não constasse na Farmacopéia Brasileira ou em outros códigos e Formulários admitidos pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia deveriam ser realizados ensaios pré-clínicos e clínicos. A Portaria já trazia a preocupação com as associações de plantas, de acordo com seu item oito se deveria evitar a polifitoterapia.

A Portaria 06/1995 (BRASIL, 1995a) estava bem mais próxima dos regulamentos atuais de registro e foi em grande parte transposta, com algumas adaptações, para a RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a). Foram estabelecidos prazos para a realização de estudos de toxicidade e eficácia para os produtos já comercializados, cinco e dez anos, respectivamente, de acordo com as exigências estipuladas pela resolução do Conselho Nacional de Saúde. Havia três diferentes possibilidades de registro/cadastro: registro através de comprovação de segurança e eficácia do produto por estudos de toxicologia e farmacologia pré-clínica e clínica, conforme os requisitos da resolução supracitada; como medicamento similar, apresentando testes clínicos para comprovar bioequivalência ou testes *in-vitro*, desde que comprovada sua correlação com a biodisponibilidade ou ainda como isento de registro, devendo ser cadastrado, desde que as fórmulas estivessem inscritas na Farmacopéia Brasileira ou em formulários aceitos pelo Ministério da Saúde, de acordo com o disposto no Art. 23 da Lei 6360/76 (BRASIL, 1976a) e no Art. 28 do Decreto 79094/77 (BRASIL, 1977a). Para estes casos era exigida a apresentação de relatório técnico contendo dados referentes ao controle de qualidade, à ausência de toxicidade e às indicações terapêuticas, com comprovação científica pré-clínica e clínica das informações ausentes na monografia do produto.

O registro de associações de plantas foi regulamentado de forma severa pela Portaria 06/1995 (BRASIL, 1995a). Era exigido que fossem apresentadas vantagens farmacológicas e terapêuticas, que justificasse a associação, além de demonstração de que os efeitos colaterais e reações adversas fossem de intensidade igual ou menor que os de cada componente isoladamente.

O controle de qualidade da matéria prima vegetal e produto final já exigia a reprodutibilidade e constância da qualidade dos fitoterápicos, através de análise qualitativa e quantitativa dos ativos ou marcadores químicos característicos da espécie e validação das metodologias analíticas que não constassem em farmacopéia (BRASIL, 1995).

A RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) introduziu formas alternativas de comprovação de segurança e eficácia dos produtos, levando-se em consideração o uso tradicional e a gama de estudos científicos já realizados para determinada planta. Os fitoterápicos foram então, subdivididos em quatro classes: isento de registro, similar, novo e tradicional.

A referida resolução foi inovadora no sentido de sistematizar o aproveitamento da literatura existente sobre plantas medicinais e seus derivados, introduzindo um conjunto de regras para sua qualificação e quantificação. Foi também inserido o “Registro Simplificado”, modalidade onde é dispensada a comprovação de eficácia e segurança do produto, desde que o mesmo adote os parâmetros previamente estabelecidos. No Anexo I da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a), havia 13 plantas com a descrição de uso, indicação terapêutica, via de administração e parte da planta utilizada.

A RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) manteve as mesmas exigências quanto ao controle de qualidade dos produtos, impondo, ainda, critérios mais detalhados para a comprovação do prazo de validade.

A RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), legislação atual que regulamenta o registro de fitoterápicos foi uma revisão da RDC 17/000 (BRASIL, 2000a). A estrutura do regulamento foi modificada, reservando-se à RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a) todo o enunciado das exigências técnicas e legais para a concessão do registro e renovação com maiores detalhes e os anexos da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) foram acrescidos e transformados em quatro Resoluções Específicas: RE 88/2004 (BRASIL, 2004b), lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia; RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), lista de registro simplificado; RE 90/2004 (BRASIL, 2004d), guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica e RE 91/2004 (BRASIL, 2004e), guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro. Com a publicação da RE 89/2004 a lista de produtos de Registro Simplificado foi ampliada de 13 para 34 plantas.

A diferença mais significativa desta resolução para as anteriores foi a proibição do registro como fitoterápico de planta medicinal. Atualmente, só é objeto de registro medicamentos cujo princípio ativo é um derivado de droga vegetal (extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco e outros), conforme descrito na Abrangência da Resolução transcrita abaixo.

“Este regulamento abrange medicamentos cujos princípios ativos são exclusivamente derivados de drogas vegetais. Não é objeto de registro ou cadastro planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.”

Também não é considerado medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (BRASIL, 2004), o que já era preconizado nas legislações anteriores.

As diferentes classes de fitoterápicos existentes nas resoluções precedentes foram extintas, sendo atualmente, todos os produtos denominados somente como fitoterápicos.

A RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a) é exigente quanto à qualidade do produto acabado e da empresa fabricante e igualam-se, em suas exigências para registro dos demais medicamentos. As avaliações abrangem a matéria-prima vegetal, os derivados de droga vegetal e o produto final, o medicamento fitoterápico.

A Resolução Normativa 10/1978 (BRASIL, 1978) estabelecia normas completares à Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) e ao Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a) para duas outras classes de medicamentos de origem natural: opoterápicos e biológicos. Defini-se como opoterápicos medicamentos obtidos a partir de glândulas, outros órgãos, tecidos e secreções animais (BRASIL, 1978). Para estes produtos o regulamento determinava que seus impressos indicassem a concentração real em peso ou volume, conforme o caso, da glândula ou órgão, fração ou secreção. Além disso, a empresa deveria apresentar no dossiê de registro a forma de preparação de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou na sua falta, a de compêndios oficiais admitidos ou outros. O regulamento define como produto biológico os medicamentos destinados à prevenção e tratamento das doenças infecciosas, em forma de vacinas, antígenos, toxóides, soros imunes e outros, havendo uma série de exigências específicas a serem seguidas para a concessão de registro desta classe.

Em 1994 foi publicada a Instrução Normativa 01/1994 (BRASIL, 1994b), que estabelecia os documentos necessários para processos junto à Secretaria de Vigilância Sanitária e os procedimentos administrativos. Dentre as diversas petições descritas nesta norma, constavam as de registro e pós-registro (renovação, alterações, inclusões) de medicamentos. Dos vários requisitos necessários para a petição de registro de medicamentos,

destaca-se: descrição detalhada do processo de fabricação; relatório descritivo de controle de qualidade, realizado com os componentes ativos de fórmula do produto, bem como os testes de estabilidade e físico-químicos da matéria-prima e do produto acabado; alvará sanitário; Certificado de Responsabilidade Técnica; modelos de rótulos, bulas e embalagens; manual de boas práticas de fabricação utilizado pela empresa e relatório de experimentação terapêutica, de acordo com o Conselho Nacional de Saúde, enfatizando a biodisponibilidade e toxicidade. A resolução apresentava somente a classificação de medicamento novo e similar, sem fazer menção às classes já mencionadas (fitoterápico, opoterápico, biológico). Para os similares eram feitas as mesmas exigências, exceto à apresentação de relatório de experimentação terapêutica. Eram ainda estabelecidos outros procedimentos administrativos, como prazo para cumprimento de exigência. Este regulamento foi amplamente utilizado para a análise de todos os processos de medicamento até a produção das normatizações específicas por categoria de medicamento, após a criação da ANVISA.

Em 2002 e 2003 foram criadas resoluções para o registro de medicamentos biológicos e opoterápicos, respectivamente, regulamentando-os.

A RDC 80/2002 (BRASIL, 2002a) regulamentava o registro, renovação, alterações e inclusões pós-registro dos produtos biológicos. São considerados como medicamentos biológicos: vacinas, soros hiperimunes, biomedicamentos: medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos; anticorpos monoclonais e alergênicos. Esta resolução é bastante rigorosa exigindo, entre outros documentos CBPF, estudos de estabilidade de registro, documentação de produção e controle de qualidade de três lotes consecutivos e a inovação desta legislação é a obrigatoriedade de envio de amostras de três lotes para serem submetidas à análise no INCQS. É necessária ainda apresentação de relatório de experimentação terapêutica e excepcionalmente, o solicitante do registro pode requerer que os estudos clínicos (fases II e III) sejam substituídos por documentos comprobatórios de sua segurança e eficácia clínica do produto, sempre que um parecer técnico emitido por especialistas da ANVISA aceite a documentação técnica apresentada. A comprovação de segurança e eficácia é analisada pela Câmara Técnica de Medicamento.

Em 2003 é criada a RDC 323/2003 (BRASIL, 2003k), que estabelece os critérios de registro, renovação e alterações pós-registro de medicamentos probióticos. Estes são definidos como: “Medicamentos que contém microrganismos vivos ou inativados para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismo de ação.” São estabelecidos diversos

critérios para registro deste produto, destacando-se relatório de produção e controle de qualidade de três lotes, CBPF e relatório de experimentação terapêutica com estudos pré-clínicos e clínicos. Para medicamentos com microorganismos inativados, a comprovação de segurança e eficácia pode ser por meio de dados de literatura publicados em revistas científicas.

A RDC 80/2002 (BRASIL, 2003) foi revogada pela RDC 315/2005 (BRASIL, 2003). As principais alterações desta resolução em relação a anterior foram a inclusão de mais duas classes como medicamentos biológicos: probióticos e medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos. Foram ainda incluídos novos assuntos de petição pós-registro. Quanto aos procedimentos de registro não houve mudança significativa.

Os opoterápicos foram regulamentados pela RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b), que dispõe sobre os procedimentos administrativos para registro de medicamento específico e cadastro de isento, revogando a RDC 23/1999 (BRASIL, 2003). Esta resolução cria a categoria de medicamentos específicos, que inclui vitaminas, minerais e aminoácidos, soluções para reidratação para uso oral ou parenteral e opoterápicos. Para os produtos opoterápicos é necessária comprovação de segurança e eficácia, através da realização de ensaio clínicos ou dados de literatura de estudos clínicos publicados em revistas indexadas. São exigidos ainda requisitos de qualidade da empresa e do produto, como relatório detalhado de produção e controle de qualidade com metodologia analítica de doseamento dos ativos farmacopeica ou validada, CBPF, alvará sanitário e além de outros documentos.

Os produtos de origem protéica e mineral são definidos como medicamentos quando a posologia encontra-se acima da IDR (ingestão diária recomendada) e quando abaixo desta são considerados alimentos. Em 1998 foi publicada a Portaria 33/1998 (BRASIL, 1998d), que estabelecia a IDR de diversos minerais, vitaminas e proteínas. A RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b) incluiu estes produtos na classe de medicamentos específicos. No caso de associações, para ser considerado como medicamento, pelo menos um dos componentes deve estar acima do limite da IDR. A maior dificuldade apresentada pelas empresas para o cumprimento deste regulamento é o doseamento de todos os componentes de uma associação, em especial, os minerais. A RDC 33/1998 (BRASIL, 1998d) foi revogada pela RDC 269/2005 (BRASIL, 1998), que alterou alguns limites de IDR.

2.3.2 - Cosméticos

Os regulamentos básicos que regem o registro de cosmético são a Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) e o Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a), complementados por normas específicas. O Art. 28 da Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) define que:

“Somente serão registrados como cosméticos produtos para higiene pessoal, perfumes e outros de natureza e finalidade semelhantes, os produtos que se destinem a uso externo ou no ambiente, consoante suas finalidades estética, protetora, higiênica ou odorífera, sem causar irritações à pele nem danos à saúde.”

A RDC 211/2005 (BRASIL, 2005b) apresenta a seguinte definição:

“Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, 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.”

A Portaria 71/1996 (BRASIL, 1996b) estabelecia os procedimentos e documentações necessárias para a solicitação de petições de autorização de funcionamento e registro, renovação e alterações pós-registro. Com relação ao registro, era exigido, entre outros documentos, dados da empresa como AFE e alvará sanitário e informações sobre o produto como, modo de uso, finalidade, restrição de uso, dados analíticos do produto acabado e modelo de rotulagem. A legislação trata ainda de petições de registro de produtos importados e apresenta diversos anexos com listas restritivas e positivas de ingredientes. Um aspecto interessante deste regulamento é a classificação dos cosméticos quanto ao grau de risco que oferecem, sendo divididos em produtos de grau de risco I (risco mínimo) e II (risco potencial). A justificativa apresentada para tal classificação foi a diferenciação da análise técnica do pedido de registro, no entanto a norma não especificava quais seriam as diferenças na análise.

Somente em 1999, com a publicação da RDC 335/1999 (BRASIL, 1999j) foram estabelecidas normas e procedimentos diferenciados para a notificação de produtos de grau de risco I, definidos em seu Anexo II. Estes passaram a ser notificados, sendo registrados somente os de grau de risco II. As empresas fabricantes de produtos definidos como grau de risco I, deveriam solicitar notificação junto à ANVISA, apresentando documentação contendo: nome comercial do produto, fórmula quali-quantitativa, finalidade, modo de conservação, data do lançamento no mercado, certificado de venda livre no país de origem emitido pela autoridade competente, no caso de produto importado e cópia dos dizeres de rotulagem (rótulo, cartucho e/ou prospecto interno). Qualquer alteração no produto também

deveria ser notificada. Após a análise, as notificações eram aceitas ou não aceitas, sendo publicadas em DOU.

Em 2000 é publicada a Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c), que atualiza as normas e procedimentos da Portaria 71/1996 (BRASIL, 1996b). São alterados quase todos os anexos da referida portaria, como as listas restritivas, proibitivas e positivas de ingredientes. A lista de grau de risco é aumentada, incluindo-se mais produtos, são estabelecidas normas de rotulagem, registro, renovação e alterações pós-registro. Os requisitos de registro continuaram praticamente os mesmos, só foram mais especificados os testes de controle de qualidade, exigindo análises físico-químicas, testes de estabilidade e análise microbiológica. Atualmente, somente seu anexo III (lista de corantes permitidos) encontra-se em vigor.

Em julho de 2005, foi publicada a RDC 211/2005 (BRASIL, 2005b), a qual revogou quase todos os anexos da Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c). Foram incluídos mais assuntos de petição pós-registro, foi ampliada a lista de classificação de produtos grau I e grau II. São definidos regras para rotulagem, renovação e registro de produtos. Quanto ao registro há pouca alteração na documentação solicitada, exceto solicitação de relatório de segurança e eficácia, quando cabível, o que não era exigido explicitamente na resolução anterior.

A RDC 343/2005 (BRASIL, 2005j), publicada em dezembro do referido ano, revogou a 335/1999 (BRASIL, 1999j) e trouxe grande mudança para o controle sanitário de cosméticos de grau I. Desde sua vigência, os cosméticos de grau I são notificados, através do sítio eletrônico da ANVISA. No formulário eletrônico, são exigidas, os mesmo requisitos exigidos para o registro, exceto relatório de segurança e eficácia. A grande diferença é que não há mais análise técnica. A publicação da notificação é automática e imediata, sendo publicada no próprio sítio da ANVISA. Como forma de monitoramento, um pequeno número de notificações é analisado, aleatoriamente, podendo ser solicitados dados comprobatórios que atestem a qualidade, segurança e eficácia de seus produtos e a idoneidade dos respectivos dizeres de rotulagem, bem como os requisitos técnicos estabelecidos na legislação vigente. Uma vez verificada inconsistência dos dados, a notificação é cancelada.

2.3.3 - Alimentos

Os primeiros produtos que tiveram regulamentação de registro foram os alimentos, através do Decreto-Lei 986/1969 (BRASIL, 1969). A norma define alimento como: “toda substância ou mistura de substâncias, no estado sólido, líquido, pastoso ou qualquer outra forma adequada, destinadas a fornecer ao organismo humano os elementos normais à sua formação, manutenção e desenvolvimento”. Este regulamento institui normas básicas sobre

controle sanitário de alimentos e é o principal regulamento sanitário desta área, completado por outras normas. Com relação ao registro, este regulamento o estabelece como obrigatório para todos os alimentos antes de serem comercializados, tendo validade de 10 anos, devendo ser renovado, sob pena de cancelamento. De acordo com a norma, as empresas devem apresentar para a obtenção de registro junto à autoridade sanitária do Ministério da Saúde comprovação de que seus produtos estejam de acordo com o padrão de identidade e qualidade, adotado pelo Ministério. O decreto-lei estabelece também obrigações e restrições quanto à rotulagem dos produtos e isenta de registro os alimentos importados em sua embalagem original. Alguns artigos foram revogados, como os que tratam de taxa, da isenção de registro para produtos importados e a validade de 10 anos. A promulgação da Lei 9782/1999 (BRASIL, 1999a) estabeleceu a validade de registro dos alimentos para cinco anos, igualando-os aos demais produtos de competência da vigilância sanitária.

A Portaria 59/1995 (BRASIL, 1995b) aprovou a norma técnica para a classe de alimentos denominada de complemento nutricional, definidos como produtos com finalidade de complementar a dieta de vitaminas e/ou minerais. Para o registro destes alimentos era necessário, apresentação de documentação técnico-científica, justificando a finalidade do produto e seu valor nutricional, proposta de Padrão de Identidade e Qualidade, no caso de produtos que não possuam padrões, comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, conforme a Portaria 1428/1993 (BRASIL, 1993), além de laudo de análise prévia expedido por laboratório credenciado. Este regulamento é revogado pela Portaria 32/1998 (BRASIL, 1998c). Esta altera a denominação de complementos nutricionais para suplementos vitamínicos e/ou minerais, sendo definidos como alimentos que suplementam com nutrientes a dieta diária de uma pessoa saudável, em casos onde sua ingestão a partir da alimentação, seja insuficiente ou quando a dieta requerer suplementação, devendo conter de 25% até 100% da IDR de vitaminas e/ou minerais, na porção diária indicada pelo fabricante. Além da nomenclatura, há muito poucas alterações de uma resolução para a outra. Com relação aos requisitos para o registro, esta norma é mais branda que a anterior, exigindo além dos requisitos necessários para todos os alimentos, somente proposta de Padrão de Identidade e Qualidade, no caso de produtos que não possuam padrões.

No ano de 1998 foram publicadas duas portarias importantes sobre classificação e registro de alimentos, a Portaria 741/1998 (BRASIL, 1998h) e a 29/1998 (BRASIL, 1998b).

A Portaria 741/1998 (BRASIL, 1998h) autorizava, temporariamente, a comercialização de diversos produtos de origem natural, presentes em seu anexo, sem a necessidade de registro, sob a alegação de que se tratavam de produtos naturais, não

necessitando de padrão de qualidade e identidade, conforme descrito no Item I da mesma, transcrito em seguida. Outro fato curioso deste regulamento era a solicitação de comercialização do produto à vigilância sanitária estadual e não ao órgão federal.

“Item I- Na ausência de estudos conclusivos atribuídos pela SVS/MS a especialistas e representantes do setor produtivo, os alimentos constantes da relação anexa, uma vez que não necessitam de um padrão de identidade e qualidade específico por serem considerados como "naturais", podem ser comercializados em todo o território nacional pelas empresas responsáveis, produtoras e importadoras, mediante prévia protocolização nas Vigilâncias Sanitárias Estaduais de documentos exigidos conforme a natureza, composição e finalidades dos seus produtos, inclusive acompanhados da justificativa técnico-científica pertinente à sua segurança e inocuidade à saúde humana.”

Esta portaria foi prorrogada diversas vezes e esteve válida até agosto de 2000. Alguns produtos, no entanto, foram excluídos do seu anexo através de resoluções publicadas neste mesmo ano.

A Portaria 29/1998 (BRASIL, 1998b) dispõe sobre a classe de medicamentos para fins especiais, os quais são definidos como os especialmente formulados ou processados, nos quais se introduzem modificações no conteúdo de nutrientes, adequados à utilização em dietas, atendendo às necessidades de pessoas em condições metabólicas e fisiológicas específicas. Dentro desta categoria são incluídas diferentes classes de alimentos:

- Alimentos para dietas com restrição de nutrientes;
- Alimentos para ingestão controlada de nutrientes (exemplo: controle de peso, praticantes de atividade física, ingestão controlada de açúcares etc.);
- Alimentos para grupos populacionais específicos (exemplo: gestantes e nutrízes, crianças, idosos etc.).

Sobre os procedimentos de registro, a referida resolução estabelece que devam ser apresentados, além dos requisitos necessários para todos os alimentos, comprovação de eficácia para a finalidade a que se propõem e metodologia analítica para dosagem dos componentes ligados ao atributo.

No ano seguinte foram criados mais três importantes regulamentos sobre procedimentos de registro de alimentos: a Portaria 120/1999 (BRASIL, 1999c), a Resolução 16/1999 (BRASIL, 1999f) e 19/1999 (BRASIL, 1999i).

A Portaria 120/1999 (BRASIL, 1999c), estabelecia o regulamento técnico de registro de alimentos, complementando o Decreto-Lei. Para a solicitação do registro a empresa deveria protocolar o processo nos órgãos de vigilância estadual ou distrital e o mesmo deveria

conter o padrão de qualidade e identidade do alimento, cópia do Alvará Sanitário ou Licença de Funcionamento (para empresas não cadastradas ou que tiveram alteração no endereço), modelo de rotulagem; fluxograma de produção e pontos críticos de controle, entre outros. É estabelecido, ainda, que os alimentos importados devem seguir as mesmas regras de registro que os nacionais. O regulamento também dispunha sobre as competências dos órgãos de vigilância sanitária estaduais, distrital e municipal e federal. Foi definido como competência dos órgãos estaduais/distrital ou municipal (dependendo do nível de descentralização dos estados e municípios): receber todos os documentos da empresa; inspecionar o estabelecimento verificando os pontos críticos de controle e o cumprimento das Boas Práticas apresentadas pela empresa, verificar os documentos de registro dos produtos em fabricação e expedir Alvará Sanitário, quando a empresa atender a todos os requisitos; analisar o pedido de registro do produto observando os instrumentos legais pertinentes e emitir parecer conclusivo. Foi definido com competência da ANVISA: deferir ou indeferir, com as devidas justificativas, as solicitações de registro previamente analisadas e cancelar o registro do produto a pedido, por irregularidade ou por erro de publicação. Este regulamento foi revogado pela Resolução 23/2000 (BRASIL, 2000b).

A Resolução 16/1999 (BRASIL, 1999f) cria a classe de novos alimentos e/ou novos ingredientes, sendo definidos como alimentos ou substâncias sem histórico de consumo no país, ou alimentos com substâncias já consumidas adicionadas ou utilizadas em níveis muito superiores aos atualmente observados na dieta regular. A legislação estabelece que para o registro destes produtos devam ser apresentadas, além da documentação prevista para os demais alimentos, relatório técnico-científico de demonstração de segurança do produto, o qual é avaliado pela área técnica em conjunto com a Comissão de Assessoramento Técnico-científica em Alimentos Funcionais e novos Alimentos, constituída por professores universitários, conforme a Portaria 15/1999 (BRASIL, 1999e).

A resolução 19/1999 (BRASIL, 1999i) define novas duas classes de alimentos: com alegação de propriedade funcional e de saúde. Entende-se por alegação de propriedade funcional “aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano.” Enquanto alegação de saúde é “aquela que afirma, sugere ou implica a existência da relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde.”. Para o registro de alimento contendo estas alegações, a empresa deve apresentar além dos requisitos técnicos gerais, relatório científico para comprovação da alegação, a qual é avaliada

pela Comissão de Assessoramento Técnico-científica em Alimentos Funcionais e novos Alimentos.

Novos alimentos também podem solicitar alegação de propriedades funcionais ou de saúde, sendo necessário para isto a comprovação da alegação. Sendo assim, um novo alimento, queira apresentar alegação deve apresentar, no momento do registro, além dos requisitos gerais para qualquer alimento, comprovação de segurança e eficácia para a alegação.

A Resolução 23/2000 (BRASIL, 2000b) é o instrumento regulatório atual que estabelece os procedimentos para registro e dispensa de registro de alimentos. Para os produtos dispensados de registro é necessário somente que a empresa informe ao órgão de vigilância sanitária do estado ou distrito federal, devendo este efetuar inspeção na indústria. Se o resultado da inspeção for insatisfatório, a autoridade sanitária pode, se julgar necessário, recolher todos produtos do mercado. Os produtos dispensados de registro estavam previstos no Anexo I da referida resolução, o qual foi revogado pela RDC 278/2005 (BRASIL, 2000). O regulamento dispõe ainda que alimentos “in natura”, alimentos produzidos e vendidos diretamente ao consumidor pelo produtor (pastelaria, padaria, doceria, etc.) e aditivos reconhecidos são dispensados de registro e de informação de comercialização.

Para o registro de alimentos a empresa deve apresentar toda documentação junto ao órgão de vigilância sanitária do estado ou distrito federal, onde a empresa esteja localizada, sendo posteriormente encaminhado à ANVISA. O processo deve conter, entre outros documentos, cópia do alvará sanitário, modelo de embalagens e laudo de análise do produto. A resolução estabelece ainda a documentação das possíveis petições pós-registro e renovação.

Para estudo nesta dissertação, foram selecionadas as seguintes classes: alimento novo, com alegação de propriedade em saúde ou funcional e suplemento vitamínico ou mineral. Esta escolha se deu visto que tais alimentos são comumente comercializados sob formas farmacêuticas em farmácias e drogarias, sendo frequentemente confundidos com medicamentos.

A RDC 173/2003 (BRASIL, 2003h) estabelece quais classes de alimentos têm permissão para serem vendidas nestes estabelecimentos, que são: alimentos para fins especiais, com alegação de propriedade funcional e com alegação de propriedades de saúde, desde que possuam apresentação em formas farmacêuticas. Os alimentos para fins especiais apresentam características específicas, bem determinadas e, de maneira geral, não apresentam medicamentos análogos à sua formulação. Por este motivo esta classe não foi analisada neste trabalho. Por outro lado, novos alimentos e suplementos vitamínicos provenientes de fontes

naturais apesar de não constarem se na referida resolução são vendidos comumente em farmácias e drogarias, sob formas farmacêuticas. Muitos dos novos alimentos podem também possuir alegação de propriedade funcional e de saúde, podendo ser comercializados legalmente em farmácias e drogarias.

3 - Evolução da Terapêutica

A busca pela saúde acompanha a história das civilizações, sendo impossível estabelecer a primazia na criação da terapêutica, que trata da escolha e aplicação dos meios de curar doenças e tem como um dos principais instrumentos o medicamento.

Entre as diversas características únicas dos homens, encontra-se a propensão em tratar os males físicos e mentais com medicamentos, que são os principais instrumentos para esta finalidade, tendo como objetivo tratá-las, amenizá-las ou preveni-las, propiciando uma melhor qualidade de vida e aumento da longevidade. Observa-se que no decorrer dos milênios, esta prática ancestral continua sendo fundamental no combate às doenças, porém, com o avanço da ciência, mudanças drásticas aconteceram a respeito da compreensão sobre doença, saúde e a ação dos medicamentos no organismo.

A busca de medicamentos para o alívio de doenças é tão antiga quanto a busca por outras ferramentas como os nódulos de pedra-de-fogo, utilizados para a fabricação de facas e machados (GREGORY, 2000). Diversos achados arqueológicos demonstram o uso de medicamentos para a cura de enfermidades desde a era pré-histórica. Escavações de algumas colonizações mais antigas da humanidade, como Shanidar (cerca de 30.000 a.C.) demonstram que os povos pré-históricos colhiam plantas com fim medicinais e por meio de tentativa e erro surgiu o conhecimento popular sobre as propriedades curativas de certas substâncias naturais (GREGORY, 2000). No século XVI a.C. o homem já preparava drogas para a cura de doenças e delimitava seu prazo de validade (COSTA, 2004).

Os povos primitivos explicavam as doenças em termos sobrenaturais, assim como faziam com outras alterações e desastres ao seu redor. As ações curativas das “poções mágicas”, elaboradas com produtos vegetais ou animais pelos curandeiros tribais ou xamãs, eram consideradas sobrenaturais (GREGORY, 2000).

Na Antigüidade, há evidências do uso de preparações medicamentosas, através da descoberta, por arqueólogos, de vários tratados médicos de diversos povos. Foram encontrados escritos sumerianos, datados de cerca de 5000 anos a.C., relacionando fórmulas e processos terapêuticos, como por exemplo, o uso da papoula como analgésico. Há ainda o

Torá judaico, de aproximadamente 3700 anos a.C.; o *Pen Tsao*, também conhecido como Grande Herbário da medicina chinesa (em torno de 2800 a.C.), contendo 365 medicamentos; o famoso *Código de Hamurabi*, da Babilônia, escrito em cerca de 1900 a.C.; o *Papiro de Ebers*, datado de aproximadamente 1550 a.C., o qual é considerado o mais extenso dos documentos médicos do Egito Antigo, onde constam mais de 700 medicamentos, entre eles a colchicina, o óleo de cróton, a cila, entre outros; o *RgyadBahi*, da medicina tibetana, escrito em torno de 800 a.C., além de vários outros escritos médicos encontrados (OLIVEIRA, 2006). No Antigo Testamento também há citações sobre o uso de diferentes preparações para a cura de males, em especial as plantas medicinais.

Com o surgimento das civilizações organizadas na Idade Antiga, ocorreram alterações no conceito de doença e cura. Em grande parte delas houve uma separação gradual da cura empírica, baseada na experiência da cura espiritual, daquela cientificamente embasada. Os textos médicos do Egito Antigo do segundo milênio antes de Cristo, assim como os da Babilônia mostram uma conexão entre a cura sobrenatural e empírica. A maioria das receitas sugeridas iniciava-se com uma oração ou um encantamento, seguido por remédios a base de drogas vegetais em formulações bem elaboradas, principalmente na forma de enema ou laxativos (GREGORY, 2000). Por milhares de anos se consideravam as epidemias julgamentos divinos sobre a perversidade do ser humano e apaziguando a ira dos deuses seriam evitadas as punições. No Egito, Sekhmet, deusa da pestilência, provocava epidemias se irritada e as extinguiu quando acalmada (ROSEN, 1994) Para os babilônios os cuidados médicos eram divididos em duas classes de praticantes: os *asipus* (curandeiros mágicos) e os *asus* (curandeiros empíricos), porém a população procurava os cuidados de ambos os curandeiros. Os *asipus* trabalhavam com feitiços, enquanto os *asus* utilizavam grande coleção de drogas de origem vegetal e animal e manipulavam-nas em diferentes formulações. Muitas formas farmacêuticas atualmente utilizadas, como supositório, pílulas, soluções, enemas e unguentos, já eram empregadas por este povo (GREGORY, 2000).

Na Grécia surge Hipócrates (c. 460 a 377 a.C.), considerado como o “pai da medicina”. Ele teve importante papel na terapêutica, substituindo os rituais mágicos por observação clínica e racional da doença, estabelecendo ligação entre os quatro elementos da natureza e o ser humano. Após avaliação clínica, observado diversos fatores como idade, sexo, estações do ano, era sugerido ao paciente mudança nos hábitos alimentares e estilo de vida, de modo a aumentar a harmonia dos elementos constituintes do corpo humano. O uso de medicamentos a base de plantas, animais, fluidos humanos etc., só era indicado caso a mudança de hábitos falhasse. Seus ensinamentos pautados na observação clínica e na capacidade de

predizer a evolução de uma doença mediante a observação de um número suficiente de casos contribuíram bastante para a eliminação da superstição na medicina antiga (BUENO, 2005; GREGORY, 2000; ROSEN, 1994). Séculos adiante, ainda na Grécia, o médico Dioscórides (cerca de 65 d. C.) escreveu a *Matéria Médica*, um extenso apanhado sobre o conhecimento sobre medicamentos da época, que se tornou a enciclopédia padrão de medicamentos durante séculos seguintes (GREGORY, 2000).

Nos registros mais antigos da Roma Antiga, encontra-se a palavra *pharmakon*, que significava encanto mágico, remédio ou veneno (GREGORY, 2000). Já aparecendo o conceito ambíguo e atual de fármaco e medicamento, onde a diferença entre remédio e veneno está apenas na dose utilizada.

Cláudio Galeno (131-201), médico do imperador romano Marco Aurélio, teve uma contribuição de suma importância no desenvolvimento da terapêutica. Deixando de lado o uso conservador dos medicamentos dos seguidores de Hipócrates, Galeno estabeleceu a necessidade de determinação de base fisiopatológica para a efetivação da intervenção terapêutica, partindo de conceitos admitidos à época de que as doenças eram manifestações secundárias aos desequilíbrios dos humores orgânicos, criando um sistema elaborado que tentava equilibrar os humores do indivíduo utilizando drogas de natureza contrária, tipo o Ying-Yang dos chineses. Este sistema humoral dominou a medicina nos 1500 anos seguintes. O médico também descreveu centenas de drogas, entre elas a cânfora e a noz vômica, em sua Farmácia Galênica e ainda alertou sobre a potencial existência de efeito venenoso em qualquer medicamento (GREGORY, 2000; OLIVEIRA, 2006).

Na Idade Média, devido às invasões bárbaras na metade ocidental do antigo Império Romano, estabeleceu-se grande declínio social, inclusive com relação às práticas de saúde coletiva. Na Roma Ocidental enfrentava-se a doença com paganismo, através de ritos e magias, e cristianismo, o qual via a doença como punição pelos pecados ou resultado de trabalho de feitiçaria ou da possessão pelo demônio. Dessa forma, as Igrejas e Monastérios ficaram responsáveis pelas atividades de saúde e o conhecimento sobre higiene e saúde foi preservado nestes locais. Na Roma Oriental, entretanto, conservou-se os costumes romanos e parte desta cultura foi, ainda, disseminada para outros povos em especial os árabes, que apresentaram importantes contribuições para o campo da saúde. As nações islâmicas traduziram os escritos gregos para o árabe, aderindo às idéias de Galeno e Dioscórides. Com o passar dos anos, os estudiosos islâmicos, introduziram novas idéias, acrescentando o uso de outros medicamentos e o desenvolvimento de formulações farmacêuticas mais sofisticadas.

Séculos mais tarde, a cultura árabe levou de volta à Europa o conhecimento médico e científico (GREGORY, 2000; ROSEN, 1994).

No século XVI, o médico suíço auto-intitulado de Paracelso (1493-1541) introduziu metais na terapêutica, tais como ferro, antimônio, enxofre, chumbo, cobre, entre outros, além de defender o uso de substâncias preparadas quimicamente a partir de plantas e minerais. No entanto, apesar de pregar o raciocínio científico, seus conceitos eram repletos de misticismo. Mesmo com as contradições, Paracelso e seus seguidores atuaram na vanguarda da síntese química de fármacos, que durante os dois séculos seguintes teve poucos avanços significativos (GREGORY, 2000; OLIVEIRA, 2006). Neste período ocorreram importantes produções de literatura médica, com a relação a descobertas anatômicas e fisiológicas do corpo humano, e farmacêuticas, com estudos sobre plantas medicinais e o livro de formulações farmacêuticas *Dispensatorium*, escrito por Valerius Cordus e publicado em 1546 na Alemanha, o qual é considerado como a primeira farmacopéia.

Somente no final do século XVIII as preocupações de Galeno sobre os efeitos venenosos dos medicamentos começaram a ser efetivamente confirmadas e Withering, médico e botânico inglês, fez a descrição da intoxicação por um fármaco – a intoxicação digitálica (COSTA, 2004).

O século XIX foi marcado pela ocorrência de mudanças expressivas no campo da medicina e farmácia. A medicina passou a ter como base o experimento e a terapêutica utilizando-se como principais ferramentas, medicamentos cada vez mais elaborados e estudados. Durante milênios, devido às atitudes corporativas dos curadores na preservação de segredos quase místicos, os formulários terapêuticos foram restritos, o que dificultou seu acesso e possíveis críticas. Neste período, iniciava-se, então, a crítica científica sobre a segurança e eficácia dos medicamentos utilizados, tornando-se cada vez menos sustentável o sistema humoral de Galeno (GREGORY, 2000; OLIVEIRA, 2006).

No início do século XIX, verificou-se avanço nos processos de síntese química e os primeiros resultados positivos nas pesquisas de isolamento de fármacos a partir de plantas medicinais. Estas estavam sendo intensamente estudadas por pesquisadores há muitos anos, a fim de descobrir e isolar seus princípios ativos. Pois, tendo em vista que os preparados medicinais a base de drogas vegetais variavam bastante sua potência, em virtude da grande diversidade de compostos ativos, a pesquisa, separação, caracterização e identificação dos princípios ativos era um grande desafio para a época. A morfina foi a primeira substância ativa isolada, tendo sido extraída da papoula (*Papaverum somniferum*) (GREGORY, 2000; OLIVEIRA, 2006). A partir deste feito, diversos cientistas europeus foram estimulados a

prosseguir com o isolamento de fármacos a partir de plantas medicinais, surgindo, por exemplo, as seguintes substâncias: emetina, estricinina, brucina, veratrina, colchicina, quinina, cafeína, nicotina, atropina e codeína (OLIVEIRA, 2006).

A bioquímica também apresentou grande avanço. Em 1828, foi reproduzido, em laboratório, o primeiro composto orgânico, a uréia, a partir de cloreto de amônio e cianato de prata. Posteriormente, a partir da síntese da anilina e da malveína, pode-se corar micobactérias e provar a existência de microorganismos, até então, discutida (OLIVEIRA, 2006).

O fim do século XIX foi marcado por grande revolução científica no campo farmacêutico, através do desenvolvimento de fármacos sintéticos, como o ácido acetilsalicílico, a antipirina, a fenacetina, o barbitol, entre outros, e da ampliação da capacidade de produção em larga escala (OLIVEIRA, 2006). Neste momento são criadas as primeiras indústrias farmacêuticas na Europa, que se expandiram e enriqueceram rapidamente. Muitas delas dominam, até hoje, o mercado farmacêutico mundial. Neste período também surgiram os primeiros inquéritos formais quanto à segurança dos medicamentos como resposta às reações adversas observadas em pacientes (COSTA, 2004).

No início do século XX, a indústria farmacêutica, vislumbrando os lucros financeiros, investiu fortemente em pesquisa, em busca de novos compostos eficazes. A síntese química continuou a desenvolver novos fármacos, porém, iniciou-se, concomitantemente avanços biológicos, resultando na Era dos Antibióticos (OLIVEIRA, 2006; BARROS, 1995).

Após a Segunda Guerra Mundial, o período entre as décadas de 1940 e 1960 ficou conhecido como a Idade de Ouro da Indústria Farmacêutica (BARROS, 1995). Os efeitos benéficos dos medicamentos foram profundamente percebidos neste período pela introdução de antibióticos como penicilina e estreptomicina que permitiram salvar muitas vidas em condições anteriormente impossíveis (LAPORTE et al, 1993).

Observou-se um consumo cada vez maior de medicamentos, induzido maciçamente por meio de propagandas dos produtos para a classe médica e para os consumidores, dando início ao processo de “medicalização”, observado na sociedade moderna, onde os medicamentos passaram a ser utilizados mais da crença desmedida e acrítica nos seus poderes do que por sua ação e necessidade real (BARROS, 1995).

Em meados do século XX, a ocorrência de graves episódios de reações adversas a medicamentos, como a morte de dezenas de pessoas, que utilizaram o Elixir de Sulfanilamida nos EUA em 1937, devido à presença da substância tóxica dietilenoglicol em sua formulação e o nascimento de, aproximadamente 8000 crianças em todo o mundo com focomiela no final da década de 50, pelo uso da Talidomida durante a gravidez, demonstraram a necessidade de

realização de maiores estudos para avaliar a segurança e a eficácia dos medicamentos liberados para o consumo humano. A partir de então a maioria dos órgãos regulatórios passaram a exigir estudos clínicos de eficácia e segurança para o registro de medicamentos e a atuação da autoridade regulatória frente ao registro passou a ser mais técnico-científica e racional e menos cartorial. Este maior rigor para a liberação da comercialização de medicamentos associado à letargia na descoberta de novos fármacos, quando comparada a “Idade de Ouro”, diminuiu sensivelmente o número de novos medicamentos no mercado (GAVA, 2005; OLIVEIRA, 2006).

Nas últimas décadas têm-se verificado o crescimento da produção de fármacos através de processos biotecnológicos, que é um campo com potencial perspectivas de expansão.

Os avanços tecnológicos permitiram a fabricação de uma variedade de medicamentos que hoje estão presentes no mercado, obtidos de fontes naturais, sintetizados nos laboratórios e obtidos por processos de biotecnologia, sendo comercializados em diferentes formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas, xaropes, injetáveis, *sprays*, adesivos transdérmicos, cremes etc.

Os medicamentos de origem natural também apresentaram grandes avanços, no decorrer dos anos, com relação à tecnologia produtiva, conhecimento de seus constituintes ativos, padronização química e estudos de segurança e eficácia. Com o desenvolvimento dos medicamentos sintéticos a partir do pós-guerra, houve decaimento no seu uso, entretanto, este vem apresentando um crescimento marcante nas últimas décadas.

4 - Produtos de Origem Natural

O uso de produtos naturais na terapêutica é conhecido desde os tempos mais remotos e atualmente vêm sendo largamente usados pela população como tratamento alternativo aos medicamentos sintéticos. Esta difusão de uso vem chamando a atenção das autoridades sanitárias internacionais e dos governantes, que seguem envidando esforços para garantir que os tratamentos à base de produtos naturais sejam seguros e eficazes e com qualidade assegurada.

Atualmente, aproximadamente 48% dos medicamentos empregados na terapêutica advêm, direta ou indiretamente, de produtos naturais, especialmente de plantas medicinais (BALUNAS e KINGHORN, 2005) que permanecem uma importante fonte para obtenção de medicamentos.

Mesmo com a globalização da indústria química e a utilização de medicamentos sintéticos, os produtos derivados de plantas medicinais ainda detêm uma parcela do mercado mundial, 14 bilhões de um total estimado de 280 bilhões de dólares (cerca de 5% do mercado mundial de produtos farmacêuticos). No Brasil, o valor estimado gasto em fitoterápicos é da ordem de 300 milhões de dólares, relativamente pequeno, representando cerca de 4% do total do mercado farmacêutico, da ordem de 7,4 bilhões de dólares (MARQUES, 1999).

Este valor refere-se somente aos fitoterápicos industrializados, não correspondendo ao mercado total de produtos obtidos de plantas medicinais. Há ainda os fitoterápicos manipulados, os produtos cadastrados na ANVISA como alimentos ou cosméticos, além dos produtos artesanais e a planta medicinal in natura, utilizados amplamente na medicina popular.

Os gastos com fitoterápicos na Europa e nos Estados Unidos no ano de 2000 eram equivalentes a US\$ 8,5 e 6,3 bilhões, respectivamente (SIMÕES e SCHENKEL, 2002), o que significa uma grande aceitação destes produtos nos países desenvolvidos. A Organização Mundial da Saúde estima que 80% da população do planeta, de algum modo, utiliza plantas medicinais como medicamentos (SIMÕES et al., 1999). Estes valores indicam, portanto, um mercado em potencial expansão para a indústria brasileira, considerando a nossa enorme biodiversidade. Logo, o investimento em pesquisa e desenvolvimento nesta área é sem dúvida um negócio rentável e com mercado mundial.

O Brasil é o país com a maior biodiversidade do mundo, contando com um número estimado de mais de 20% do número total de espécies do planeta. O país possui a mais diversa flora, número superior a 55 mil espécies descritas, o que corresponde a 22% do total mundial (BRASIL, 2006). Esta rica biodiversidade é acompanhada por uma longa aceitação de uso de plantas medicinais e conhecimento tradicional associado (RODRIGUES, 2006). Como exemplos desta aceitação, podem ser analisados dados obtidos a partir de uma pesquisa com população de baixa renda nos municípios do interior do Nordeste. Do total de entrevistados, 94,4% das pessoas afirmaram acreditar no poder curativo de plantas medicinais e 83,2% possuem exemplares de ervas cultivadas em suas residências (CARVALHO et. al., 2003).

Conforme frequentemente ocorre com o conhecimento, a sabedoria comum acerca dos medicamentos é uma mistura de mito e ciência, folclore e fato comprovado. Idéias antigas mesclam-se com conceitos novos, produzindo uma mistura errônea que pode causar problemas aos pacientes. Estes problemas são mais acentuados no caso de produtos oriundos da medicina tradicional, como os de origem natural.

Até hoje, ainda existe o mito disseminado na sociedade, de que “produto natural não faz mal”. No entanto, esta é uma afirmação completamente equivocada, visto que os produtos de origem natural são constituídos por centenas de constituintes que interagem entre si, com outros medicamentos ou alimentos e com o organismo, podendo causar graves problemas de saúde, inclusive fatais.

O uso de preparações a base de produtos naturais, ao contrário do senso comum que as classifica isentas de reações adversas, podem ocasionar diversos tipos de agravos à saúde, como:

- Reações adversas:

Algumas espécies de plantas medicinais têm alta toxicidade, como o confrei (*Symphytum officinale* L.), cujo chá e suco já foram utilizados largamente pela população e depois se comprovou por estudos científicos que esse vegetal sintetiza alcalóides pirrolizidínicos, substâncias causadoras de necrose centro-lobular, levando a lesões hepáticas graves, inclusive fatais. Hoje, o uso do confrei se limita a produtos de uso externo, de aplicação tópica (SIMÕES et al., 1999).

Fitoterápicos podem conduzir a reações de hipersensibilidade que podem variar desde simples dermatites até choques anafiláticos (ERNST e PITTLER, 1998). Reações alérgicas são passíveis de ocorrer com qualquer produto, uma vez que são reações idiossincráticas. A ocorrência de alergia em produtos de origem natural é comum, visto que há um grande número de substâncias presentes.

Um exemplo recente de reação adversa grave aconteceu na Bélgica, onde pelo menos 70 pessoas precisaram submeter-se a um transplante renal e diálise, por fibrose intersticial renal, após administração de um preparado vegetal para emagrecimento. Já nos Estados Unidos, a efedra, planta tradicionalmente usada para tratar congestão respiratória, levou à morte pelo menos 12 pessoas, além de provocar diversos ataques cardíacos (OMS, 2007).

- Efeitos mutagênicos:

Laxantes antranóides como aloe, cáscara, frangula e ruibarbo são utilizados comumente como seguros, entretanto o uso prolongado (10-30 anos) destas drogas pode ser um fator de risco na ocorrência de câncer colo-retal (ERNST e PITTLER, 1998).

- Interações medicamentosas:

Devido ao pouco conhecimento existente sobre quais substâncias ativas são responsáveis pela ação farmacológica dos fitoterápicos e da composição exata dos extratos utilizados, sabe-se pouco sobre as interações medicamentosas possíveis com o uso deste tipo de medicamentos, sendo possível a ocorrência de inativação ou mesmo incremento da

atividade de outros medicamentos se utilizados concomitantemente (ERNST e PITTNER, 1998). Dois exemplos comuns são a administração concomitante de *Ginkgo biloba* com anticoagulantes orais como a warfarina, podendo acarretar hemorragia e a administração de *Hypericum perforatum* junto a anticoncepcionais podendo diminuir alterar o efeito deste e levar à gravidez.

Nas últimas décadas o uso de produtos naturais, em especial fitoterápicos, cresceu significativamente no mundo, assim como seu valor comercial, fazendo com que autoridades reguladoras passassem a dar mais atenção ao controle sanitário destes produtos, exigindo comprovação de segurança, eficácia e qualidade dos mesmos (OMS, 2005).

Em todo o mundo, a regulamentação do uso de práticas tradicionais envolvendo plantas medicinais e seus produtos derivados, difere de país a país, fazendo com que tentativas de harmonização regionais e mundiais sejam de difícil execução. A situação é complicada, pois há países em que não existe regulamentação alguma, enquanto, em outros possuem diversas classificações aceitas pelos órgãos reguladores, tais como: plantas medicinais *in natura*, derivados de plantas medicinais, produtos para saúdes, alimentos, suplementos alimentares, alimentos funcionais, nutracêuticos, cosmeceuticos, cosméticos, remédio herbal, medicamento tradicional ou medicamento fitoterápico de venda livre (isenta de prescrição médica) ou controlada (sob prescrição médica). Da mesma forma, diferem a forma de inscrição destas categorias nos órgãos sanitários e os requisitos solicitados para o registro ou cadastro de cada uma delas. Adicionalmente, em alguns países, substância de origem mineral e animal, além de vitaminas, podem estar presentes em medicamentos vegetais. Verifica-se então a dificuldade em harmonizar a regulamentação destes produtos regional e mundialmente, uma vez que até os conceitos são difusos (OMS, 2005).

A OMS fez um levantamento mundial entre seus Estados-membros, publicado em 2005, questionando-os sobre suas políticas relacionadas às medicinas tradicionais e ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Do total de 191 Estados-membros da OMS, 141 responderam aos questionamentos, obtendo-se a informação de que 32% dos respondentes afirmaram possuir políticas regulamentando a medicina tradicional ou complementar e com relação ao uso de plantas medicinais, a maioria dos Estados-membros (92 países – 65%) informou possuir leis ou regulamentos sobre o tema.

A pesquisa também demonstrou que a regulamentação do uso de plantas medicinais e seus derivados é um fenômeno recente, sendo realizado, na maioria dos países, entre os anos de 1996 e 1999 e que, em sua grande maioria, a regulamentação é muito similar às leis e regulamentos utilizado para a medicina convencional. Um ponto muito importante

demonstrado na pesquisa é a questão anteriormente comentada da grande diferenciação entre as classes de registro (OMS, 2005). A OMS (OMS, 1978) define medicamentos originados de plantas da seguinte forma:

“Medicamentos que contêm como ingredientes ativos partes de plantas ou materiais das mesmas no estado *in natura* ou processado, podendo sofrer adição de excipientes, como solventes, diluentes ou conservantes. Usualmente os princípios ativos responsáveis pela ação farmacológica são desconhecidos...”

Este conceito é mais abrangente que o brasileiro, o qual restringe os fitoterápicos industrializados a medicamentos com ativos derivados de droga vegetal, excluindo plantas *in natura*.

Na Comunidade Européia, há mais de uma forma de utilização da planta medicinal para fins terapêuticos. De acordo com o *European Agency for Evaluation of Medicinal Products* (EMA), são conhecidas as seguintes categorias: droga vegetal (*herbal drug*), que engloba materiais botânicos diversos, incluindo folhas, galhos, sementes, flores, etc, utilizados *in natura*, em pó, triturados, frescos ou secos, sempre registrando a origem geográfica e as condições sob as quais foram obtidas; há as preparações de drogas vegetais (*herbal drug preparation*) que são extratos, tinturas, óleos e resinas obtidas de ervas, e produtos medicinais vegetais (*herbal medicinal products*), que são produtos medicinais constituídos de ervas que devem ser identificadas qualitativamente. Além de terem a sua identidade estabelecida, a atividade terapêutica das ervas deve ser conhecida (EMA, 2004a; EMA, 2004b).

Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* (FDA) classifica as preparações à base de produtos naturais, enquadrando-as na categoria de suplementos alimentares, que são produtos consumidos oralmente que contêm um componente alimentar e que têm como objetivo complementar a dieta. Estes componentes alimentares podem ser: vitaminas, minerais, ervas ou outras partes de plantas, aminoácidos e substâncias tais como enzimas, tecidos de órgãos, de glândulas e metabólitos (ALVES, 2004).

No Canadá, os produtos de origem natural são registrados como produtos naturais para saúde (*natural health product*). Sendo uma categoria ampla, contendo produtos a base de: plantas ou partes de plantas, algas, bactérias, fungos ou material animal não humano, na forma de extratos ou substâncias isoladas destas, vitaminas, aminoácidos, ácidos graxos essenciais, minerais ou probióticos; além de medicamentos homeopáticos ou medicamentos tradicionais. Este produto é preparado e vendido para uso no diagnóstico, tratamento,

mitigação ou prevenção de doenças, desordens ou estado fisiológico anormal ou seus sintomas; e para restaurar, corrigir ou modificar as funções orgânicas de modo a manter ou promover a saúde (CANADÁ, 2003). Apesar de não ser denominado como medicamento, sua definição de uso é praticamente a mesma.

Esta pequena demonstração da situação de alguns países selecionados mostra como é visto de forma diferenciada a regulamentação de produtos de origem natural em diferentes partes do mundo.

Atualmente, o governo brasileiro tem como uma de suas políticas a promoção do uso de plantas medicinais, o que deve elevar a preocupação das autoridades sanitárias com a qualidade dos produtos e seu uso racional. Em 2006, duas políticas foram publicadas para o setor de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. A primeira foi a Portaria Ministerial MS/GM 971/2006 (BRASIL, 2006b), que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS e a segunda foi o Decreto 5813/2006 (BRASIL, 2006c), que aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais.

Ambas as políticas apresentam em suas diretrizes o incentivo à pesquisa e desenvolvimento de plantas medicinais e fitoterápicos que possam ser disponibilizados com qualidade, segurança e eficácia à população, priorizando a biodiversidade do país. Estas medidas apontam para maior valorização e reconhecimento deste recurso terapêutico como alternativa para a população brasileira.

A Portaria Ministerial MS/GM 971/2006 (BRASIL, 2006b), considerando o disposto no inciso II do Art. 198 da Constituição Federal, que dispõe sobre a integralidade da atenção como diretriz do SUS, regulamenta a inclusão no SUS das terapias: acupuntura, homeopatia, termalismo social (crenoterapia) e fitoterapia. Dentre suas diretrizes, destacam-se: a elaboração de normas técnicas e operacionais para implementação e desenvolvimento dessas abordagens no SUS; promoção do uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no SUS; cumprimento dos critérios de qualidade, eficácia, eficiência e segurança no uso; e a garantia do monitoramento da qualidade dos fitoterápicos pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

O Decreto 5813/2006 (BRASIL, 2006c) foi publicado após diversas discussões entre representantes de diversos órgãos governamentais. O objetivo geral da Política Nacional de Plantas Medicinais é “garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional.” Dentre os objetivos específicos do Decreto, destacam-se: ampliar as opções terapêuticas aos usuários, com garantia de acesso

a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde, considerando o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais; construir o marco regulatório para produção, distribuição e uso de plantas medicinais e fitoterápicos a partir dos modelos e experiências existentes no Brasil e em outros países; promover o desenvolvimento sustentável das cadeias produtivas de plantas medicinais e fitoterápicos e o fortalecimento da indústria farmacêutica nacional neste campo.

A utilização crescente de produtos de origem natural, associada principalmente ao conhecimento da medicina popular, e a possibilidade de ocorrência de agravos à saúde, os quais são, em geral, desconhecidos pelo usuário, faz notável a importância de efetivo controle sanitário para estes produtos e a necessidade de informar a população sobre o uso racional dos mesmos.

Conforme descrito anteriormente, a regulamentação destes produtos é distinta em cada país, o que dificulta uma harmonização internacional. Além disso, na maioria dos países também há confusão quanto ao enquadramento de muitos destes produtos, que ficam na interface entre medicamentos e outras categorias como cosméticos e alimentos. Logo, o primeiro passo para a harmonização internacional seria a revisão dos regulamentos nacionais de cada país, de forma a verificar os principais pontos críticos que possibilitem interpretação dúbia quanto ao seu enquadramento.

No Brasil, muitos produtos são utilizados pela população pelas suas ações terapêuticas conhecidas popularmente e podem ser regulamentados de formas distintas, inclusive por diferentes órgãos, possibilitando que um mesmo produto, seja enquadrado como medicamento e alimento ou como medicamento e cosmético. O problema é que ao serem classificados em outras categorias que não medicamentos, os produtos, não apresentam os requisitos técnicos de qualidade, segurança e eficácia necessários para serem utilizados como medicamento, em geral mais rigorosos, e não declaram ao consumidor e aos prescritores as informações de segurança de uso, obrigatórias para esta categoria, possibilitando o uso indiscriminado dos mesmos, devido ao desconhecimento de seus riscos.

A criação da Política de Plantas Medicinais e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, demonstra o interesse do governo em ampliar o acesso à medicina tradicional, fortalecendo o uso de fitoterápicos de forma racional com produtos de qualidade, segurança e eficácia assegurada. Dessa forma, se insere nas diretrizes das Políticas a normatização com vistas a evitar o problema sanitário relatado.

A vigilância sanitária deve atuar pelo princípio da precaução, visualizando possíveis pontos de riscos na sua cadeia de controle, tentando contorná-los antes da ocorrência de graves danos. Desta maneira, é importante analisar a dimensão do problema supramencionado para então poder solucioná-lo de forma eficaz.

5 - Objetivo:

5.1 - Objetivo geral:

Analisar o atual procedimento de registro sanitário de medicamentos de origem natural, determinando suas vantagens e desvantagens e apontar a possibilidade de, através de procedimentos alternativos, previstos nas legislações sanitárias, se registrar os mesmos produtos como cosmético ou alimento.

5.2 - Objetivos específicos:

- Levantar em diferentes bases de dados, quais produtos de origem natural protocolaram processos de registro como medicamento e, simultaneamente, possuem registro como cosmético ou alimento;
- Quantificar os processos de registro dos produtos selecionados nas três categorias e verificar o resultado das análises técnicas da petição de registro e a vigência atual dos mesmos;
- Levantar, sucintamente, as principais indicações terapêuticas e contra-indicações dos produtos analisados;
- Analisar comparativamente, as legislações que regulamentam o registro sanitário destes produtos como medicamento, cosmético e alimento, assim como, demais legislações que evidenciem o controle sanitário diferenciado destas três categorias;
- Analisar todos os processos de registro destes produtos como medicamento, apontar as principais causas de indeferimento e avaliar a possibilidade da ocorrência das mesmas exigências para as outras categorias de produto, de modo a indicar a possibilidade de fuga do registro como medicamento;
- Sugerir a adoção de medidas sanitárias capazes de solucionar a possível controvérsia apresentada.

6- Metodologia

6.1- Levantamento de informações nos bancos de dados

Foi feita coleta de informações em três bases de dados: DATAVISA (Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, disponível somente na ANVISA) (DATAVISA, 2007), que foi a principal base de pesquisa utilizada, sítio eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2007) e I-HELPS, que é uma base de dados virtual de assuntos regulatórios relacionados à vigilância sanitária e ao meio ambiente industrial, com acesso restrito e administrada pela Optionline LTDA. (I-HELPS, 2007). Tal coleta teve a finalidade de listar os processos de registro de produtos de origem natural que levassem a ocorrência concomitante na categoria de medicamento e cosmético ou medicamento e alimento no âmbito da ANVISA.

Foi realizada análise retrospectiva do período de 2000 a 2005 e os resultados obtidos foram compilados na forma de tabelas e gráficos. Foram selecionados todos os processos de registro indeferidos com entrada na ANVISA no período de 2000 a 2005 e todos os processos iniciais de registro deferidos, independentes da época. Isto porque, ao efetuar a busca dos produtos no DATAVISA (DATAVISA, 2007), pelo nome do produto, não se tem acesso a situação atual do registro, somente o resultado da análise inicial. Logo, se fossem excluídos os processos de registro deferidos anteriores a 2000 estar-se-ia excluindo muitos produtos com registros válidos no período analisado (2000-2005) e o universo amostral teria pouca significância real.

Foi realizado levantamento de dados a partir do sítio eletrônico da ANVISA. Optou-se por começar a pesquisa por esta base de dados porque somente nela há a ferramenta de consulta por classe de alimento. Buscaram-se todos os produtos registrados nas seguintes classes: alimentos com alegação de propriedade funcional e/ou de saúde, novos e suplementos vitamínicos e/ou minerais, onde se inserem diferentes produtos que usualmente são registrados como medicamentos específicos, fitoterápicos ou isentos de registro, o que levaria inevitavelmente a coincidências em ambas as categorias.

Baseada na seleção dos produtos de origem natural, registrados como alimento e passíveis de registro como medicamento, foram feitas consultas no sítio eletrônico da ANVISA e na base de dados DATAVISA para confirmar quais dos produtos previamente selecionados também tinham processos de registro como medicamento. Após a verificação da concomitância, foi realizada pesquisa de todos os processos selecionados de alimentos e medicamentos presentes no DATAVISA.

Para complementar a pesquisa dos medicamentos, foi feita ainda busca no sítio eletrônico da ANVISA, onde é possível realizar levantamento dos produtos registrados pelo

nome do princípio ativo, e no I-HELPS, onde também há a possibilidade de pesquisar por princípio ativo, obtendo-se como resultado todas as publicações de deferimento no DOU.

O levantamento de dados referente aos cosméticos foi feito de forma distinta, devido à ausência de ferramentas de pesquisa capazes de restringir a busca. Em nenhuma das bases de dados disponíveis havia a possibilidade de se realizar a pesquisa de cosméticos a partir dos ingredientes ou pelo tipo de produto (creme para o corpo, rosto, aromatizante bucal etc.).

Inicialmente foi feita uma busca na base de dados DATAVISA, utilizando a ferramenta de pesquisa por produto com a palavra “extrato”, visando descobrir os cosméticos a base de plantas, que teriam solicitações de registro semelhantes na área de medicamento. O número de ocorrências foi extremamente elevado e continham diversas plantas não medicinais, além de extratos não vegetais, o que despenderia muito tempo para realizar a triagem. Utilizou-se, então, nova metodologia, partindo dos extratos contidos em medicamentos de origem natural de uso tópico, que poderiam ter seu registro como cosmético, uma vez que não é possível limitar a pesquisa por forma farmacêutica na área de medicamento, o que permitiria selecionar todos os medicamentos tópicos com ativos de origem natural. Foi utilizada a Lista de Registro Simplificado de Fitoterápico (RE 89/2004) como forma de selecionar as possíveis plantas a serem pesquisadas. A partir desta lista, foram eleitos os ativos com ação tópica a serem pesquisados e verificou-se nos bancos de dados analisados, quais possuíam processos de registro como cosméticos. Além dos produtos contendo extratos vegetais, também foram considerados os medicamentos de uso tópico e cosméticos contendo própolis, visto que há uma Nota técnica específica para o registro de medicamentos a base de própolis (ANVISA, 2005).

Os critérios de exclusão utilizados na pesquisa foram os seguintes:

- Data de entrada do processo no órgão de vigilância sanitária, conforme descrito anteriormente;
- Processos de registros de alimentos em categorias distintas das selecionadas;
- Processos de registros de medicamentos homeopáticos;
- Nomes de marca em língua estrangeira, devido à grande probabilidade de serem produtos destinados somente à exportação (verificados para cosméticos);
- Nomenclaturas que faziam referências à mais de uma substância ativa, de modo a tentar excluir as associações do escopo da análise deste trabalho, a fim de se comparar somente produtos análogos, o que seria difícil no caso de associações;
- Apresentações cosméticas que não possuíssem equivalência com formas farmacêuticas passíveis de registro para cada produto. No caso dos produtos com extratos vegetais, foram

selecionados os cosméticos com ação tópica corporal sem enxágüe (cremes, loções, tônicos, adstringentes etc), de modo a corresponder às respectivas formas farmacêuticas (cremes, pomadas, emulsões, loções, tinturas de ação local tópica). Para a própolis, foram também considerados os aromatizantes bucais, visto que há processo de registro para medicamento de spray bucal. Pelo mesmo princípio, também foram excluídos os processos de registros de medicamentos que não apresentasse a mesma via de administração teoricamente prevista para seu correspondente cosmético ou alimentício.

6.2 - Verificação da situação atual dos registros e do enquadramento nas classes de produtos

Efetuada a seleção dos processos de cosméticos e alimentos, verificou-se a situação atual de seus registros. O levantamento anterior averiguou somente o resultado da análise do processo de registro inicial, sendo assim, teve-se que conferir a vigência atual de cada um dos registros deferidos. A pesquisa foi efetuada através do sítio eletrônico da ANVISA, utilizando-se as ferramentas de consulta de processos para cosmético e alimento. A partir dos números dos processos aparecem algumas informações sobre o produto, como nome, número do registro, data publicação e validade do registro. Este procedimento foi realizado para todos os processos de registro deferidos como alimento e para os processos de registro deferidos como cosmético de grau de risco II. Não foi realizada consulta para os cosméticos de grau de risco I.

Para os alimentos, também se utilizou as informações obtidas pelo levantamento primário, realizado no DATAVISA, porém, este não apresentava, para todos os processos, a descrição correta do assunto, aparecendo em muitos casos o assunto como “registro de alimento”, sem a descrição da classe. Por esse motivo foi feita a busca no sítio eletrônico da ANVISA, a fim de complementar as informações anteriormente verificadas. No sítio eletrônico, ao preencher o campo determinado com o nome do produto, aparecem todos os registros concedidos, com o nome da empresa, número de processo e registros, além da classe de alimento enquadrado.

6.3 - Levantamento bibliográfico sucinto das principais indicações terapêuticas e contra-indicações dos produtos selecionados

Foi realizado um levantamento bibliográfico conciso em bases indexadas, com o objetivo de demonstrar as principais indicações terapêuticas e contra-indicações relatadas para os produtos selecionados, correlacionando estas informações com a possibilidade de desvio de finalidade e de risco sanitário, respectivamente.

6.4 - Análise comparativa das legislações relativas às ações de controle sanitário referentes a medicamentos de origem natural, cosméticos e alimentos

Foram analisadas as legislações referentes ao registro/ notificação destas três categorias de produto, comparando as principais diferenças entre elas, de modo a verificar se há maior rigor técnico para a concessão de registro como medicamento do que como alimento ou cosmético. Foram ainda analisadas outras legislações referentes ao controle sanitário de produtos, como as de boas práticas de fabricação e fiscalização da publicidade e comercialização, comparando as diferenças para cada categoria.

6.5 - Análise crítica dos processos de registro de medicamentos de origem natural

Foi efetuada análise individual de cada um dos processos de registro dos medicamentos previamente selecionados. Foram coletadas as seguintes informações: data da entrada do processo no órgão de vigilância sanitária, classe de medicamento, data da publicação do resultado da análise do registro inicial no DOU (deferimento/indeferimento) e situação atual do registro (válido ou cancelado). Foram examinados todos os pareceres técnicos de indeferimento das petições de registro e renovação, de modo a apontar as deficiências técnicas mais relevantes para cada empresa solicitante e avaliar a ocorrência de erros técnicos, administrativos e legais.

Nos casos de petições arquivadas a pedido da empresa, de pareceres técnicos de indeferimento pouco explicativos quanto às causas, ou ainda de não protocolo do cumprimento da exigência, foi efetuada análise das exigências técnicas solicitadas para a empresa, a fim de se verificar a motivação do pedido de arquivamento ou os motivos específicos do indeferimento.

Por último, foi realizada análise comparativa das principais causas de indeferimento das referidas petições com as legislações e procedimentos administrativos referentes ao registro/notificação de alimentos e cosméticos, de forma a verificar se nestas categorias tais exigências não ocorreriam ou teriam maior facilidade de serem cumpridas.

A pesquisa foi realizada, virtualmente, através do DATAVISA, quando todos os dados necessários podiam ser obtidos. Quando não havia disponibilidade dos mesmos, os processos foram solicitados e analisados fisicamente.

7 - Resultados e Discussão

7.1 - Sistema de informação em vigilância sanitária

O DATAVISA é a base de dados da ANVISA, através da qual são cadastrados todos os dados processuais é a fonte primária de onde se obtém as informações geradas nas publicações de registro e demais publicações referentes ao processo e de onde se retiram as informações para o monitoramento pós-registro dos produtos. Teoricamente, somente a busca pelo DATAVISA deveria ser plenamente suficiente para conceber todas as informações sobre determinado processo e produto, no entanto, há várias restrições para a pesquisa nesta base de dados, devido à falta de ferramentas, o que gera resultados sem precisão. Para contornar estes problemas foi necessário o uso de artifícios para a obtenção de dados mais confiáveis. As demais bases de dados utilizadas, sítio eletrônico da ANVISA e I-HELPS também apresentam limitações para a pesquisa, sendo utilizados procedimentos alternativos para superar as dificuldades e minimizar os erros, conforme descrito em seguida.

No DATAVISA não é possível pesquisar por princípio ativo (medicamento) ou ingrediente (alimento e cosmético), o que limita extremamente a busca. Sendo assim, a pesquisa é feita pelo “nome do produto”. O problema é que o preenchimento deste campo fica a cargo do especialista que analisou o processo inicial e verifica-se na área de medicamentos uma falta de padronização, pois alguns preenchem com o nome comercial e outros com o princípio ativo. Na área de cosmético, é preenchido com o nome comercial, enquanto na área de alimentos o preenchimento do campo é feito com o nome do(s) principal(is) ingrediente(s).

Para tentar minimizar este problema fez-se a pesquisa com diferentes nomenclaturas (botânicas, incluindo sinônimas e populares) e também através do uso de parte destas, pois muitos nomes comerciais são constituídos por prefixo ou sufixo dos seus ativos. Para os cosméticos, verificou-se que a grande maioria dos produtos que possuíam extratos vegetais ou própolis em sua composição, já continha o nome da planta ou própolis no nome comercial do produto, uma vez que a presença destes está, em geral, associada ao *marketing* de venda do mesmo como “produto natural”, o qual possui grande apelo comercial. Como se obteve um número muito grande de produtos apenas por esta pesquisa, optou-se por limitá-la somente a esta base de dados, porém os resultados reais devem ser um pouco superiores aos encontrados. A seleção dos alimentos foi realizada somente pelo DATAVISA, pois a pesquisa em outras bases de dados não acrescentaria muito mais do já encontrado. Para a busca dos medicamentos, entretanto, se considerou necessário a complementação da pesquisa no sítio eletrônico da ANVISA e no I-HELPS.

Os dados presentes no sítio eletrônico da ANVISA são obtidos a partir do DATAVISA, sendo as informações resumidas do mesmo. Contudo, as petições primárias de registro indeferidas ou processos mais antigos que não tiveram publicação após 2001 (data de criação do DATAVISA) não constam na busca pelo sítio eletrônico da ANVISA. O I-HELPS só apresenta as petições deferidas no DOU. A forma de apresentação das petições dificulta a pesquisa, pois não aparece por processo e sim por petição, logo a busca é muito extensa, visto que tem se verificar cada uma das petições. Verifica-se, portanto, que em ambas as bases de consulta não é possível a pesquisa de petições iniciais de registro indeferidas, logo, talvez haja ainda mais processos de medicamentos indeferidos no período de 2000 a 2005, que não tenham sido localizados por este levantamento.

Não foi realizada consulta da situação atual das notificações de cosméticos de grau de risco I, visto que em dezembro de 2005 foi promulgada a RDC 345/2005 (BRASIL, 2005), a qual estabeleceu que dentro de 120 dias, a contar da publicação da mesma, todos os produtos de grau de risco I passariam a ser notificados de forma automática, através do sítio eletrônico da ANVISA, não havendo mais análise técnica. Logo, desde então, não há mais indeferimento das solicitações. Periodicamente, é feita uma análise amostral das notificações e caso detectada alguma inconsistência, a ANVISA solicita a documentação referenciada para a empresa e somente após confirmação de alguma irregularidade a notificação pode ser cancelada. Esta análise, no entanto, é feita para uma amostra muito pequena em relação ao número de notificações. Considerando que este trabalho é um estudo retrospectivo referente ao período compreendido entre 2000 e 2005, não havia sentido verificar a vigência atual dos registros de cosméticos grau de risco I, pois, mesmo uma renovação que tivesse sido indeferida neste período a empresa pode já ter solicitado, em 2006 ou 2007, notificação para o mesmo produto, a qual foi aceita automaticamente.

Para a realização da consulta da situação atual dos registros de cosméticos e alimentos foi necessário acessar o sítio eletrônico da ANVISA, visto que a análise inicial no DATAVISA não permite acesso a informações adicionais sobre o processo. Apenas concede a situação da petição primária de registro. Dados adicionais são restritos somente a servidores da área de cosmético e alimentos, respectivamente. Tal fato é contraditório, visto que no sítio eletrônico da ANVISA qualquer pessoa pode consultar mais informações do que um servidor na própria base de dados interna do órgão.

Percebe-se, portanto, o quanto falho é o sistema de informação em vigilância sanitária do país. Todas as informações contidas no DATAVISA deveriam ser obrigatoriamente disponíveis para todos os integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, podendo

qualquer funcionário do mesmo pesquisar sobre produtos e empresas sem ter que para isso solicitar formalmente à área responsável. O que despende muito tempo para a obtenção da informação necessária, ocupa servidores de diferentes áreas e/ou órgãos, que poderiam estar realizando outros trabalhos e ainda desperdiça, diretamente, finanças públicas com impressões de documentos (ofícios e memorandos) e/ou telefonemas, na maioria das vezes interurbanas.

Um fiscal da vigilância estadual ou municipal durante a análise fiscal de um produto, para conferir se as informações presentes em sua embalagem estão de acordo com as aprovadas pela área de registro da ANVISA tem que se comunicar com a ANVISA, para a conferência das informações ou buscar informações através do sítio eletrônico da ANVISA, pela ferramenta de busca por produto. O sítio da ANVISA, no entanto, além de apresentar informações resumidas sobre os produtos, possui algumas limitações que podem gerar graves erros nas ações sanitárias.

Na busca por produto no sítio eletrônico da ANVISA surge as apresentações do mesmo, com seus devidos números de registro e vencimento. Quando do indeferimento da renovação ou cancelamento, a(s) apresentação(ões) surgem na tela acompanhadas da palavra inativa. Como já citado anteriormente, produtos que obtiveram registro antes de 2001 e posteriormente não tiveram renovações publicadas, não aparecem na pesquisa. Logo, produtos que neste período protocolaram renovações de registro e estas não foram analisadas, resultando em renovação automática, conforme descrito na Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) não constam neste banco de dados, como se nunca tivessem sido registrados, o que pode gerar uma autuação errônea à empresa por comercialização ilegal de produtos sem registro. Outra informação que pode gerar erros aos fiscais da vigilância sanitária e ainda aos usuários é sobre a validade do registro. Esta só é atualizada, à medida que são publicadas as renovações ou cancelamentos. No entanto, caso o produto se encontre em renovação automática, no sítio eletrônico da ANVISA a validade do registro consta até o vencimento da última renovação, visto que o sistema não concede automaticamente os cinco anos de validade no ato do protocolo da petição. Esta situação é crítica, pois se confunde com a caducidade. Uma vez que, dificilmente, há publicação no DOU das petições de caducidade e por isso, no sistema, as apresentações não aparecem como inativas, como no caso do cancelamento e sim com a validade já expirada, sendo situação idêntica à anteriormente citada, onde o registro ainda está vigente, pois o sistema não possui nenhum tipo de aviso para este caso.

Percebe-se, portanto um excesso de burocracia para a obtenção de informações que deveriam ser públicas, visto que são de interesse da saúde coletiva. A desburocratização deve se dar urgentemente de maneira a permitir o avanço das ações de vigilância sanitária,

acompanhando as inúmeras possibilidades já existentes no campo da tecnologia de informação.

Este atual sistema de informação não respeita o processo de descentralização da saúde, pois mantém estrutura centralizada, o que reforça uma relação burocratizada entre as três esferas de governo e empobrece a possibilidade de uma gestão descentralizada de sistemas efetivamente nacionais de informação, em que a autonomia das Unidades Federadas seja respeitada em sua plenitude (MORAES, 2001). Seria importante a disponibilidade das bases de dados em tempo real ao profissional de vigilância sanitária, o que agilizaria as ações e resultaria em maior ampliação de seu campo de atuação.

O sistema de informação em vigilância sanitária deve não só atender às expectativas dos profissionais dos órgãos sanitários como de toda população, sendo fonte segura de informação para os profissionais de saúde e consumidores. O acesso a informações confiáveis promove maior capacidade de rápida intervenção e decisão aos profissionais de saúde ao se detectar riscos (MORAES, 2001). Além disso, garante o direito à informação à população sobre os produtos utilizados. Para isto o sistema precisa estar organizado, com dados atualizados e de fácil acesso por todos, contendo informações relevantes e explicativas, de forma que seja clara a compreensão de seu significado.

7.2 - Análise quantitativa dos processos de registro dos produtos selecionados:

7.2.1 - Produtos análogos presentes nas categorias de alimentos e medicamentos:

Após a pesquisa nas bases de dados, verificou-se que os seguintes produtos possuíam registro como alimento na ANVISA e solicitação de registro como medicamento no período amostral deste trabalho: óleo de fígado de bacalhau, óleo de peixe, lecitina de soja, alho, gelatina, primula, levedo de cerveja, psílio e guaraná.

Foi contabilizado um total de 627 processos de registro destes alimentos e 90 processos de registro para estes produtos como medicamento, conforme demonstrado no gráfico 1 e tabela 2. Das petições iniciais de registro de alimentos somente 88 foram indeferidas e 539 (equivalente a 86% do total das solicitações) foram deferidas. Destes registros concedidos, 296 encontram-se vigentes atualmente e 243 não estão mais válidos (equivalente a 47% dos registros concedidos), o que pode ter sido em decorrência de indeferimento da solicitação de renovação, caducidade ou cancelamento do registro por outros motivos. 30 petições iniciais de registro medicamento foram indeferidas e 60 deferidas (equivalente a 67% do total das solicitações). Atualmente, dos registros concedidos, 34

encontram-se vigentes e 26 não estão válidos, o que é equivalente a 43% dos registros concedidos. Tais dados estão descritos na tabela 2 e no gráfico 2.

Gráfico 1 - Quantidade total de processos de alimentos e medicamentos

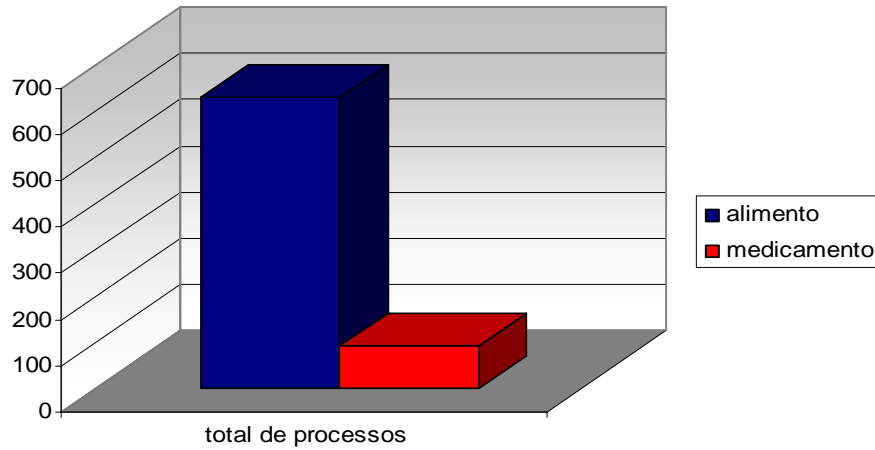
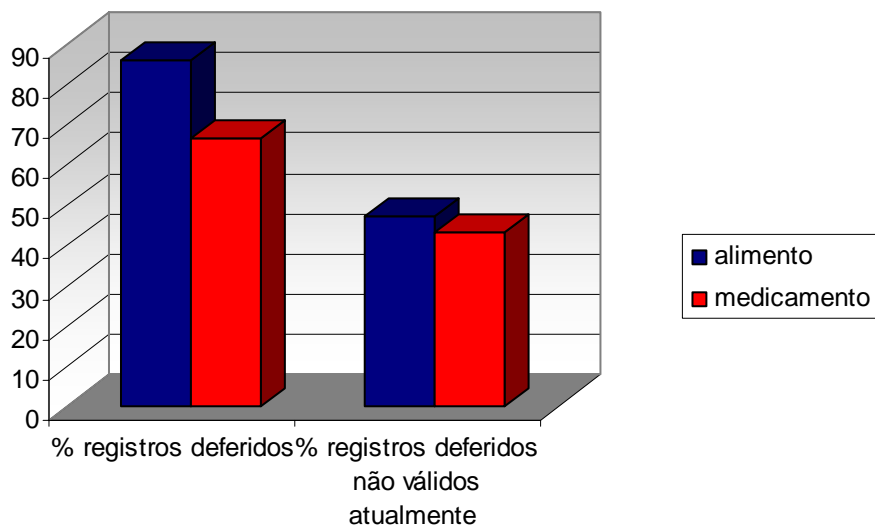


Tabela 2 - Resultado geral dos processos de registro dos alimentos X medicamentos

	Alimento	Medicamento
Total de processos	627	90
1. Registros indeferidos	88	30
2. Registros deferidos	539	60
2.1. válidos atualmente	296	34
2.2. não válidos atualmente	243	26

Gráfico 2 - Porcentagem de registros concedidos e porcentagem de registros não renovados por categoria



As tabelas a seguir apresentam os resultados quantitativos obtidos para cada um dos produtos, nas categorias de alimentos e medicamentos, comparando-os. São contabilizados o total de processos de registro, o resultado da análise técnica inicial (deferido ou indeferido) e a situação atual dos registros concedidos (válidos ou não válidos). As tabelas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11 apresentam os resultados dos processos de registro de óleo de fígado de bacalhau, óleo de peixe, alho, lecitina de soja, gelatina, primula, levedura de cerveja, psílio e guaraná, respectivamente.

Tabela 3 - Resultado dos processos de registro de óleo de fígado de bacalhau - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	54	3
1. Registros indeferidos	2	0
2. Registros deferidos	52	3
2.1. válidos atualmente	29	1
2.2. não válidos atualmente	23	2

Tabela 4 - Resultado dos processos de registro de óleo de peixe - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	88	1
1. Registros indeferidos	15	0
2. Registros deferidos	73	1
2.1. válidos atualmente	57	0
2.2. não válidos atualmente	16	1

Tabela 5 - Resultado dos processos de registro de alho - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	82	15
1. Registros indeferidos	17	8
2. Registros deferidos	65	7
2.1. válidos atualmente	30	3
2.2. não válidos atualmente	35	4

Tabela 6 - Resultado dos processos de registro de lecitina de soja - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	99	4
1. Registros indeferidos	11	1
2. Registros deferidos	88	2
2.1. válidos atualmente	48	2
2.2. não válidos atualmente	40	0

Tabela 7 - Resultado dos processos de registro de gelatina - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	88	8
1. Registros indeferidos	6	1
2. Registros deferidos	82	7
2.1. válidos atualmente	44	2
2.2. não válidos atualmente	38	5

Tabela 8 - Resultado dos processos de registro de prímula - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	64	5
1. Registros indeferidos	11	3
2. Registros deferidos	53	2
2.1. válidos atualmente	37	1
2.2. não válidos atualmente	16	1

Tabela 9 - Resultado dos processos de registro de levedura de cerveja - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	24	10
1. Registros indeferidos	3	0
2. Registros deferidos	21	10
2.1. válidos atualmente	1	6
2.2. não válidos atualmente	20	4

Tabela 10 - Resultado dos processos de registro de psílio - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	12	9
1. Registros indeferidos	5	0
2. Registros deferidos	7	9
2.1. válidos atualmente	1	7
2.2. não válidos atualmente	6	2

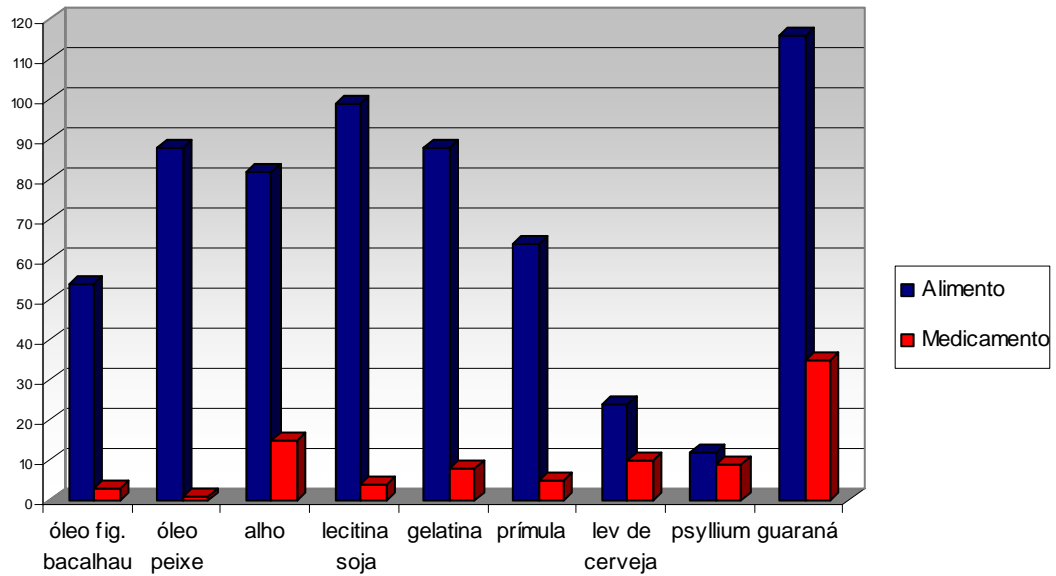
Tabela 11 - Resultado dos processos de registro de guaraná - alimento X medicamento

	Alimento	Medicamento
Total de processos	116	35
1. Registros indeferidos	18	16
2. Registros deferidos	98	19
2.1. válidos atualmente	50	12
2.2. não válidos atualmente	48	7

De acordo com os resultados apresentados nas tabelas, observa-se que para todos os produtos há uma maior entrada de processos de registro na área de alimento, sendo a maior diferença encontrada para o óleo de peixe que apresenta 88 processos de registro de alimento e só um de medicamento (TABELA 4), seguido pela lecitina de soja (TABELA 6) com 99 processos de registro de alimento e quatro de medicamento e óleo de fígado de bacalhau, que possui 54 processos de registro de alimento e três de medicamento (TABELA 3). Atualmente, há uma quantidade extremamente mais elevada destes produtos registrados como alimento do que como medicamento. As maiores diferenças são encontradas para o óleo de peixe com 57 registros vigentes como alimento e nenhum como medicamento (TABELA 4), a lecitina de soja, que tem 44 registros como alimento e somente dois como medicamento (TABELA 6) e a gelatina, que possui 44 registros como alimento e somente dois como medicamento (TABELA 7). As únicas exceções são psílio, que possui sete registros vigentes como medicamento e um como alimento (TABELA 10) e levedura de cerveja, com seis registros vigentes como medicamento só um como alimento (TABELA 9).

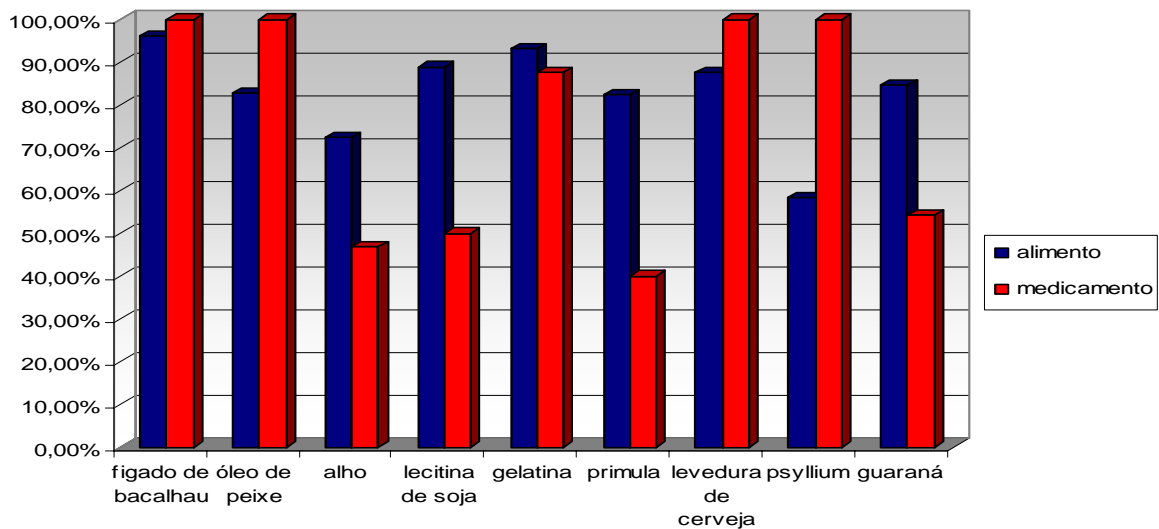
Nos gráficos a seguir são demonstradas análises comparativas de cada produto nas categorias de alimento e medicamento com relação ao total de processos (GRÁFICO 3), porcentagem de registros concedidos com relação ao total de solicitações (GRÁFICO 4) e porcentagem de registros não renovados (não vigentes atualmente) (GRÁFICO 5).

Gráfico 3 - Total de processos por produto e categoria



Observa-se, no gráfico 3, a discrepância da quantidade de solicitações de registro como alimento quando comparada a de medicamentos. A quantidade de solicitações de registro como alimento foi maior para todos os produtos.

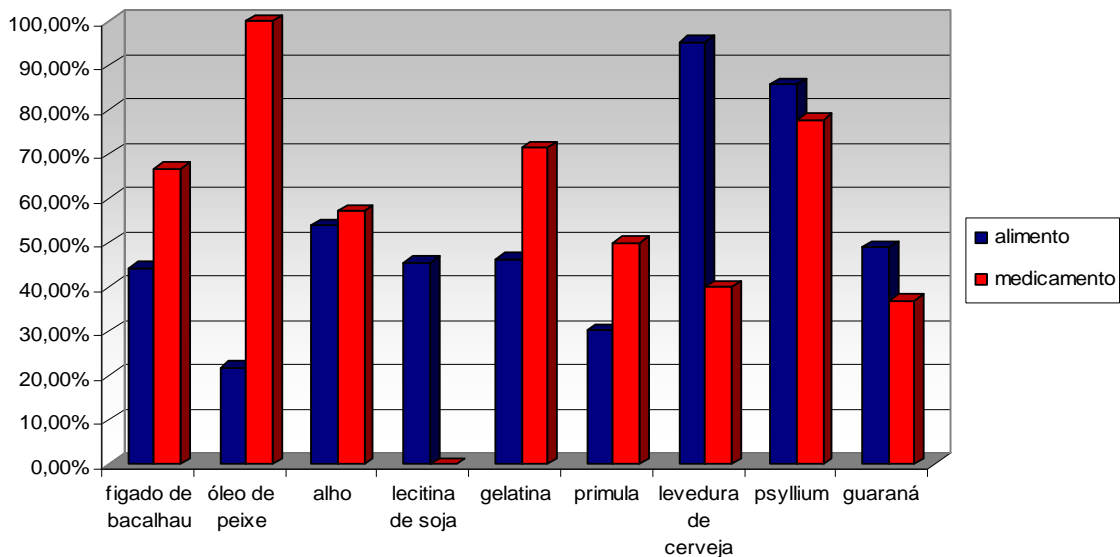
Gráfico 4 - Frequência de registros concedidos em relação ao total de solicitações por produto e categoria



Ao se comparar a porcentagem de deferimento das petições iniciais de registro, observa-se que não há uma tendência para nenhuma das categorias. Dos nove produtos analisados, cinco tiveram maior porcentagem de concessão de registro como alimento e quatro como medicamento. Apesar disso, quando se compara, quantitativamente os registros concedidos, verifica-se que para o óleo de fígado de bacalhau e o óleo de peixe a quantidade

de registros concedidos foi muito inferior, com três registros como medicamento e 54 como alimento (TABELA 3) e um registro como medicamento e 73 como alimento (TABELA 4), respectivamente. Em adição, ao se comparar o número de registros totais concedidos para cada categoria, verifica-se uma maior porcentagem para a categoria de alimentos (86%) que de medicamentos (47%), conforme visto na tabela 2 e no gráfico 2.

Gráfico 5 – Frequência de registros não renovados em relação ao total de registros concedidos por produto e categoria



Nota-se, no gráfico acima, maior porcentagem de registros não renovados (não vigentes) como medicamento para a maioria dos produtos quando comparados aos alimentos. No entanto, quando comparado o valor total para ambas as categorias verifica-se maior porcentagem de registros não renovados para os produtos alimentícios (47%) que para os medicamentos (43%), conforme observado no gráfico 2.

Através desses resultados observa-se que há uma quantidade muito maior de solicitações de registro de alimento que de medicamentos para produtos análogos, o que pode indicar uma maior facilidade para a concessão do mesmo como alimento. Tal fato é confirmado, ao se comparar o número de registros concedidos para ambas as categorias em relação ao total de solicitações e ainda ao maior porcentagem de registros não renovados como medicamento. Atualmente, a quantidade de produtos com registro como alimento (296) é quase nove vezes superior a quantidade de produtos análogos como medicamento (34).

7.2.2 - Produtos análogos presentes nas categorias de cosméticos e medicamentos

Dentre os medicamentos de uso tópico presentes na RE 89/2004 (BRASIL, 2004c) somente os seguintes apresentavam registro ou notificação como cosmético e solicitação de

registro como medicamento no período amostral deste estudo: arnica, babosa, calêndula, hamamelis, camomila e confrei. Além destes produtos de origem vegetal, foi ainda incluída a própolis, por haver nota técnica específica para o registro como medicamento e por ter registro e notificação como cosmético e solicitações de registro como medicamento no período amostral deste trabalho.

Estimou-se que todas as petições de notificação de cosmético indeferidas em 2005, se deram em virtude da publicação da RDC 345/2005 (BRASIL, 2005), que estabeleceu novo procedimento, o de notificação *on line* e determinou que as petições pendentes de análise fossem indeferidas.

Foram contabilizados 1103 processos como cosméticos e somente 50 como medicamentos, como demonstrado no gráfico 6 e na tabela 12. Conforme descrito na tabela 12 e gráfico 7, 942 petições iniciais de registro e notificação de cosméticos foram deferidas, o que equivale a 85,4% do total, enquanto apenas 25 petições iniciais de registro de medicamentos foram deferidas, correspondente a 50% das solicitações. Atualmente, das petições deferidas, 3,6% dos registros/notificações dos produtos cosméticos não estão válidos e há, em torno de 908 registros/notificações vigentes, o que difere da área de medicamentos, onde 48% dos registros concedidos não foram renovados e, hoje em dia, apenas 13 destes medicamentos encontram-se vigentes (TABELA 12 e GRÁFICO 7). Com relação às petições de cosméticos, verifica-se um número bem superior de notificações (968) que de registro (135). 152 petições de notificações foram indeferidas e estima-se que destas, 116 foram devido à publicação da RDC 345/2005. Das petições de registro de cosméticos, 9 foram indeferidas (TABELA 12).

Gráfico 6 - Quantidade total de processos de cosméticos e medicamentos

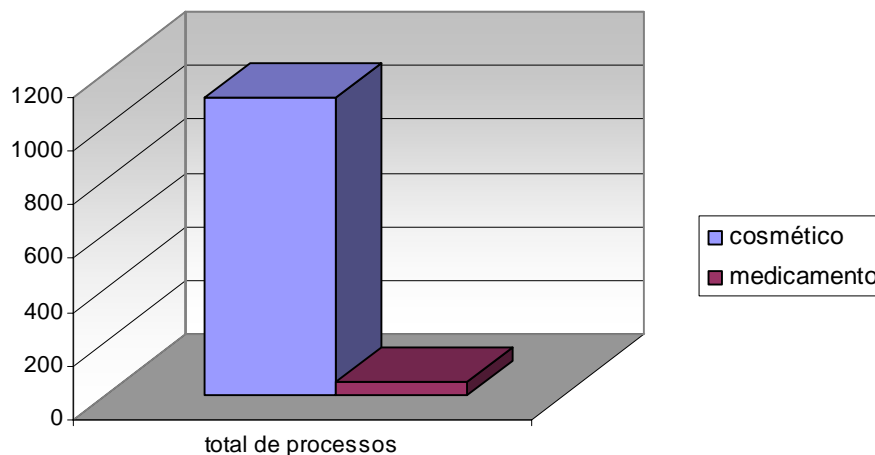
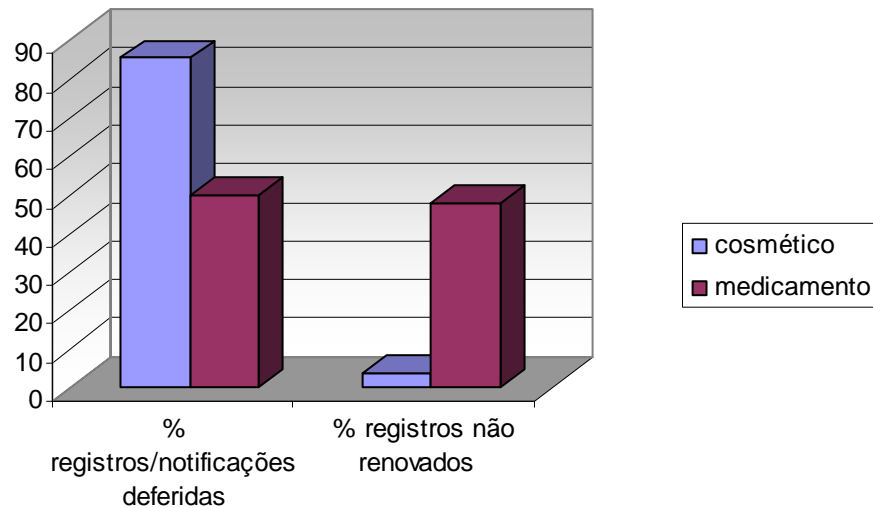


Tabela 12 - Resultado Geral dos processos de registro/notificação de cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	1103	50
1.1. Notificações/registros indeferidos	161	25
1.1.2. Notificações/registros deferidos	942	25
1.1.2.1. Válidos atualmente	908	13
1.1.2.2. Não válidos atualmente	34	12
2. Total de Notificações	968	-
2.1 Notificações indeferidas	152 (116 - 345/05)	-
2. Total de Registros	135	-
3.1. Registros indeferidos	9	-
3.2. Registros deferidos	126	-
3.2.1. Válidos atualmente	92	-
3.2.2. Não validos atualmente	34	-

Gráfico 7 - Porcentagem de registros/notificações deferidas e porcentagem de registros não renovados por categoria



As tabelas abaixo apresentam resultados quantitativos, comparativos, obtidos para cada um dos produtos, nas categorias de cosméticos e medicamentos. São contabilizados o total de processos de registro, o resultado da análise técnica inicial (deferido ou indeferido) e a situação atual dos registros e notificações concedidos (válidos ou não válidos). São demonstrados ainda os valores diferenciados para as classes de cosméticos de grau I (notificado) e grau II (registrado). As tabelas 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19 apresentam os

resultados dos processos de registro/notificação de própolis, arnica, calêndula, hamamelis, babosa, camomila e confei, respectivamente.

Tabela 13 - Resultado dos processos de registro/notificação de própolis - cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	104	4
1.1. Notificações/registros indeferidos	18	3
1.1.2. Notificações/registros deferidos	86	1
1.1.2.1. Válidos atualmente	78	0
1.1.2.2. Não válidos atualmente	8	1
2. Total de Notificações	73	-
2.1 Notificações indeferidas	18 (16 - RDC 345/2005)	-
2. Total de Registros	31	-
3.1. Registros indeferidos	0	-
3.2. Registros deferidos	31	-
3.2.1. Válidos atualmente	23	-
3.2.2. Não validos atualmente	8	-

Tabela 14 - Resultado dos processos de registro/notificação de arnica - cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	158	33
1.1. Notificações/registros indeferidos	54	20
1.1.2. Notificações/registros deferidos	104	13
1.1.2.1. Válidos atualmente	104	6
1.1.2.2. Não válidos atualmente	0	7
2. Total de Notificações	131	-
2.1 Notificações indeferidas	48 (39 - RDC 345/2005)	-
2. Total de Registros	27	-
3.1. Registros indeferidos	6	-
3.2. Registros deferidos	21	-
3.2.1. Válidos atualmente	21	-
3.2.2. Não validos atualmente	0	-

Tabela 15 - Resultado dos processos de registro/notificação de calêndula - cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	102	3
1.1. Notificações/registros indeferidos	11	1
1.1.2. Notificações/registros deferidos	91	2
1.1.2.1. Válidos atualmente	91	1
1.1.2.2. Não válidos atualmente	0	1
2. Total de Notificações	97	-
	11	
2.1 Notificações indeferidas	(7 - RDC 345/2005)	-
2. Total de Registros	5	-
3.1. Registros indeferidos	0	-
3.2. Registros deferidos	5	-
3.2.1. Válidos atualmente	5	-
3.2.2. Não válidos atualmente	0	-

Tabela 16 - Resultado dos processos de registro/notificação de hamamelis - cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	105	3
1.1. Notificações/registros indeferidos	11	0
1.1.2. Notificações/registros deferidos	94	3
1.1.2.1. Válidos atualmente	92	2
1.1.2.2. Não válidos atualmente	2	1
2. Total de Notificações	97	-
	11	
2.1 Notificações indeferidas	(6 - RDC 345/2005)	-
2. Total de Registros	8	-
3.1. Registros indeferidos	0	-
3.2. Registros deferidos	8	-
3.2.1. Válidos atualmente	6	-
3.2.2. Não válidos atualmente	2	-

Tabela 17 - Resultado dos processos de registro/notificação de babosa - cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	465	3
1.1. Notificações/registros indeferidos	49	0
1.1.2. Notificações/registros deferidos	416	3
1.1.2.1. Válidos atualmente	398	3
1.1.2.2. Não válidos atualmente	18	0
2. Total de Notificações	417	-
	47	
2.1 Notificações indeferidas	(39 - RDC 345/2005)	-
2. Total de Registros	48	-
3.1. Registros indeferidos	2	-
3.2. Registros deferidos	46	-
3.2.1. Válidos atualmente	28	-
3.2.2. Não validos atualmente	18	-

Tabela 18 - Resultado dos processos de registro de camomila - cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	149	3
1.1. Notificações/registros indeferidos	17	0
1.1.2. Notificações/registros deferidos	132	3
1.1.2.1. Válidos atualmente	127	1
1.1.2.2. Não válidos atualmente	5	2
2. Total de Notificações	137	-
	16	
2.1 Notificações indeferidas	(8 - RDC 345/2005)	-
2. Total de Registros	12	-
3.1. Registros indeferidos	1	-
3.2. Registros deferidos	11	-
3.2.1. Válidos atualmente	6	-
3.2.2. Não validos atualmente	5	-

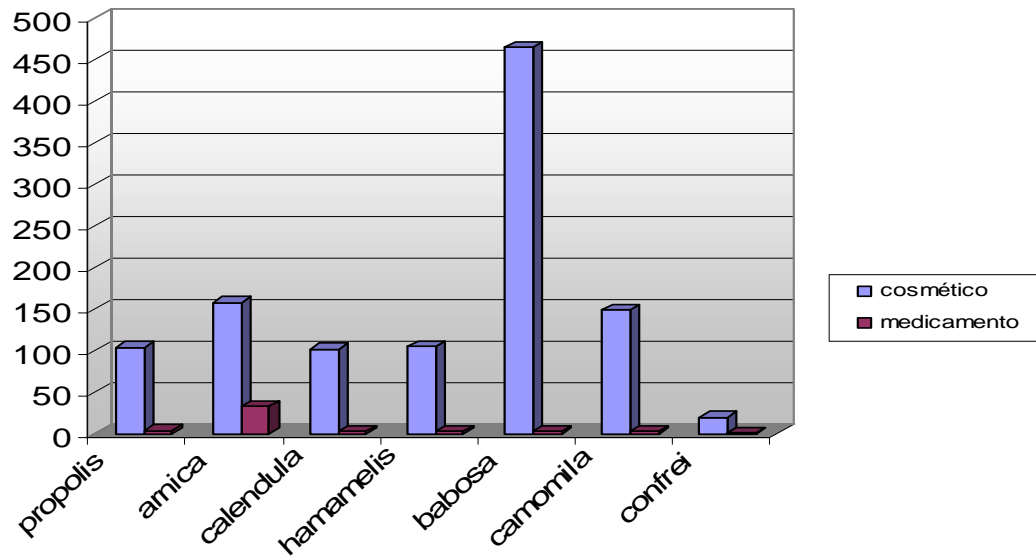
Tabela 19 - Resultado dos processos de registro/notificação de confrei - cosmético X medicamento

	Cosmético	Medicamento
1. Total de processos	20	1
1.1. Notificações/registros indeferidos	1	1
1.1.2. Notificações/registros deferidos	19	0
1.1.2.1. Válidos atualmente	18	-
1.1.2.2. Não válidos atualmente	1	-
2. Total de Notificações	16	-
2.1 Notificações indeferidas	1 (RDC 345/2005)	-
2. Total de Registros	4	-
3.1. Registros indeferidos	0	-
3.2. Registros deferidos	4	-
3.2.1. Válidos atualmente	3	-
3.2.2. Não validos atualmente	1	-

Conforme os resultados apresentados pelas tabelas 13 a 19, percebe-se uma diferença muito significativa no número de solicitações de registros ou notificações como cosmético do que como medicamentos para todos os produtos selecionados. A maior discrepância observada foi para os produtos a base de babosa que tiveram entrada de 465 processos como cosmético contra somente três como medicamento (TABELA 17). Nota-se, ainda o baixo índice de indeferimento dos registros/notificações e renovações dos produtos cosméticos, principalmente ao se considerar que a maioria dos indeferimentos contabilizados para as notificações, deve ter ocorrido em virtude da promulgação da RDC 343/2005 (BRASIL, 2005j).

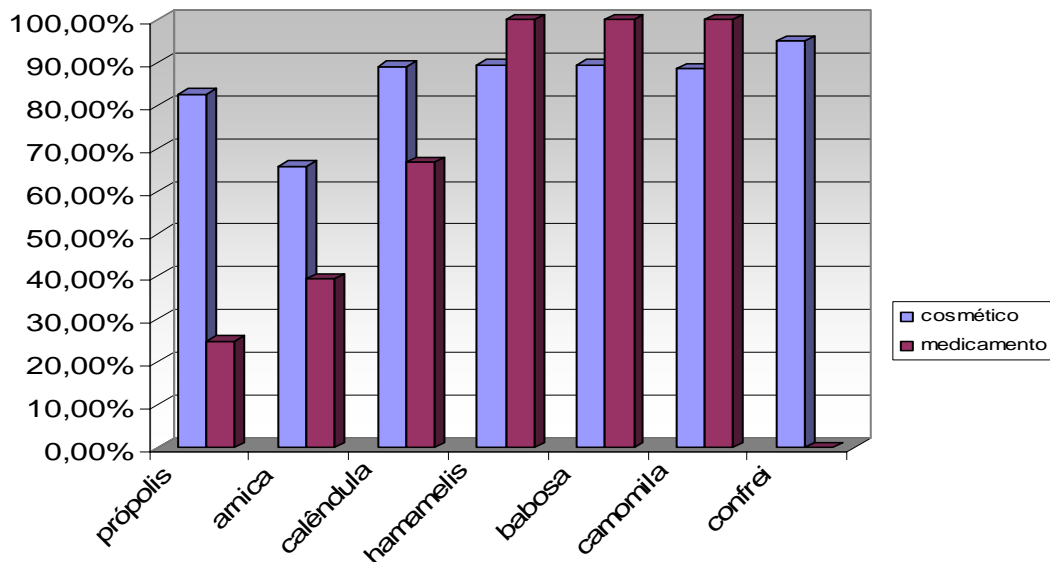
Nos gráficos a seguir são apresentados resultados comparativos de cada produto nas categorias de cosmético e medicamento com relação ao total de processos (GRÁFICO 8), porcentagem de registros concedidos com relação ao total de solicitações (GRÁFICO 9) e porcentagem de registros não renovados (não vigentes atualmente), visto no gráfico 10.

Gráfico 8 - Total de processos por produto e categoria



O gráfico acima reflete claramente a diferença acentuada da quantidade de solicitações de registros e notificações para cosméticos e medicamentos análogos, destacando-se os produtos a base de babosa.

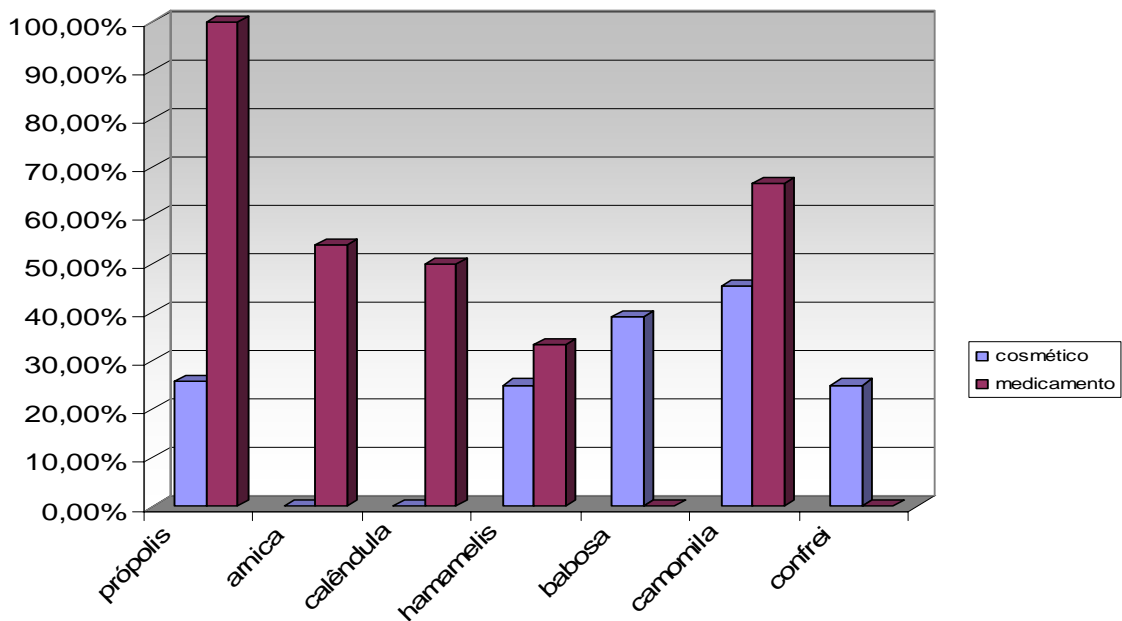
Gráfico 9 – Frequência de registros concedidos em relação ao total de solicitações por produto e categoria



Conforme observado no gráfico 9, em quatro dos sete produtos a porcentagem de registros concedidos é superior para a categoria de cosmético quando comparado a medicamento. Apesar dos produtos a base de hamamelis, babosa, e camomila apresentaram maior porcentagem de deferimento das petições de registro como medicamento, contata-se que, numericamente, a quantidade de registros deferidos nesta categoria é extremamente inferior à de registro ou notificação como cosmético, com 132 registros/notificações como

cosmético e 3 registros como medicamento (TABELA 16), 416 registros/notificações como cosmético e 3 registros como medicamento (TABELA 17) e 94 registros/notificações como cosmético e 3 registros como medicamento (TABELA 18), respectivamente. Além disso, quando se compara a porcentagem total de registros/notificações concedidas, têm-se um resultado bem maior para os cosméticos em relação aos medicamentos, como verificado no gráfico 7.

Gráfico 10 - Frequência de registros não renovados em relação ao total de registros concedidos por produto e categoria



Analisando o gráfico acima, verifica-se, que para a maioria dos produtos têm-se um maior número de registros não renovados, quando comparado aos cosméticos.

Após a análise dos dados acima se percebe que são poucas as empresas que optam por registrar os referidos produtos como medicamento, mesmo esta categoria apresentado a possibilidade de alegação de atividades terapêuticas. Quando se compara a quantidade de solicitações de registro como cosmético e medicamento (TABELA 12, GRÁFICOS 6 e 7). Após a análise das tabelas 13 a 19, destaca-se que com exceção da arnica, todos os demais produtos possuem menos de cinco processos de registro como medicamento. Demonstrando claro desinteresse das empresas em registrá-los nesta categoria, mesmo havendo facilidade no registro para os medicamentos a base das plantas citadas, não sendo necessária a comprovação de segurança e eficácia, visto que estão presentes na lista de registro simplificado RE 89/2004 (BRASIL, 2004c). A babosa e a calêndula, inclusive, já eram integrantes da lista de registro simplificado desde a publicação da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) e apesar disso apresentam apenas três solicitações de registro cada uma, dentro do

período analisado neste trabalho. Acredita-se que haja uma maior quantidade de solicitações de medicamentos a base de arnica, uma vez que a forma farmacêutica tintura de arnica constava no Anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), sendo considerada isenta de registro e para sua concessão, eram solicitados menos requisitos, tendo maior facilidade de serem aceitas, quando comparada às solicitações de registro de medicamento.

Tendo em vista todos os resultados apresentados e as grandes diferenças quantitativas verificadas para ambas as categorias, pode-se inferir que grande parte destes produtos registrados ou notificados como cosmético pode estar inserido nesta categoria devido à maior facilidade para concessão da autorização de comercialização (GRÁFICO 7).

7.3 - Levantamento bibliográfico das principais indicações terapêuticas e reações adversas dos produtos

Alho (*Allium sativum* L.)

O bulbo do alho é utilizado como especiaria e como medicamento desde a antiguidade. Medicamento a base de alho consta na 1ª Edição da Farmacopéia Brasileira. Investigações farmacológicas indicam ação sobre a hipertensão, arteriosclerose, agregação plaquetária e metabolismo lipídico, além de ação antibacteriana, antimicótica e antiviral e amebicida (SIMÕES et. al., 1999 e GARCÍA et. al, 1999). Há ainda indicação como coadjuvante no tratamento da diabetes, devido a ação hipoglicemiante (GARCÍA et. al, 1999 e MICROMEDEX, 2007).

Alguns estudos toxicológicos indicam a diminuição da atividade dos hepatócitos em cultura de células e em ratos (SIMÕES et. al., 1999 e Micromedex, 2007). Há a possibilidade de irritação gástrica e intestinal, devido à presença de oxalato e deve ser usado com restrição, pois pode causar hipotensão ou hipoglicemia, devido a seus efeitos já relatados. Pode potencializar o efeito de agentes antitrombóticos, antiaterosclerótico (GARCÍA et al., 1999; MICROMEDEX, 2007). A ingestão de iodo também pode ser reduzida devida à ingestão prolongada de produtos a base de alho (MICROMEDEX, 2007). Há ainda relato de outras reações adversas, tais como: tontura, sudorese e dois graves relatos de caso. No primeiro caso, há indícios que a administração excessiva de um produto a base de extrato de alho por período prolongado, tenha provocado hematoma na espinha epidural com disfunção plaquetária, causando paraplegia em um homem de 87 anos. No segundo caso a ingestão de produto a base de alho pode estar associado à ocorrência de hemorragia pós-operatória, devido ao efeito de inibição plaquetária do alho (MICROMEDEX, 2007).

De acordo com a RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), produtos com as características descritas na mesma não precisam apresentar comprovação de segurança e eficácia caso alegue somente as seguintes indicações: coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve e prevenção da aterosclerose.

Guaraná (*Paulinia cupana* H.B.K.)

Há monografias nas três primeiras edições da Farmacopéia Brasileira. Suas sementes possuem sua ação estimulante, tônica e revigorante (SIMÕES et. al. 1999). Estimulante do sistema nervoso central, devido, em especial, à ação da cafeína. Possui diversas contra indicações, tais como: estados de ansiedade, hipertiroidismo, hipertensão, arritmias, taquicardia e gastrite. Como efeito adverso pode-se observar insônia, nervosismo, taquicardia, palpitação e gastrite. Não se deve ser ingerido em associação a outros produtos com bases xantinas, tais como mate, cola, café, chá, devido ao aumento do efeito excitante (GARCÍA, 1999; ALONSO, 1998).

Está presente na RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), portanto produtos com as características descritas na mesma não precisam apresentar comprovação de segurança e eficácia caso alegue as seguintes indicações: astenia, estimulante do Sistema Nervoso Central.

Gelatina

Gelatina é uma proteína purificada por hidrólise de colágeno obtido de couro e osso de porco e boi. A gelatina é usada como princípio ativo de medicamentos e também em preparações alimentícias, cosméticas e como adjuvante farmacêutico (NATURAL MEDICINES, 2007).

O uso oral da gelatina como medicamento é indicado para osteoporose, artrite reumatóide, fortalecimento ósseo, além de unhas e cabelos. Estudos sugerem que a combinação da gelatina com a enzima superóxido dismutase pode suprimir a inflamação das articulações. A gelatina também pode aumentar a produção de colágeno pelos condrócitos, atuando como auxiliar no tratamento da osteoporose (NATURAL MEDICINES, 2007).

Como a gelatina, geralmente é derivada de tecido bovino, deve-se ter grande controle sobre a matéria-prima, visto que há possibilidade de contaminação por doenças transmissíveis pelo animal, tal como EET.

Como reação adversa há relatos de dispepsia (desconforto gástrico), reações alérgicas, incluindo urticária, angioedema, anafilaxia e hipotensão (NATURAL MEDICINES, 2007).

Lecitina de soja

Lecitina de soja é obtida pelo refino do óleo de soja. Extrai-se a porção lipídica e posteriormente purifica-se. É usualmente utilizada como excipiente farmacêutico, em formulações cosméticas e em produtos alimentícios e em fórmulas de nutrição enteral e parenteral. As lecitinas são usadas como agentes dispersante, emulsificante, estabilizante, emoliente e solubilizante (NATURAL MEDICINES, 2007).

É um emulsificante largamente utilizado no processo produtivo de produtos alimentícios, cosméticos e farmacêuticos. É composta, principalmente, por fosfolipídeos e também é utilizado como lipossoma para a produção de fármacos microencapsulados (NATURAL MEDICINES, 2007).

O uso da lecitina de soja como medicamento oral é indicado para diferentes finalidades, entre elas: desordens extrapiramidais, coadjuvante no tratamento de demência e Alzheimer's e tratamento de hipercolesterolemia, sendo esta última a mais estudada. Como relato de reação adversa tem-se: diarreia, náusea e dor abdominal (NATURAL MEDICINES, 2007).

Levedura de cerveja (*Saccharomyces cerevisiae* MEYEN)

São células inteiras e secas de *Saccharomyces cerevisiae* (Saccharomycetaceae), sendo muito conhecida popularmente como levedo de cerveja. O produto deve conter, no mínimo, 40% de proteínas, e em cada grama, o equivalente de, no mínimo, 0,12 mg de cloridrato de tiamina e 0,04 mg de riboflavina, conforme Portaria 59/1995 (BRASIL, 1995b). É indicada para regeneração da flora bacteriana intestinal, principalmente após tratamento com antibióticos, deficiência protéica e vitamínica do complexo B, podendo ser utilizada no tratamento de anemia, auxiliar no tratamento de diarreias (GARCÍA, 1999; ALONSO, 1998).

Como contra-indicação pode ocorrer: hiperucemia, devido ao conteúdo protéico, interação com inibidores da enzima monaminaoxidase, podendo causar aumento da pressão arterial (GARCÍA, 1999; ALONSO, 1998).

Óleo de fígado de bacalhau

Óleo fixo, parcialmente desestearizado, obtido de fígados frescos de *Gadus monhuae*, Linné; do *Gadus callarias*, Linné e do *Gadus aëfléfinus*, Linné, da família Gadidae; refinado, clarificado e filtrado em temperatura inferior a 0°C. Contém em cada grama, no mínimo, 255 retinol equivalente a 850 U.I de Vitamina A e, no mínimo; 2,125 mg de colicalciferol (85 U.I. de Vitamina D) (PORTARIA 59/1995). O óleo é rico em ácidos graxos, contendo grande

quantidade de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (ômega 3) , principalmente os ácido decohexanóico e eicosapentaenóico.

Tabela 20 – Composição de ácidos graxos do óleo de fígado de bacalhau

ÁCIDO GRAXO	% Mínima	% Máxima
Palmítico	8,7	12,7
Palmitoléico	9,6	11,5
Esteárico	1,6	3,5
Oléico	23,2	32,0
Linoléico	1,4	4,9
Araquídico	traços	0,08
Linolênico	traços	0,9
Araquidônico	traços	0,09
Eicosapentaenóico (EPA)	4,8	10,2
Docosahexaenóico (DHA)	6,63	12,0
C 22:5	0,06	1,1

Fonte: Portaria 59/1995

Além de repositores nutricionais das vitaminas A e D, o óleo de fígado de bacalhau é utilizado como coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia, principalmente hipertrigliceremia, hipertensão e outras patologias (MICROMEDEX, 2007; NATURAL MEDICINES, 2007).

Como efeitos adversos, até há relatos de dor de cabeça, náusea e demais efeitos gastrintestinais. Altas doses podem causar problemas hepáticos devido às altas concentrações de vitaminas A e D no organismo e diminuir a coagulação sanguínea, havendo risco de hemorragia. O uso prolongado está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de melanoma maligno cutâneo em mulheres. Pode ocorrer interação medicamentosa com anticoagulantes e antiplaquetários, causando risco de hemorragia, além de interação com antihipertensivos, potencializando seu efeito hipotensor (MICROMEDEX, 2007; NATURAL MEDICINES, 2007).

Óleo de peixe

As preparações farmacêuticas a base de óleo de peixe são utilizadas pelo alto conteúdo de ácidos graxos ômega 3, em especial os ácidos eicosapentaenóico e decohexanóico, conhecidos por diversas ações farmacológicas. Em geral são utilizadas espécies de peixes de água doce, por possuírem maior concentração destes ácidos graxos. Os ácidos ômega 3 são usados principalmente no controle das seguintes patologias: hiperlipidemia, em especial hipertrigliceremia, doenças cardiovasculares, além de inflamações diversas e doenças auto-

imune. Alguns estudos ainda indicam melhoras no tratamento de distúrbios psiquiátricos (MICROMEDEX, 2007; NATURAL MEDICINES, 2007).

Como efeito adverso tem-se: distúrbios gastrintestinais, como náusea, vômito, distensão abdominal, diarreia e constipação. Devido a sua ação antitrombótica, pode causar distúrbio de coagulação, resultando em hemorragia. Pode-se ter problemas devido a contaminação dos peixes, por exemplo com mercúrio, dioxina e demais substâncias perigosas a saúde, que com o consumo a longo prazo podem causar severos danos. Sendo assim, faz-se necessário rígido controle da matéria-prima. Pessoas alérgicas a frutos do mar podem ter problemas com o uso deste produto (MICROMEDEX, 2007; NATURAL MEDICINES, 2007).

Pode ocorrer interação com medicamentos anticoagulantes, antiplaquetários, anti-hipertensivos e contraceptivos (MICROMEDEX, 2007; NATURAL MEDICINES, 2007).

Prímula (*Oenothera biennis* L.)

A ação farmacológica se dá através da extração do óleo das sementes, extremamente rico em ácidos graxos essenciais. É utilizado para o tratamento de eczemas tópicos, eritemas, como antiagregante plaquetário na prevenção de aterosclerose e tromboembolismo (GARCÍA, 1999).

O principal risco é com relação à qualidade do produto, visto que o mesmo é facilmente adulterado, devendo ter grande controle sanitário (GARCÍA, 1999).

Psílio (*Plantago psyllium* L. ou *Plantago ovata* FORSSK.)

A ação terapêutica é obtida através da mucilagem das sementes, que produz efeito laxante mecânico. Na Europa se empregava desde o século XVI como laxante caseiro, e a partir de 1930 foi empregado massivamente nos Estados Unidos no tratamento de constipação (ALONSO, 1998). A principal ação terapêutica é obtida através da mucilagem das sementes, que produz efeito laxante mecânico. Também é empregado em diverticuloses e cólon irritado. É contra indicado administrar na existência de obstrução esofágica, intestinais ou do íleo, devido ao risco de agravo (ALONSO, 1998).

Arnica (*Arnica montana* L.):

Suas flores são utilizadas para a formulação de medicamentos tópicos, apresentando ação analgésica, antiinflamatória e antibacteriana, principalmente. São indicadas para

tratamento de contusões, luxações, hematomas, inflamações articulares, mialgias etc. (ALONSO, 1998; GARCÍA, 1999; GRUENWALD, 2000).

Como reação adversa pode ocorrer reação alérgica em indivíduos sensíveis, dermatite, erupções cutâneas locais, e em último grau acarretar necrose do tecido (GRUENWALD, 2000; MICROMEDEX, 2007). É contra-indicado seu uso em regiões que já apresentem dermatite, devido à possibilidade de agravo (GARCÍA, 1999 e GRUENWALD, 2000). É importante ressaltar que seu uso interno é extremamente tóxico, podendo resultar, inclusive em morte por paralisia muscular (ALONSO, 1998; GARCÍA, 1999; GRUENWALD, 2000). Em contato direto com os olhos pode resultar edema e hiperemia da conjuntiva (MICROMEDEX, 2007).

Produtos a base desta planta podem ser registrados conforme a RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), desde que apresente só as seguintes indicações terapêuticas: equimoses, hematomase contusões em geral.

Babosa (*Aloe vera* L.)

A mucilagem obtida das folhas da planta possui ação antiinflamatória, antibacteriana (SIMÕES et. al., 1999), cicatrizante e emoliente (ALONSO, 1998).

Não deve ser utilizado durante gravidez e amamentação e por pessoas que apresentem sensibilidade à planta (ALONSO, 1998).

Conforme descrito na RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), fitoterápicos que contém *Aloe vera* como ativo e apresentam as características descritas na mesma não precisam apresentar comprovação de segurança e eficácia caso alegue as seguintes indicações: tratamento de queimaduras térmicas (1º e 2º graus) e de radiação.

Calêndula (*Calendula officinalis* L.)

O uso de unguentos e pomadas a base de calêndula era comum durante a Primeira Guerra Mundial, devido a sua ação antiinflamatória e antisséptica (ALONSO, 1998). Atualmente seu uso externo é indicado como antiinflamatório para varicose, tromboflebite, dermatose, eczema, acne, entre outras (ALONSO, 1998; GRUENWALD, 2000).

O uso continuado pode causar sensibilização. Não se recomenda o uso em gestantes e durante amamentação (GRUENWALD, 2000).

Está descrita na RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), logo, medicamentos a base de calêndula que apresentam as características previstas na resolução precisam apresentar

estudos de segurança e eficácia caso as alegações terapêuticas sejam somente: cicatrizante, anti-inflamatório

Camomila (*Matricaria Chamomilla* L. ou *Matricaria recutita* L.)

É utilizada externamente devido a sua ação antiinflamatória local. Pode causar reação alérgica durante o uso (ALONSO, 1998).

Pode ser registrado sem necessidade de comprovação de eficácia e segurança, desde que atenda às especificações da RE 89/2004 (BRASIL, 2004c) e alegue somente as seguintes indicações terapêuticas para o uso tópico: antiinflamatória.

Confrei (*Symphytum officinale* L.)

É uma planta medicinal utilizada externamente para contusões, deslocamentos e recuperação óssea. É contra-indicada na gravidez e em mulheres amamentando. A mesma não deve ser utilizada internamente devido à possível ocorrência de graves problemas hepáticos relacionados aos constituintes alcalóides pirrolizidínicos (GRUENWALD, 2000).

De acordo com a RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), para se efetuar o registro simplificado de derivado de confrei deve-se por somente a indicação de cicatrizante. A referida resolução ainda impõe como restrição de uso, a utilização, por, no máximo seis semanas por ano, para evitar reações danosas.

Hamamelis (*Hamamelis virginiana* L.)

Os índios norte-americanos utilizavam este arbusto para fins medicinais desde muito antes da chegada dos conquistadores. Empregavam a decocção das cascas e folhas para tratar inflamações, tumores e feridas de pele (ALONSO, 1998). Atualmente, produtos a base desta planta são utilizados contra hemorróida, inflamação bucal, faringea e na pele, além de problemas venosos e queimaduras (ALONSO, 1998; GRUENWALD, 2000).

De acordo com a RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), pode ser registrado sem comprovação de segurança e eficácia, conforme as características descritas na mesma com a seguinte indicação para uso tópico: esquimoses.

Própolis

A própolis é um produto natural, de características físicas resinosas e composição variável, coletada de várias espécies vegetais e que sofre adição de secreções da abelha (ANVISA, 2005). Possuem ação antiinflamatória, antimicrobiana e cicatrizante reconhecida.

(MICROMEDEX, 2007), sendo utilizado por via oral ou tópica. Pessoas sensíveis a produtos apícolas devem evitar o uso. Pode causar hipersensibilidade e dermatite de contato como reação adversa.

Pode ser registrado como medicamento sem necessidade de apresentação de estudos de segurança e eficácia, caso seja de uso tópico com indicação antiinflamatória, anti-séptica e cicatrizante, conforme determinado na Nota Técnica sobre o Registro de Produtos Contendo Própolis (ANVISA, 2005).

7.4 - Análise das legislações de registro para as diferentes categorias de produto

7.4.1 - Medicamento

Somente após a criação da ANVISA, que resultou em diversas alterações no campo sanitário, os medicamentos foram subdivididos em várias classes, pois até então eram classificados apenas como novos, similares e vacinas. Mesmo os fitoterápicos que já possuíam regulamentos próprios eram enquadrados como “medicamentos”. Fazia-se apenas referência à classe de “produtos naturais”, esta, porém, não possuía nenhuma norma peculiar, sendo somente uma classificação farmacológica e não de categoria diferenciada de registro. Verifica-se, no entanto, certa confusão conceitual, pois ao invés de se considerar a(s) ação(ões) farmacológica(s) do medicamento era considerada sua fonte de obtenção (natural).

Atualmente, os medicamentos são classificados em diferentes classes, de acordo com suas características, conforme descrito brevemente no capítulo 2.3. Estas são bem definidas e possuem regulamentos de registro diferenciados. Esta categorização demonstra organização sanitária ao diferenciar os requisitos técnicos para cada classe de produto de acordo com suas características próprias e risco sanitário. No entanto, com esse maior detalhamento de classificação, surge um novo problema regulatório, pois alguns medicamentos não se enquadram em nenhuma das categorias previamente definidas, o que é caso, por exemplo, dos fitoterápicos a base de drogas vegetais íntegras ou rasuradas e das associações de produtos de origem natural com ativos sintéticos.

Os medicamentos de origem natural podem ser enquadrados em diferentes classes de acordo com as características de seu ativo. Os produtos, objetos desta dissertação, enquadravam-se nas seguintes classes no período analisado:

- Fitoterápicos: Alho, Guaraná, Prímula, Psyllium, Arnica, Babosa, Calêndula, Camomila, Confrei e Hamamelis;
- Opoterápico: Óleo de peixe, Óleo de fígado de bacalhau e Própolis;

- Isentos de Registro: Gelatina, Lecitina de soja, Levedura de cerveja, Arnica (tintura).

A Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) e o Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1976) são os principais regulamentos, que dispõem sobre o registro sanitário de produtos. No entanto, a ANVISA, no uso de seu poder regulatório, decorrente do Art. 7º da Lei 9782/1999 (BRASIL, 1999a), cria normas complementares, a fim de especificar as exigências gerais contidas na Lei e no Decreto supramencionado. O Art. 75 da Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a), transcrito em seguida, já previa a instituição de regulamentos complementares.

“Art. 75. O Ministério da Saúde baixará normas e aperfeiçoará mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, tendo em conta a identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade dos produtos e abrangendo as especificações de qualidade e a fiscalização da produção.”

7.4.1.1- Fitoterápicos:

A RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a), que dispunha sobre os procedimentos para registro de fitoterápicos, possibilitou a comprovação de segurança e eficácia dos produtos através de diferentes maneiras, levando-se em consideração o uso tradicional e a gama de estudos científicos já realizados para determinada planta, de modo a promover o registro e, conseqüentemente, o acesso seguro da população à fitoterapia. Os fitoterápicos foram, então, subdivididos em quatro classes: isento de registro, similar, novo e tradicional.

O fitoterápico tradicional foi definido como medicamento elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentações técnico-científicas ou publicações indexadas. Para a comprovação de segurança e eficácia e obtenção de registro como fitoterápico tradicional a empresa tinha três opções distintas; apresentar levantamento bibliográfico que comprovasse ausência de risco tóxico para o usuário, ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, indicação de uso episódica ou para curtos períodos de tempo, coerência com relação às indicações terapêuticas propostas, indicação para doenças consideradas leves e com finalidade profilática e comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 10 anos; apresentar levantamento de literatura técnico-científica, atingindo a pontuação mínima de 6,0 pontos, conforme as regras dispostas na Resolução ou seguir os parâmetros determinados para o registro das plantas presentes no Anexo I da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a).

Foi também inserido o “Registro Simplificado”, sendo dispensada a comprovação de eficácia e segurança do produto, desde que o mesmo adotasse os parâmetros estabelecidos no Anexo I da referida resolução, onde há a descrição de uso, indicação terapêutica, via de administração e parte da utilizada de 13 plantas. Dos produtos analisados neste estudo, estavam presentes no referido anexo, alho (bulbo fresco ou seco, tintura, óleo, extrato seco) para uso oral como coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia e hipertensão arterial leve e prevenção da aterosclerose; babosa (mucilagem das folhas) na forma de creme ou gel para tratamento de queimaduras térmicas (1º e 2º graus) e de radiação; calêndula (infusão, tintura da flores) com ação antiinflamatória e anti-séptica para uso tópico; camomila (infusão, tintura dos capítulos florais) com ação antiinflamatória para uso tópico e confrei (infusão, decocção das folhas e raízes) com ação cicatrizante para uso tópico.

A RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a), impôs critérios detalhados quanto ao controle de qualidade, com o objetivo de garantir a reprodutibilidade do medicamento. Para isso, exigia-se análises qualitativas e quantitativas dos marcadores para os derivados de droga e produto acabado e comprovação do prazo de validade, através de apresentação estudo de estabilidade, feito com três lotes do medicamento, com controle de temperatura e umidade.

A RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), legislação atual que regulamenta o registro de fitoterápicos apresenta estrutura diferenciada da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a). A RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a) estabelece as exigências técnicas e legais para a concessão do registro e renovação com maiores detalhamento que a anterior, principalmente quanto aos procedimentos administrativos. Os anexos da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) foram acrescidos e transformados em quatro resoluções: RE 88/2004 - Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia (BRASIL, 2004b); RE 89/2004 - Lista de registro simplificado (BRASIL, 2004c); RE 90/2004 - Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica (BRASIL, 2004d) e RE 91/2004 - Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro (BRASIL, 2004e). Com a publicação da RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), a Lista de Registro Simplificado, antes presente no Anexo da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a), foi modificada e ampliada de 13 para 34 plantas. Dos produtos presentes neste estudo constam na referida resolução alho e guaraná, além de todos os extratos vegetais com produtos cosméticos análogos, conforme já descrito na metodologia.

As diferentes classes de fitoterápicos existentes nas resoluções anteriores foram extintas, sendo atualmente, todos os produtos, denominados somente como fitoterápicos. O fim dos similares demonstra coerência técnica, pois estudos de bioequivalência e testes *in vitro*, que comprovem correlação com a biodisponibilidade, não são totalmente aplicáveis

para os fitoterápicos, visto que estes são misturas complexas, com centenas de constituintes e, na maioria das vezes, a(s) ação(ões) farmacológica(s) se dá(ão) pelo sinergismo dos seus constituintes e não pela ação de uma ou duas substâncias isoladas. Além disso, na maior parte dos casos não se reconhecem todos os ativos responsáveis pela atividade.

Um grande avanço deste regulamento foi condicionar o registro e suas renovações às condições de qualidade da empresa fabricante. É exigido CBPF, Alvará Sanitário e Certificado de Responsabilidade Técnica e notificação de lote-piloto.

A RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a) estabelece requisitos específicos, que se baseiam na garantia de qualidade, exigindo a reprodutibilidade dos fitoterápicos produzidos, o que só pode ser alcançado com a utilização de extratos padronizados. Verifica-se neste regulamento uma grande preocupação com o controle de qualidade da matéria prima vegetal e do produto final, exigindo-se, inclusive, a apresentação de análises específicas, como estudo de prospecção fitoquímica e análise de teor de marcador, de preferência através das técnicas de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência ou Gasosa. A empresa deve apresentar a descrição detalhada das metodologias analíticas, as quais devem ser procedentes de uma das Farmacopéias reconhecidas pela ANVISA ou a validação das metodologias utilizadas, conforme o Guia de Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, RDC 899/2003 (BRASIL, 2003) e estudos de estabilidade conforme o Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, RE 01/2005 (BRASIL, 2005d).

Quanto à comprovação de segurança e eficácia esta resolução manteve as características semelhantes da anterior, de forma a facilitar o registro desta classe de medicamentos, conhecida pelo seu uso tradicional. Neste sentido foram estipuladas três diferentes possibilidades de comprovação de segurança e eficácia:

- Apresentação de estudos pré-clínicos e clínicos, quanto à toxicologia e indicação de uso, os ensaios de toxicidade pré-clínicos devem obedecer à RE 90/2004 e os ensaios clínicos às exigências do Conselho Nacional de Saúde;
- Apresentação de publicações científicas que comprovem segurança e eficácia, através de um esquema de pontuação, onde as referências incluídas na RE 88/2004 valem de um a três pontos, enquanto as demais referências valem meio ponto, devendo esta pontuação ser de no mínimo 50% de estudo em humanos.
- Apresentar levantamento bibliográfico (etnofarmacológico e de utilização, documentações tecnocientíficas ou publicações), que será avaliado consoante os seguintes critérios: indicação de uso episódica ou para curtos períodos de tempo; coerência com relação

às indicações terapêuticas propostas; ausência de risco tóxico ao usuário; comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 20 anos.

A maioria das empresas, quando não realizam registro simplificado, opta pela apresentação de estudos científicos, através do sistema de pontuação, os quais são analisados criteriosamente para aprovação.

Até o momento não houve nem um registro concedido através de comprovação de segurança e eficácia por levantamento etnofarmacológico.

Para concessão de registro simplificado, onde não é necessária a comprovação de segurança e eficácia, o medicamento deve atender a todas as especificações presentes na RE 89/2004 (BRASIL, 2004c), referentes à parte da planta utilizada, padronização em marcador, derivado de droga vegetal, indicações, posologia, via de administração e restrição de uso. Caso contrário, a empresa deve apresentar uma das opções supramencionadas para a comprovação de segurança e eficácia.

Para registro ou renovação de associação de derivados de droga vegetal é necessária comprovação de segurança e eficácia para a associação, não sendo aceitos estudos individuais, e doseamento de marcador para cada derivado de droga vegetal. Tais exigências têm levado à ocorrência de inúmeros indeferimentos de renovações de registro de associações.

A RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a) estabelece ainda os critérios específicos para o registro de produtos importados.

A RE 91/2004 (BRASIL, 2004e) ou Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro estabelece todas as possíveis petições pós-registro para fitoterápicos e determina a documentação que deve ser apresentada para cada uma.

7.4.1.2- Medicamentos isentos de registro:

Desde as primeiras regulamentações sobre a exigência de licença sanitária para a comercialização de medicamentos, os finais eram isentos da mesma (BRASIL, 1923; 1931; 1943), os medicamentos A Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) que instituiu o registro sanitário, manteve em seu Art. 23 a isenção de registro para os produtos cujas fórmulas estejam inscritas na Farmacopéia Brasileira, acrescentando ainda o códex e demais formulários aceitos pelo Ministério da Saúde, além de medicamentos homeopáticos. A validade da isenção era somente de três anos, devendo ser registrado findado este período, porém este ato não foi verificado na prática.

Em 1999 foi criada a RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), que dispunha sobre isenção de registro. Nesta resolução é estabelecida a obrigatoriedade de peticionamento de isenção de

registro junto à ANVISA, denominada de cadastro de medicamento isento. A petição deveria apresentar, entre outros documentos, relatório de inspeção com “status” satisfatório, emitido pela vigilância sanitária estadual, alvará sanitário, relatório de controle de qualidade do produto, embalagem e bula. Representando, portanto um “registro mais simples”. A validade do mesmo era de três anos, devendo a empresa produtora comunicar à ANVISA a continuidade da comercialização. Havia, no entanto um fato contraditório neste regulamento, pois só eram considerados como medicamentos isentos de registro os produtos presentes em um de seus dois anexos, no entanto esta imposição ia contra o determinado pelo Art. 23 da Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) e Decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a), que estabeleciam como isentos todos os medicamentos officinais. Verifica-se, então a ilegalidade de tal determinação, visto a superioridade jurídica de leis e decretos perante resoluções.

A RDC 23/1999 (BRASIL, 1999I) estabelecia ainda que os medicamentos fitoterápicos deveriam obedecer aos critérios necessários à isenção, segundo legislação específica. Logo, um dos itens da RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) tratava deste assunto, considerando como isentas de registro formulações fitoterápicas presentes na Farmacopéia Brasileira ou em demais códigos oficiais aceitos. Para a solicitação de cadastro de isento a empresa deveria apresentar as informações referentes à toxicidade e às indicações terapêuticas, que não constarem da monografia referida no item anterior através de realização de estudo pré-clínico e clínico do medicamento fitoterápico e os requisitos relacionados à produção e ao controle de qualidade são os mesmos para os fitoterápicos registrados. Por este regulamento, verifica-se que não havia diferenças significativas quanto aos requisitos para cadastro e registro de fitoterápicos.

Em maio de 2003 é publicada a RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b) que dispõe sobre os procedimentos administrativos para registro de medicamento específico e cadastro de isento, revogando a RDC 23/1999 (BRASIL, 1999I). Neste regulamento são exigidos praticamente os mesmos critérios para cadastro de isento que para registro de medicamento específico e demais categorias, em relação aos requisitos de qualidade. Somente não é necessária a comprovação de segurança e eficácia. Uma inovação desta resolução é que a validade do cadastro passou de três para cinco anos, devendo ser solicitada renovação, seis meses antes do término de seu vencimento. Assim como a RDC 23/1999 (BRASIL, 1999I), a RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b) também determinava que os medicamentos fitoterápicos isentos de registro deveriam obedecer às regras do regulamento específico para esta classe. Logo, a partir da publicação da RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), extinguiu-se a classe de fitoterápico isento de registro, devendo todos se adequar à nova resolução sendo registrados. Somente os

fitoterápicos presentes em um dos anexos da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999) continuavam sendo cadastrados como medicamento isento. Apesar da RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b) revogar o texto da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), como a mesma não determina quais são os produtos isentos, considerou-se como isentos somente os medicamentos presentes no anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999). Este procedimento adotado pela ANVISA manteve a ilegalidade verificada na RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), visto que o Art. 23 da 6360/1976 (BRASIL, 1976a), que determina isenção de registro para os medicamentos officinais e homeopáticos continuava vigente.

Em outubro de 2003 foi promulgada a Lei 10742/2003 (BRASIL, 2003), revogando o Art. 23 da Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a). O artigo foi totalmente revogado, não sendo incluído novo texto, sendo assim, entende-se que a classe de medicamentos isentos foi extinta através desta lei. A ANVISA, no entanto continuou efetuando cadastro e renovação de medicamentos isentos de registro, procedimento este que teve legalidade questionável.

Em outubro de 2006 foi publicada a RDC 199/2006 (BRASIL, 2006), a qual revogou os artigos da RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b), que tratavam de isenção de registro. Logo, esta classe de medicamentos foi extinta e surgiu nova classe, a de medicamentos de notificação simplificada. Nenhum dos produtos deste estudo se enquadra como medicamento de notificação simplificada.

7.4.1.3- Opoterápico:

Até a promulgação da RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b), os medicamentos opoterápicos não tinham regulamento específico e eram enquadrados como medicamentos similares ou como medicamento com a classificação de “produtos naturais”.

O ano de 2003 foi repleto de produção normativa para o registro de medicamentos. Alguns medicamentos, no entanto, não se enquadravam nas definições das classes existentes. Foi então criada uma nova categoria de medicamentos, denominada de específicos. Estes são constituídos por: 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; opoterápicos e medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos, isoladas ou associadas entre si, com pelo menos um dos componentes acima dos limites nutricionais.

Os requisitos para o registro de medicamentos específicos são focados principalmente no aspecto da qualidade. Com relação à empresa é exigido, entre outros itens, alvará sanitário, Certificado de Responsabilidade Técnica e CBPF. Com relação ao produto é exigida, entre outras coisas, notificação de lote-piloto, estudos de estabilidade, modelo de bula, *lay-out* das embalagens, descrição detalhada do processo produtivo e do controle de qualidade realizado para matérias-primas e produto final. As metodologias analíticas devem ser procedentes de uma das Farmacopéias reconhecidas pela ANVISA, caso contrário, deve-se apresentar a validação das metodologias utilizadas, conforme a RDC 899/2003 (BRASIL, 2003).

A referida resolução impõe, ainda, alguns requisitos adicionais para produtos importados.

Um ponto distinto desta resolução em comparação aos demais regulamentos de registro de medicamentos é que para alterações ou inclusões pós registro, a petição deve conter justificativa técnica para a solicitação e relatório técnico idêntico ao do registro, conforme determinado no Item 1, Cap. II da mesma. Logo, de acordo a resolução, os requisitos técnicos exigidos para as petições pós-registro de medicamentos específicos são maiores que para as demais classes, onde são solicitados somente alguns documentos de acordo com o assunto da petição, determinado na RE 91/2004 (BRASIL, 2004e) para fitoterápicos, RE 893/2003 (BRASIL, 2003f) e RE 2328/2005 (BRASIL, 2005e) para medicamentos novos, similares e genéricos e RDC 315/2005 (BRASIL, 2005i) para medicamentos biológicos. Na prática, porém, segue-se, na maior parte dos casos, os critérios estabelecidos na RE 893/2003 (BRASIL, 2003f).

7.4.1.4- Legislações gerais:

Além dos regulamentos específicos para o registro de cada classe de produto, há diversos outros regulamentos técnicos que também devem ser respeitados pelas empresas e consultados no momento da análise do registro, renovação e alterações pós-registro. Entre eles destacam-se: RDC 333/2003 (BRASIL, 2003l), que dispõe sobre dizeres de embalagem; Portaria 110/1997 (BRASIL, 1997a), RDC 140/03 (BRASIL, 2003e) e RE 1548/03 (BRASIL, 2003j), que estabelecem regras para as bulas de medicamentos e frases obrigatórias de alerta; RDC 138/2003 (BRASIL, 2003d), que estabelece os grupos de indicações terapêuticas que podem ser vendidos sem prescrição médica; Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade - RE 01/2005 (BRASIL, 2005d), o qual foi precedido pelas RE 398/2004 (BRASIL, 2004g) e RE 560/2002 (BRASIL, 2002b); RE 899/2003 (BRASIL, 2004), Guia para Validação de metodologias analíticas e bioanalíticas; Portaria 185/1999 (BRASIL,

1999d) e RDC 72/2004 (BRASIL, 2004h), que dispõe sobre importação de produtos farmacêuticos; RDC 305/2002 (BRASIL, 2002e) e RDC 68/2003 (BRASIL, 2003a), que estabelecem restrições às matérias-primas que possam transmitir encefalopatia espongiforme transmissível (EET), conhecida como doença da vaca louca; RDC 25/2007 (BRASIL, 2007d), que estabelece as regras para contrato de terceirização.

7.4.2- Cosméticos:

A Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) e o decreto 79094/1977 (BRASIL, 1977a) são os principais instrumentos normativos, que dispõe sobre o registro sanitário de cosméticos, os quais são complementados por normas mais específicas, o que está previsto, inclusive no Art. 84 da referida lei: “O disposto nesta Lei não exclui a aplicação das demais normas a que estejam sujeitas as atividades nela enquadradas, em relação a aspectos objeto de legislação específica.”

No período analisado, as principais resoluções vigentes eram a RDC 335/1999 (BRASIL, 1999 j), que estabelecia as normas para notificação dos cosméticos de grau de risco I, que foi revogada pela RDC 343/2005 (BRASIL, 2005j) e a Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c), que estabelecia os procedimentos de registro dos produtos de grau de risco II, revogada pela RDC 211/2005 (BRASIL, 2005b).

A RDC 335/1999 (BRASIL, 1999j) estabelecia normas e procedimentos diferenciados para a notificação de produtos de grau de risco I. Estes passaram a ser notificados, sendo registrados somente os de grau de risco II. A resolução esclarece que “os critérios para esta classificação foram definidos em função da finalidade de uso do produto, áreas do corpo abrangidas, modo de usar e cuidados a serem observados quando de sua utilização”. E ainda: “Os produtos de grau de risco II são produtos com indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados quanto ao modo e restrições de uso”. As empresas fabricantes de produtos definidos como grau de risco I, deveriam notificar junto à ANVISA, com antecedência mínima de 30 dias à sua comercialização, apresentando documentação contendo: nome comercial do produto, fórmula qualitativa e quantitativa, finalidade, modo de conservação, data do lançamento no mercado, certificado de venda livre no país de origem emitido pela autoridade competente, no caso de produto importado e cópia dos dizeres de rotulagem (rótulo, cartucho e/ou prospecto interno). Qualquer alteração no produto também deveria ser notificada. A empresa não necessitava apresentar dados comprobatórios que atestassem a qualidade, segurança e eficácia de seus produtos para a notificação, entretanto os mesmos deveriam ser apresentados aos órgãos de

vigilância sanitária, sempre que solicitados ou por ocasião das inspeções. Outra determinação importante deste regulamento foi a proibição de indicações ou menções terapêuticas. Em seu Anexo II constam os produtos passíveis de notificação. Após a análise, as notificações eram aceitas ou não aceitas, sendo publicadas em DOU. De acordo com informações disponíveis no sítio eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2007) não eram feitas exigências para as notificações e os principais erros que acarretavam indeferimento eram:

- Rótulos incorretos e/ou em desacordo com a Legislação;
- Termos que induziam a erro e/ou indicação terapêutica;
- Falta de documentos, documentação incompleta e/ou incorreta e sem assinaturas;
- Substâncias não devidamente referenciadas e/ou sem literatura técnica que ateste sua utilização em produtos cosméticos;
- Produtos que por recomendação da Câmara Técnica de Cosméticos, se enquadrem como Grau de Risco II e/ou apresentem recomendações específicas de rotulagem ou segurança de uso;
- Produtos com indicações específicas (grau de risco II);
- Apresentação na rotulagem dos seguintes benefícios: hipoalergênico, dermatologicamente, oftalmologicamente, clinicamente testados ou assim entendidos, sem a comprovação necessária (avaliação clínica de uso pelo profissional habilitado).

A Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c) estabelece as normas e procedimentos para registro, renovação e alteração pós-registro de cosméticos. Nesta há diversos anexos contendo listas restritivas, proibitivas e positivas de ingredientes, classificação dos produtos de grau de risco I e II, normas de rotulagem, registro, renovação e alterações pós-registro. Com relação ao registro, era exigido, entre outros documentos, dados da empresa como AFE e alvará sanitário e informações sobre o produto como, modo de uso, finalidade, restrição de uso e modelo de rotulagem. Quanto ao controle de qualidade, exigia-se a apresentação das análises físico-químicas, estudos de estabilidade e análise microbiológica, fórmula completa contendo todos seus componentes e função na formulação, devendo ser referenciados segundo farmacopéias, compêndios técnicos nacionais e internacionais e caso não presentes nas fontes citadas, anexar bibliografia sobre o componente e literatura científica específica pertinente, inclusive com relação à segurança e eficácia. Consta ainda na resolução que produtos não previstos na legislação sanitária brasileira que se enquadrem na definição de cosméticos, deveriam apresentar informações circunstanciadas sobre o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessárias.

Em julho de 2005, foi publicada a RDC 211/2005 (BRASIL, 2005b), a qual revogou quase todos os anexos da Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c). Foram incluídos mais assuntos de petição pós-registro, novas listas, classificando produtos de grau I e grau II. Os produtos de grau I 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. Enquanto os produtos de grau II possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso.

Para o registro do produto de grau II é obrigatória a apresentação das seguintes documentações: fórmula qualitativa e quantitativa com a função dos ingredientes da fórmula; referência dos ingredientes ou bibliografia, comprovando eficácia e segurança quando não há referência conhecida; Especificações técnicas organolépticas, físico-químicas e microbiológicas do produto acabado; resumo dos estudos de estabilidade; modelo de rotulagem e embalagem; finalidade do produto e comprovação de eficácia dos benefícios atribuídos. A resolução ainda determina que as empresas devam possuir além da documentação citada, outras mais, como: especificações técnicas microbiológicas, organolépticas e físico-químicas de matérias primas, processo de fabricação segundo as normas de Boas Práticas de Fabricação e Controle, especificações técnicas do material de embalagem e comprovação de segurança de uso. Todas estas informações podem ser solicitadas a qualquer momento pelos órgãos de vigilância sanitária e vale para ambas as classes de cosmético, grau de risco I e II.

O Guia para Avaliação de Produtos Cosméticos serve como base para avaliação de segurança do produto, mas não é uma norma, não sendo obrigatório segui-lo. De acordo com o guia, a segurança pode ser comprovada através de dados da literatura e se necessário através da realização de estudos toxicológicos em animais ou *in vitro* e caso necessário estudos em humanos. Sempre quando a empresa atribui benefícios ao produto, como auxiliar no tratamento de acne, redução de ruga, celulite etc., devem ser apresentados no momento do registro estudos que comprove o benefício declarado. Nos casos onde as rotulagens dos produtos apresentam os dizeres hipoalergênico, testado dermatologicamente, clinicamente etc. devem ser apresentados estudos comprobatórios assinados por profissionais habilitados, no caso dos exemplos citados seriam, alergologistas, dermatologistas e clínicos respectivamente. Nas páginas 36 e 37 do guia está descrito, de forma sucinta, como deve ser a comprovação de um dos atributos.

No sítio eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2007) contém informes ao setor regulado, com o intuito de esclarecer os principais erros encontrados nas petições de registro, que motivam o indeferimento do pleito, a fim de diminuí-los. Dentre os principais motivos de indeferimento destacam-se o não cumprimento das seguintes exigências:

- Para formulações que contenham substâncias da Lista Restritiva, RDC 215/2005 (BRASIL, 2005c), que possuem limitações e requerimentos específicos, deve ser apresentado Laudo ou especificações da Matéria Prima e/ou do Produto Final comprovando a conformidade com o estabelecido na resolução e as substâncias devem atender a todos os parâmetros estabelecidos;
- As substâncias com as finalidades de Conservantes, Corantes e Filtros Solares utilizadas nos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes devem constar nas Resoluções 162/2001 (BRASIL, 2001), no Anexo III da Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c) e na RDC 47/2006 (BRASIL, 2006a), respectivamente e estarem de acordo com os parâmetros estabelecidos;
- A empresa deverá declarar o teor individual das substâncias cuja concentração tenha limite máximo permitido na legislação vigente, quando as mesmas estiverem em um complexo ou solução;
- Os componentes da fórmula do produto deverão ser declarados por meio da Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos tanto no relatório técnico do produto quanto na descrição da composição declarada na rotulagem e deve ser constar a função correta de cada componente da formulação;
- A faixa da especificação de substâncias para as substâncias que possuem concentração máxima estabelecida na legislação não poderá ultrapassar o limite permitido;
- O resumo dos estudos de estabilidade realizados no produto deve contemplar as condições de armazenamento das amostras, período de tempo ao qual o produto foi submetido e resultados encontrados. Esse resumo deve possuir conclusão correlacionando os resultados obtidos nos estudos com o prazo de validade estimado pela empresa. Os estudos devem ser feitos de acordo com o Guia para Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Cosméticos;
- A empresa deve apresentar dados microbiológicos em conformidade com os parâmetros estabelecidos na Resolução 481/1999 (BRASIL, 1999k). No caso em que o produto for considerado não susceptível à contaminação, a empresa deverá enviar justificativa técnica sustentando a não susceptibilidade;

- Para os produtos importados deve ser apresentada a cópia autenticada do Certificado de Venda Livre e este deve estar consularizado.
- Dizeres de rotulagem tais como: “dermatologicamente testado”, “oftalmologicamente testado”, “cl clinicamente testado”, “não comedogênico”, “chega de lágrimas”, “proteção 24h”, “proteção UVA”, e outros benefícios de rotulagem, devem ser comprovados por meio de teste de segurança ou eficácia. Os benefícios de rotulagem devem ser comprovados por meio de testes com o produto acabado, não sendo aceitos testes realizados apenas com os ingredientes ativos.
- Os testes de eficácia e segurança apresentados no ato do registro ou de alteração de registro devem conter no mínimo objetivo, metodologia, resultados e conclusão e estar assinados pelo responsável pela sua realização;
- O Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos prevê a possibilidade de comprovação de segurança baseada na semelhança de produtos. Considerando que esse tipo de avaliação não está previsto para os testes de eficácia, as empresas que apresentarem avaliações de eficácia realizadas em produtos similares ao pleiteado deverão apresentar uma justificativa assinada pelo responsável pela realização do teste, que assegure que as divergências entre a fórmula testada e a formulação do produto não interferem no desempenho do produto nem no resultado do teste, considerando-se a metodologia utilizada, a finalidade do produto e da formulação testada e o teste envolvido, de forma a sustentar a alegação de similaridade do produto. O mesmo é válido para a comprovação de segurança baseada na similaridade dos produtos, em situações não descritas no Guia.
- Toda documentação a ser encaminhada para a Anvisa deve estar assinada pelo Representante Legal e Responsável Técnico da empresa.
- A arte-final do produto deve ser apresentada no ato do pedido de registro ou da alteração de registro, caso ainda não tenha sido apresentada para todas as apresentações solicitadas e essas devem estar devidamente identificadas no processo.

A RDC 343/2005 (BRASIL, 2005j), publicada em dezembro do referido ano, revogou a 335/1999 (BRASIL, 1999j), estabelecendo novos procedimentos para a notificação de cosméticos grau de risco I. Todos os processo de notificação passaram a ser peticionados por meio eletrônico, através da sítio da ANVISA. No formulário eletrônico, são exigidas, dentre outras informações as seguintes: preenchimento dos formulários eletrônicos contemplará, dentre outras, as seguintes informações: dados gerais do produto; fórmula quali-quantitativa, função e bibliografia ou referência dos ingredientes; finalidade, modo de uso, especificações organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e resumo dos dados de estabilidade do

produto acabado; data prevista para lançamento do produto no mercado; termo de responsabilidade; texto de Rotulagem das embalagens e folhetos de instrução; projeto de arte final do produto; certificado de venda livre ou de livre comercialização do produto importado consularizado.

A notificação só é aceita desde que sejam preenchidos todos os campos disponíveis. Após a conclusão do peticionamento eletrônico, é fornecido um comprovante de protocolização e um número de processo. A empresa deve imprimir o Comprovante de Protocolização e toda a documentação preenchida, guardando-os como parte do dossiê completo do produto, podendo ser solicitado a qualquer momento pelas autoridades sanitárias. A publicação da notificação é automática e imediata. As informações já ficam disponíveis no site, assim que o protocolo eletrônico é concluído. Sua validade é de cinco anos, contada a partir da data de publicação, e poderá ser renovada, por igual período, nos últimos seis meses de validade, por meio de procedimento simplificado disponível no peticionamento eletrônico.

Como a notificação é automática não há análise técnica antes de sua concessão, porém um pequeno número de notificações é analisado aleatoriamente, podendo ser solicitados dados comprobatórios que atestem a qualidade, segurança e eficácia de seus produtos e a idoneidade dos respectivos dizeres de rotulagem, bem como os requisitos técnicos estabelecidos na legislação vigente. Uma vez verificada inconsistência dos dados, a notificação será cancelada.

Para serem notificados, os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, classificados como grau I devem estar presentes na lista de produtos grau I da RDC 211/2005 (BRASIL, 2005b) e também atenderem aos seguintes critérios:

- Não conter substâncias da Lista Restritiva - RDC 215/2005 (BRASIL, 2005c), constante da legislação vigente, que são específicas para produtos classificados como de grau II, excetuando-se os casos em que a presença da substância na formulação não altera a finalidade do produto e não descaracteriza sua classificação como de grau I;
- Não conter substâncias da Lista de Filtros Ultravioletas - RDC 47/2006 (BRASIL, 2006a) para a proteção da pele contra os efeitos danosos dos raios solares, uma vez que a presença dessas substâncias caracteriza produto de grau II;
- Não conter substâncias da Lista Negativa Anexo 6 da Portaria 79/2000 (BRASIL, 2000c), conforme estabelecido na legislação vigente;
- Atender ao disposto nos Pareceres Técnicos da Câmara Técnica de Cosméticos;

- Não conter indicações e menções terapêuticas, nem denominações e indicações que induzam a erro, engano ou confusão quanto à sua procedência, origem, composição, finalidade ou segurança.

O novo sistema de notificação agilizou a concessão de notificações, diminuiu a sobrecarga de trabalho da área de registro da ANVISA, porém aumentou a possibilidade de um maior número de cosméticos de qualidade duvidosa entrarem no mercado com o aval da ANVISA, podendo acarretar riscos a saúde dos consumidores.

É interessante ressaltar que nas listas de substâncias proibidas (anexo III da Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c), revogado pela RDC 48/2006 (BRASIL, 2006) há muito poucas drogas vegetais, nas listas restritivas de substâncias - Anexo V da Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c), revogado por RDC 215/2005 (BRASIL, 2005c) não consta nenhuma e dos pareceres da Câmara Técnica só um é sobre extrato vegetal, *Proibição do uso de Óleo de Cade (Juniperus oxycedrus L.) em produtos cosméticos*. Percebe-se então que, de um modo geral, extratos vegetais são tratados como substâncias inócuas e isentas de atividade terapêutica. uma vez que não há restrições ou limites pré-estabelecidos para seu uso numa formulação cosmética. O problema se torna ainda maior, pois cosméticos contendo extratos vegetais podem ser classificados como produto de grau de risco I, sendo notificados sem análise técnica, podendo ocasionar danos à saúde.

A Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a) regulamenta e proíbe a presença de ativos farmacêuticos e indicações enganosas ao consumidor, como alegação de propriedades terapêuticas, conforme o disposto nos artigos 28, 59 e 145, transcritos em seguida. O Art. 28 dispõe que o registro de cosméticos contendo substâncias medicamentosas deve seguir às normas para registro de medicamento.

“Art. 59. Não poderão constar de rotulagem ou de propaganda dos produtos de que trata esta Lei designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, que atribuam ao produto finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possuam.”

“Art. 145. Considera-se fraudado, falsificado ou adulterado o produto de higiene, cosmético, perfume ou similar, quando:

I - Contenha indicações que induzam a erros, engano ou confusão, quanto à sua procedência, origem, composição ou finalidade.”

Há diversas outras legislações complementares, que estão relacionadas com o procedimento de registro de cosméticos, entre elas destacam-se: Portaria 295/1998 (BRASIL, 1998e), que estabelece critérios para inclusão, exclusão e alteração de concentração de

substâncias utilizadas em produtos cosméticos; resolução 481/1999 (BRASIL, 1999k), que determina os parâmetros para controle microbiológico; RDC 162/2001 (BRASIL, 2001), estabelece a lista de substâncias de ação conservantes; RDC 215/2005 (lista restritiva de substâncias), precedida pelo Anexo V da Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c) e RDC 48/2006 (BRASIL, 2006), que determina as substâncias proibidas, precedida pelo anexo III da Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c). Há ainda os Guias de: Estabilidade para Produtos Cosméticos (ANVISA, 2004) e Avaliação de Segurança para Produtos Cosméticos (ANVISA, 2003), que apresentam recomendações para a realização de tais análises.

7.4.3- Alimentos:

O Decreto-Lei 986/1969 (BRASIL, 1969) é o principal instrumental que rege a atividade de controle sanitário de alimentos, onde se inclui o registro. Atualmente, estão revogados os artigos que tratam de taxa, registro de alimentos importados e validade do registro, a qual foi alterada de 10 para cinco anos, de acordo com a Lei 9782/1999 (BRASIL, 1999a). As disposições deste decreto-lei são completadas por normas mais detalhadas sobre cada assunto. Com relação ao registro, este regulamento não especifica os detalhes técnicos necessários, apenas exige adequação aos padrões de identidade estabelecidos para cada alimento. O decreto-lei estabelece também obrigações e restrições quanto à rotulagem dos produtos.

A Resolução 23/2000 (BRASIL, 2000b) estabelece os procedimentos para registro e dispensa de registro de alimentos. Os produtos dispensados de registro estavam previstos no Anexo I da referida resolução, o qual foi revogado pela RDC 278/2005 (BRASIL, 2005h), sendo necessário somente informar a comercialização ao órgão de vigilância sanitária do estado ou distrito federal, devendo este efetuar inspeção na indústria. O processo de solicitação de registro deve ser composto das seguintes documentações: cópia do alvará sanitário, modelo de embalagens e laudo de análise do produto, conforme padrão de identidade e qualidade, se houver estabelecido, e demais requisitos. A resolução estabelece ainda a documentação das possíveis petições pós-registro e renovação.

Para o registro de alimentos, há uma diferença de procedimento com relação aos demais produtos sob o sistema de vigilância sanitária, pois de acordo com a RDC 23/2000 (BRASIL, 2000b), para se registrar um alimento, a empresa deve apresentar toda documentação junto ao órgão de vigilância sanitária do estado ou distrito federal, onde a empresa esteja localizada, este deve receber todos os documentos da empresa e pode analisar o pedido de registro do produto observando os instrumentos legais pertinentes e emitir parecer

conclusivo, encaminhando-o para a ANVISA, que fica somente responsável por acatá-lo ou não, deferindo ou indeferindo com publicação no DOU. As demais categorias de produto somente o órgão federal analisa o pedido de registro. De acordo com informações dos servidores da Gerência de Alimentos da ANVISA, atualmente, não são todos os estados que realizam a análise prévia dos pedidos de registro e o pedido das classes mais complexas como, por exemplo, os alimentos novos, com alegação de propriedade funcional ou de saúde, suplementos e para fins especiais são analisados, integralmente, pela ANVISA.

7.4.3.1- Suplementos Vitamínicos e/ou Minerais

Estes alimentos possuem um regulamento específico que é a Portaria 32/1998 (BRASIL, 1998c). Para serem enquadrados nesta categoria, os alimentos devem ser vitaminas isoladas ou associadas entre si; minerais isolados ou associados entre si; associações de vitaminas com minerais ou produtos fontes naturais de vitaminas e ou minerais, contendo de 25% até 100% da IDR de vitaminas e/ou minerais, na porção diária indicada pelo fabricante.

Os suplementos estão sujeitos aos mesmos procedimentos administrativos exigidos para o registro de alimentos em geral, sendo somente exigida proposta de Padrão de Identidade e Qualidade, no caso de produtos que não possuam padrões.

Há diversas exigências quanto à rotulagem destes alimentos, dentre elas, destacam-se:

- É proibida toda e qualquer expressão que se refira ao uso do suplemento alimentar para prevenir, aliviar, tratar uma enfermidade ou alteração do estado fisiológico. São permitidas somente informações sobre as funções normais cientificamente comprovadas das vitaminas e minerais, descrevendo o papel fisiológico desses nutrientes no desenvolvimento, ou em função do organismo;
- Deve apresentar advertência em destaque e em negrito: "Consumir este produto conforme a Recomendação de Ingestão Diária constante da embalagem";
- Deve apresentar recomendação do modo de ingestão do produto (quantidade, frequência, condições especiais) e modo de preparo, quando for o caso;
- Deve constar a quantidade de nutrientes ingerida por porção individual e em comparação percentual à IDR. A porção individual deve ser indicada pelo fabricante, bem como o número máximo de porções individuais para consumo diário.

7.4.3.2 - Alimentos novos e alimentos com alegação de propriedades funcionais e de saúde

Apesar de serem três classes distintas de alimentos, os procedimentos de registro são bastante semelhantes.

A Resolução 16/1999 (BRASIL, 1999f) cria a classe de novos alimentos, são os que não têm histórico de consumo no país, ou se apresentam em níveis muito superiores aos atualmente observados na dieta regular. O registro desses alimentos deve seguir às normas gerais de registro, prevista para os demais alimentos, acrescidas de documentação relatório técnico-científico de demonstração de segurança do produto, o qual é avaliado pela área técnica em conjunto com a Comissão de Assessoramento Técnico-científica em Alimentos Funcionais e novos Alimentos, de acordo com os critérios estabelecidos na Resolução 17/1999 (BRASIL, 1999g), que estabelece as diretrizes para avaliação de risco e segurança dos alimentos.

A resolução 19/1999 (BRASIL, 1999i) define as classes de alimentos com alegação de propriedade funcional e de saúde, que são regulamentadas de forma idêntica. Para o registro de alimento contendo estas alegações, a empresa deve apresentar além dos requisitos técnicos gerais, relatório científico para comprovação da alegação, a qual é avaliada pela área técnica da ANVISA em conjunto com pela Comissão de Assessoramento Técnico-científica em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos.

De acordo as resoluções, é necessário constar no relatório técnico de solicitação de registro as seguintes informações e documentações:

- Denominação do produto;
- Origem ou fonte de obtenção;
- Finalidade de uso;
- Recomendação de consumo;
- Histórico de uso, bem como sua forma de consumo em outros países;
- Especificação da origem do produto e ou do novo ingrediente, ou seja, a espécie botânica ou a espécie animal ou a fonte mineral, quando for o caso;
- Composição química do novo ingrediente, quando se tratar de uma substância desconhecida ou uma modificação da estrutura química de um ingrediente conhecido;
- Processo de fabricação do produto;
- Laudo de análise que comprove a quantidade do ingrediente no produto;
- Laudo de análise de contaminantes no produto, como por exemplo, metais pesados, micotoxinas, resíduos de agrotóxicos ou de drogas veterinárias, dependendo da origem do produto;
- Descrição da metodologia analítica para avaliação do novo ingrediente no alimento;
- Evidências científicas aplicáveis à comprovação de segurança de uso:

- Ensaaios nutricionais e ou fisiológicos e ou toxicológicos em animais de experimentação;
- Ensaaios bioquímicos;
- Estudos epidemiológicos;
- Ensaaios clínicos;
- Comprovação de uso tradicional, observado na população, sem danos à saúde;
- Evidências abrangentes da literatura científica, organismos internacionais de saúde e legislação internacionalmente reconhecida sobre as características do alimento ou ingrediente.

Na prática não se faz necessário a apresentação de todos estes requisitos, os produtos são avaliados caso a caso e seus processos de pedido de registro devem apresentar as documentações necessárias para a comprovação de sua segurança na área de alimentos, de acordo com a análise técnica da ANVISA. As avaliações são realizadas com base na documentação apresentada pela empresa.

Não são todos os processos que são submetidos à análise pela Comissão de Assessoramento Técnico-científica em Alimentos Funcionais e novos Alimentos. O encaminhamento dos processos para avaliação da referida comissão fica a critério da área técnica da ANVISA. Não é necessário, por exemplo, a análise pela comissão, de todos os processos de registro de óleo de peixe rico em ácidos graxos ômega 3 com a alegação de auxiliar na manutenção de níveis de triglicérides, uma vez que esta alegação já foi discutida e aceita para tal produto, de maneira geral. Neste caso específico, cabe à área técnica analisar a consistência da documentação apresentada, aceitando-o ou não a comprovação da alegação, uma vez que cada processo possui características intrínsecas, devendo ser analisados de forma isolada, caso a caso.

Novos alimentos também podem solicitar alegação de propriedades. Logo, para o registro de um novo alimento com alegação de propriedade funcional ou de saúde, deve-se apresentar, no momento do registro, comprovação de segurança e eficácia para a alegação.

No sítio eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2007) contém informações importantes de orientação sobre o registro, dispostas em seguida:

- Produtos de origem marinha: deve constar no relatório técnico-científico o laudo de análise dos níveis de contaminantes inorgânicos para arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio, separadamente, utilizando-se como referência o Decreto 55871/1965 (BRASIL, 1965). e apresentar em sua embalagem a seguinte frase de advertência em destaque e negrito: "Pessoas hipersensíveis a Peixe e Produtos da Pesca devem evitar o consumo deste produto".

- Extratos vegetais: não são considerados alimentos, tendo em vista que são de uso da medicina popular e tradicionalmente não são consumidos como alimentos, excetuam-se, porém, os extratos que possuem Padrão de Identidade e Qualidade estabelecido. Para estes casos não devem ser aceitos processos como alimentos.
- Alegações aprovadas pela Comissão de Assessoramento Técnico-científica em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos. Dos produtos presentes no sítio eletrônico, destacam-se o psílio e alimentos ricos em ácido graxo ômega 3.

O Psílio (*Plantago ovata* ou *Plantago psyllium*) possui a seguinte alegação aprovada: auxiliar na redução da absorção de gordura. Seu consumo deve estar associado a uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudáveis. São estabelecidas as seguintes observações: a porção diária do produto pronto para consumo deve atender pelo menos ao atributo “fonte” de fibras alimentares estabelecido pela Portaria 27/1998 (BRASIL, 1998a) na tabela de informação nutricional deve ser declarada a quantidade de fibra de psílio abaixo de fibras alimentares; deve constar no rótulo da fibra isolada em cápsulas, tabletes, comprimidos, pós e similares a seguinte frase de advertência em destaque e em negrito: “O consumo deste produto deve ser acompanhado da ingestão de líquidos.”.

O consumo de ácidos graxos ômega 3 auxilia na manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos, desde que associado a uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudáveis. Esta alegação somente deve ser utilizada para os ácidos graxos ômega 3 de cadeia longa provenientes de óleos de peixe (EPA - ácido eicosapentaenóico e DHA – ácido docosahexaenóico). Deve constar no rótulo dos produtos isolados em cápsulas, tabletes, comprimidos, pós e similares a seguinte frase de advertência em destaque e em negrito: “Pessoas que apresentem doenças ou alterações fisiológicas, particularmente com alteração na coagulação sangüínea; gestantes; nutrízes e crianças devem consultar o médico antes de usar o produto”. A quantidade de ácido graxo ômega 3 deve ser declarada na tabela de informação nutricional. Deve ser utilizado o modelo com a declaração completa gorduras totais, gorduras saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas. Abaixo das gorduras poliinsaturadas declarar os ácidos graxos ômega 3, especificando EPA e ou DHA e ou linolênico, conforme o caso. Somente pode ser declarado na rotulagem o conteúdo de ácidos graxos das famílias ômega 3 quando o produto apresentar na porção diária do produto pronto para o consumo no mínimo: 0,1g de EPA e DHA 0,2 g de alfa-linolênico.

7.4.3.3- Alegações:

Qualquer folheto de informação ao consumidor, que componha a embalagem do produto, ou seja, um instrumento de divulgação do mesmo, não poderá veicular informação alusiva as suas propriedades que não sejam aquelas aprovadas pelo órgão competente da ANVISA para constar em sua rotulagem, conforme estabelece o Artigo 23 do Decreto-Lei 986/1969 (BRASIL, 1969). Não podem constar indicações de que o alimento possua propriedades medicinais ou terapêuticas, de acordo com o item 3.1.f da RDC 259/2002 (BRASIL, 2002c), que estabelece as regras de rotulagem de alimentos. Ainda de acordo com o Art. 21 do Decreto-Lei 986/1969 (BRASIL, 1969).

“Art 21. Não poderão constar da rotulagem denominações, designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade do alimento, ou que lhe atribuam qualidades ou características nutritivas superiores àquelas que realmente possuem.”

A resolução 17/1999 (BRASIL, 1999g), estabelece as normas de rotulagem de alimentos com relação às alegações de propriedades funcionais ou de saúde. Só podem constar as alegações comprovadas no registro e não se podem fazer referências à manutenção geral da saúde, ao papel fisiológico dos nutrientes e não nutrientes e à redução de risco a doenças. Não são permitidas alegações de saúde que façam referência à cura ou prevenção de doenças.

7.4.4- Outros enquadramentos:

Há muitos produtos registrados no MAPA que apresentam ações terapêuticas e são comercializados livremente em farmácias e drogarias, apesar de contrariar o disposto na RDC 173/2003 (BRASIL, 2003h). Entre eles destacam-se a própolis, os méis compostos com extratos vegetais e guaraná em pó ou bastão.

Com relação às plantas medicinais íntegras ou rasuradas, a regulamentação das mesmas no país é feita através da Lei 5991/1973 (BRASIL, 1973), que determina em seu Art. 7º: “A dispensação de plantas medicinais é privativa das farmácias e ervanarias, observados o acondicionamento adequado e a classificação botânica.” Esta é a única norma existente sobre planta medicinal, o que deixa em aberto a comprovação dos seus requisitos de qualidade, segurança e eficácia, além de informações ao consumidor. Algumas plantas podem ser comercializadas na forma de chá, sendo consideradas alimentos isentos de registro, desde que estejam descritas presentes nas listas restritivas da área de alimento, como as resoluções: RDC 267/2005, Regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás (BRASIL, 2005f) e RDC 278/ 2005 (BRASIL, 2005h).

7.5- Considerações gerais:

Após a criação da ANVISA, verificou-se uma regulamentação mais efetiva quanto ao registro dos produtos de origem natural passaram.

A SVS possuía um grande acúmulo de processos de registro e extrema desordem administrativa (LUCHESSI, 1997). Muitos processos de registro demoravam mais de um ano para serem analisados e renovações automáticas eram comuns de acontecerem, não havendo, em geral análise posterior da mesma. Ambos os fatos mencionados foram observados em alguns dos processos de registro de medicamentos analisados neste trabalho.

Neste contexto, devido a grande demanda de processos de registro e solicitações de renovações e alterações pós-registro de medicamentos, a análise dos de origem natural eram muitas vezes preterida pelos sintéticos, conforme informações de antigos servidores da SVS, lotados atualmente na ANVISA. Um dos motivos deste descaso, provavelmente, era a falsa idéia de que os medicamentos de origem natural ofereceriam riscos mínimos à saúde.

Devido à sobrecarga de trabalho na área de registro de medicamentos, as análises técnicas das petições eram sucintas, sendo observados somente os principais pontos críticos, com o intuito de agilizar ao máximo esta atividade. Este fato foi observado durante a análise dos processos de registro de medicamentos. Foi verificado um grande aumento do grau das exigências técnicas feitas às empresas. Passou-se a exigir um maior número de requisitos técnicos, além de maior detalhamento e especificações das informações. O marco inicial foi em torno do ano de 2000 e deste então se verifica cobranças cada vez mais elevadas.

Os fitoterápicos possuem regulamentos específicos, desde antes da instituição de registro pela Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a), A Portaria 22/1967 (BRASIL, 1967c), já estabelecia a documentação necessária para a concessão de licença. Já recentemente, foi criada a Portaria 06/1995 (BRASIL, 1995a), que estabelecia critérios rígidos para o registro dos mesmos. No entanto, apesar das normas o que se verificou é que na prática estes regulamentos não eram seguidos integralmente pelas empresas e tampouco cobrados pelos servidores dos órgãos federais de vigilância sanitária, responsáveis pela análise dos processos de registro. As exigências emitidas para as empresas produtoras destes medicamentos eram bastante simples e não se levava em consideração o regulamento supracitado. Isto também foi observado neste estudo, durante a análise de alguns destes processos, onde nos pareceres de deferimento nem constavam a Portaria 06/1995 (BRASIL, 1995a) como instrumento legal.

Para esta classe de medicamentos houve dois marcos regulatórios com relação ao grau de exigências técnicas. O primeiro foi no ano 2000 quando foi criada a RDC 17/2000

(BRASIL, 2000a), que dispunha sobre os requisitos necessários para o registro de fitoterápicos. Esta diferentemente da anterior, foi utilizada como base regulatória para a análise dos processos de registro e renovação destes medicamentos, observando exigências maiores com relação ao controle de qualidade e comprovação de segurança e eficácia. Neste mesmo período foi formado um grupo de servidores da Agência para efetuar somente análise de petições de fitoterápicos, que posteriormente deu origem a uma unidade específica da ANVISA, subordinada à Gerencia Geral de Medicamentos, atualmente denominada como Gerência de Medicamentos Específicos Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH). O segundo marco regulatório foi em 2004 com a publicação da RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a). A partir deste regulamento verificou-se aumento ainda maior no rigor das exigências, em especial quanto a aspectos do controle de qualidade dos produtos.

A idéia de inocuidade dos produtos de origem natural era observado de forma mais clara na área de alimentos, sendo expressamente demonstrada com a publicação da Portaria 741/1998 (BRASIL, 1998h), que autorizava a comercialização de diversos produtos naturais, tais como extrato vegetal (sem discriminação da planta), guaraná, lecitina de soja, psílio, óleo de fígado de bacalhau, óleo de peixe, gelatina, prímula, própolis, alho, entre outros. Ou seja, todos os alimentos, objetos de análise desta dissertação. O regulamento considerava que estes produtos por serem “naturais” não necessitavam apresentar comprovação de identidade e qualidade, sendo então isentos de registro. Era necessária apenas apresentação de justificativa sobre sua segurança à saúde no órgão de vigilância sanitária estadual, porém não eram definidos os critérios para aceitação da mesma. Além disso, a isenção da demonstração de identidade e qualidade do produto impossibilitava a comprovação real de segurança, uma vez que esta é determinada por diversas variáveis, tais como: espécie da planta, época da colheita, local geográfico da plantação, solventes e parte utilizada para produtos de origem vegetal e espécie, idade, local de origem, tecido utilizado, grau de purificação para os de origem animal e implantação de um sistema da qualidade na indústria produtiva para qualquer produto. Dessa maneira, eram disponíveis no mercado, com o aval da vigilância sanitária, produtos sem segurança e qualidade garantidas. Sendo ainda mais crítico para os produtos descritos, que são, em geral, utilizados, popularmente, para o tratamento de males físicos, onde o consumidor pode já se encontrar debilitado.

A classificação de alimentos novos e com alegações de propriedade funcionais ou de saúde e o estabelecimento de regras mais exigentes para estes com comprovação de segurança e eficácia, respectivamente, demonstrou uma maior consciência da vigilância sanitária com a realidade de alimentos na interface com medicamentos e uma vontade em regulamentar estes

produtos. No entanto, a classificação de alimentos com propriedades de saúde gera dúvidas em todos envolvidos, sejam agentes regulados, reguladores e população, visto que a definição deste se enquadra na definição de medicamento. Alegação de propriedade em saúde: é aquela que afirma, sugere ou implica a existência de relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde e considerando que o medicamento é produto utilizado para o diagnóstico, prevenção ou cura de males. É difícil, observar a diferença entre ambas as definições, o que demonstra a possibilidade clara de se ter um mesmo produto como alimento ou medicamento e ainda contendo as mesmas indicações, caso seu efeito seja preventivo ou auxiliar ao tratamento de determinada doença. Além disso, mesmo com exigências maiores que os demais medicamentos esta categoria ainda deve apresentar muito menos requisitos de qualidade do que os medicamentos, o que significa uma menor segurança de seu, principalmente devido as enormes variáveis existentes em produtos de origem natural.

Atualmente, já há proibição de aceitação de registro de extratos vegetais como alimento, o que representa um avanço regulatório, apesar desta proibição não estar presente em nenhum regulamento, somente como orientação de procedimento administrativo no sítio eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2007). Esta proibição é lógica, visto que, em geral, extratos vegetais, não apresentam benefícios em termos nutricionais e por estarem concentrados há maior propensão de causarem danos à saúde. Logo seu risco/benefício é elevado. Além disso, não há tradição de uso dos mesmos como alimentos, sendo utilizados principalmente por suas ações terapêuticas, conforme a medicina popular. Esta ação restringe, mas não coíbe a comercialização de produtos a base de plantas medicinais como alimento, visto que são permitidos outros derivados de drogas vegetais, como os óleos concentrados em ativos voláteis, tinturas e a própria planta seca e processada. O produtor pode mascarar mais ainda seus “alimentos” adicionando, por exemplo, extratos vegetais como aditivos alimentares.

7.5 - Análise dos processos de registro dos medicamentos selecionados

Os processos de registro sanitário dos produtos alvo deste estudo, os quais potencialmente poderiam ser registrados ao mesmo tempo como medicamento, cosmético ou alimento, foram analisados de forma a se confirmar a proposta de que nos diversos enquadramentos legais previstos, seria mais difícil registrar os mesmos como medicamento do que nas demais possibilidades supracitadas.

7.5.1 - Medicamentos com produtos alimentícios análogos

7.5.1.1 - Análises de caso

Análise de caso 01

Produto: Óleo de fígado de bacalhau
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25001XXXXXX84
Empresa: 00076

Foi solicitado registro em 08/1984, o qual foi obtido em 10/1985, na categoria de “produtos naturais”. A última renovação foi solicitada em 1994, portanto seu registro esteve válido até 2000, sendo declarada caducidade.

Análise de caso 02

Produto: Óleo de fígado de bacalhau
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/99-14
Empresa: 00018

Foi solicitado registro em 02/1999, o mesmo foi obtido em 01/2000, na categoria de medicamentos similares e encontra-se em vigência como medicamento específico, válido até 01/2010. Uma informação interessante deste processo é a presença da seguinte afirmativa no relatório técnico e no modelo de bula: “A vitamina A proveniente de fonte natural é mais vantajosa do que a sintética, pois esta pode se acumular no fígado”.

Esta informação é falha e não tem justificativa científica. A permissão da presença desta informação deve ter passado despercebida durante a análise técnica, ressaltando a importância da qualificação profissional e de atenção para se trabalhar na área de registro. O especialista deve ser atento a todas as informações do processo, visto que, uma vez aprovadas pela ANVISA, estas podem ser utilizadas pela empresa como verídicas, de forma a aumentar o apelo comercial de seu produto. A análise do registro de medicamentos deve ser feita de forma cuidadosa prezando pela qualidade. No entanto, na prática, a realidade é muitas vezes diferente do ideal, pois devido à ineficiência dos procedimentos administrativos e/ou à

quantidade insuficiente de profissionais frente à quantidade de petições a serem analisadas, a produtividade acaba sendo priorizada em relação à qualidade.

Análise de caso 03

Produto: Óleo de fígado de bacalhau

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25001XXXXXX84

Empresa: 00036

Foi solicitado registro em 06/1984, sendo concedido em 03/1990. Foi renovado na classe de "produtos naturais", e esteve válido até 03/2006, a empresa não protocolou renovação, sendo declarada caducidade do registro. Observa-se neste processo a demora para concessão do registro no período, referente à SVS.

Análise de caso 04

Produto: lecitina de soja

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-19

Empresa: 00026

Foi solicitado cadastro como medicamento isento de registro em 11/2002. O pedido foi indeferido em 06/2003. O motivo alegado no parecer foi que a lecitina de soja em cápsula não se enquadrava como medicamento isento, uma vez que não constava no Anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999).

Realmente, no anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999) consta “lecitina de soja em pó e óleo” e não há referência à forma farmacêutica cápsula gelatinosa. No entanto, a cápsula gelatinosa mole, nada mais é do que um invólucro de gelatina e glicerina, contendo o óleo ou o pó da lecitina de soja, o que demonstra desprovimento de embasamento técnico no motivo do indeferimento, uma vez que em termos farmacológicos ou farmacotécnicos não há diferença ao se administrar um óleo em uma colher ou em uma cápsula gelatinosa mole, por exemplo.

Cabe ressaltar que o produto foi indeferido sumariamente sem ter dada a oportunidade de adequação em outra categoria de medicamento, no caso fitoterápico.

Análise de caso 05

Produto: lecitina de soja

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25000.XXXXXXX/92-11

Empresa: 0009

O processo apresenta como data de entrada no MS 01/1955, quando ainda era concedida licença sanitária. Foi solicitado registro do produto em 06/1992 e somente em 04/2002 foi publicado cadastro do mesmo como isento de registro. Em 2004 a empresa solicitou renovação do cadastro e a petição foi indeferida na ANVISA pela Unidade de Atendimento e Protocolo sem ter chegado à área técnica. Os motivos de indeferimento foram descumprimentos do *check list* (ausência de documentações sobre EET e listagem de todas as alterações e inclusões pós-cadastro). A empresa interpôs recurso administrativo que foi analisado na referida unidade e deferido. No entanto, por problemas de fluxo de tramitação o processo não chegou à área técnica e não foi analisado até o momento. Portanto, o cadastro encontra-se em vigor, renovado automaticamente.

Este processo demonstra graves problemas administrativos na ANVISA. Foi solicitado registro do medicamento em 1992 e somente 10 anos depois foi concedido cadastro para o produto. Como já possuía licença, sem dúvidas foi comercializado normalmente, sem o devido nº de registro, que já estava instituído como obrigatório desde a publicação da Lei 6360/1976. Logo, pelo que se percebe, tal medicamento ficou décadas no mercado sem o devido controle sanitário necessário, apontando um grave risco à saúde da população.

A atual renovação automática deste produto demonstra um sério problema de fluxo administrativo e de comunicação intergerencial na ANVISA, uma vez que o cadastro do produto encontra-se vigente, por renovação automática, sem que a petição de renovação tenha sido analisada tecnicamente e nem sequer chegado à área técnica. Os principais prejudicados dessa desordem administrativa são os pacientes, que estão administrando medicamentos que podem não estar de acordo com os requisitos de qualidade, segurança e eficácia necessários para um fitoterápico (classe onde se enquadraria atualmente).

Análise de caso 06

Produto: lecitina de soja

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/00-77

Empresa: 0006

Solicitou cadastro em 12/2000 como medicamento isento de registro, foi feita exigência solicitando que o produto se enquadrasse como fitoterápico, cumprindo com a legislação 17/2000 (BRASIL, 2000a), pois no Anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 19991) só consta lecitina de soja em pó e óleo e não a forma farmacêutica cápsula gelatinosa. A empresa contestou a exigência e a petição foi indeferida com publicação no DOU em 11/2001, por não apresentar provas que comprovassem identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade, bem como especificações de qualidade do produto, contrariando os Art. 75 e 76 da Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a).

Como já descrito anteriormente na análise de caso 04, tal alegação de que a cápsula gelatinosa contendo lecitina de soja não se enquadraria como isento não tem embasamento técnico. No entanto, o motivo de indeferimento é cabível para qualquer classe de medicamento.

Provavelmente este mesmo produto teria maior facilidade de ser registrado na área de alimentos, uma vez que os requisitos de qualidade são mais simples de serem cumpridos.

Análise de caso 07

Produto: lecitina de soja

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25000XXXXXX84

Empresa: 00023

A empresa protocolou registro de medicamento em 1984, o qual foi concedido em 03/1985 na classe de “produtos naturais”. Na última renovação, protocolada em 2004, a empresa peticionou como fitoterápico. Esta foi indeferida com publicação em 2005, pelos seguintes motivos: O medicamento não se enquadra como fitoterápico, conforme a definição da RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a). “Não é objeto de registro ou cadastro planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada,

triturada ou pulverizada.” E ainda “Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.” E, além disso, a empresa não possui CBPF para a linha de cápsulas gelatinosas.

A empresa interpôs recurso administrativo, o qual foi deferido erroneamente, conforme transcrito abaixo, portanto o registro está válido até 03/2010. No parecer afirma-se que o produto não é medicamento e sim alimento, porém não apresenta nenhum argumento para esta afirmativa. Entretanto, apesar disso é feito parecer de deferimento para o produto.

Há vários aspectos a se considerar neste processo, onde provavelmente ocorreram dois erros de técnicos durante a análise.

Verifica-se uma interpretação confusa sobre o conceito de fitoterápico descrito na RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), sendo a soja uma espécie vegetal e tendo sido ela processada para se obter a lecitina de soja, pode-se considerar esta como um derivado de droga vegetal, se enquadrando na definição de fitoterápico.

Quanto ao recurso administrativo, verifica-se que inicialmente manteve-se a decisão de não se registrar como alimento, mas sem embasamento coerente para justificar tal decisão. Posteriormente, observou-se um grave erro de desatenção, feito um parecer de deferimento com justificativa de indeferimento, logo um simples erro no momento da confecção do parecer, resultou na renovação do registro do medicamento, mesmo a empresa não possuindo CBPF para cápsulas. Tal falha passou despercebida, por pelo menos três pessoas, pois o parecer é assinado, ao menos pelo especialista, gerente da área e gerente geral. Mais uma vez, ressalta-se a importância de extrema atenção durante a execução desta atividade.

Análise de caso 08

Produto: Óleo de Peixe

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25000XXXXXX88

Empresa: 00017

Foi solicitado registro deste medicamento em 07/1988, o qual foi obtido em 10/1991 na classe de “produtos naturais”. Em 08/2002 a renovação de registro foi indeferida e o registro cancelado sob a alegação de que após questionamento à Câmara Técnica de Medicamentos (grupo de professores universitários, que auxiliam as dúvidas quanto à análise

técnica) sobre a indicação do produto (complemento dietético no suprimento de ácidos graxos poliinsaturados- Omega 3), foi emitido um parecer pelos membros da mesma com o seguinte texto: “O produto trata-se de um complemento alimentar, portanto não é da alçada dessa comissão. Como medicamento não tem ação, deve seguir as normas de complemento alimentar.”

Somente com os dados apresentados pelo fabricante a Câmara Técnica de Medicamentos não considerou as evidências clínicas suficientes para registrá-lo com as indicações desejadas. Provavelmente este mesmo processo teria maior facilidade em ser registrado como alimento funcional, pois, especialmente para óleo de peixe rico em ômega 3 há parecer da Comissão de Assessoramento Técnico-científica em Alimentos Funcionais e novos Alimentos, que confirma a alegação de manutenção dos níveis de triglicerídios.

Análise de caso 09

Produto: Alho

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25001XXXXXX84

Empresa: 00076

O processo de registro do medicamento teve entrada na SVS em 10/1984. O registro foi concedido em 03/1990 na classe de “produtos naturais simples”. Em 01/2003, foi declarada caducidade do mesmo, sob a alegação de que a empresa não teria protocolado a renovação do registro. No entanto, a renovação tinha sido solicitada em 09/1999, mas a documentação encontrava-se extraviada, só sendo anexada ao processo em 07/2005.

Mais uma vez observa-se um grave problema administrativo e organizacional, onde a indústria pagou por um erro da Administração Pública.

Análise de caso 10

Produto: Alho

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-83

Empresa: 00072

A empresa solicitou registro do medicamento em 06/2001, o qual foi concedido em 03/2002 como fitoterápico tradicional. Em 07/2006 a empresa solicitou cancelamento de registro do medicamento sob a alegação de que nunca o tinha comercializado nem possuía interesse em sua comercialização. Tal solicitação foi aceita com publicação no DOU em 08/2006.

Análise de caso 11

Produto: Alho

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25001XXXXXX83

Empresa: 00045

O registro do produto foi solicitado em 10/1983, o qual foi concedido em 12/1988 na categoria de produtos naturais simples. O último pedido de renovação foi feito em 1998, o qual foi concedido com validade até 12/2003. Como não foi protocolada renovação, foi declarada caducidade do registro.

Análise de caso 12

Produto: Alho

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25000XXXXXX84

Empresa: 00023

A empresa solicitou registro em 07/1984, o qual foi concedido em 03/1990 na categoria de produtos naturais simples. O registro está vigente até 03/2010 como fitoterápico.

Análise de caso 13

Produto: Alho

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2005-41

Empresa: 00059

O registro foi solicitado em 04/2005 como fitoterápico e concedido em 08/2005, válido até 08/2010.

Análise de caso 14

Produto: Alho

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/01-29

Empresa: 00064

O processo de registro foi protocolado em 06/2001 na categoria de fitoterápico tradicional, foi feita exigência técnica solicitando: contrato de terceirização aprovado pela Gerência de Inspeção; metodologia de doseamento do marcador (aliina); justificativa para a posologia recomendada; cromatogramas no teste de estabilidade; laudo do fornecedor da matéria-prima e alteração do nome comercial. Por dificuldade no cumprimento da exigência foi solicitado arquivamento temporário em 01/2002.

Neste processo, se evidencia de forma cabal a maior complexidade técnica do processo de registro de medicamentos, em comparação às demais categorias. São solicitados detalhes do controle de qualidade, como apresentação de cromatogramas, referentes ao doseamento de marcador no teste de estabilidade. Para alimentos não é preconizada a obrigatoriedade de doseamento de marcador, tampouco teste de estabilidade. Nas resoluções de alimentos também não há previsão de apresentação de laudo do fornecedor da matéria-prima. Para esta categoria é previsto que no registro a empresa comprove a identidade e qualidade do mesmo, porém não nenhuma exigência de como deve ser realizado. Isto é extremamente crítico com relação a produtos de origem natural, pois existem muitas variáveis que o diferiam, logo pode-se ter vários óleos de alho no comércio, registrados como alimento, completamente distintos um do outro em termos qualitativos e quantitativos, o que pode aumentar o risco tóxico do mesmo. O laudo de fornecedor da matéria-prima ou laudo botânico de identidade da planta é uma documentação extremamente importante, pois é o que determina se realmente utiliza-se *Allium sativum* ou qualquer outra planta.

Análise de caso 15

Produto: Alho

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-10

Empresa: 00038

Foi solicitado registro em 05/2001 como fitoterápico similar, previsto na RDC 17/2000, foi exarada exigência solicitando que fosse comprovada a similaridade do medicamento através de testes químicos ou biológicos, descrição detalhada da metodologia analítica e testes de estabilidades. Tal exigência não foi cumprida e foi publicado indeferimento em 07/2004.

Este caso demonstra a dificuldade em se produzir fitoterápicos similares, justificando a extinção desta classe na RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a).

Análise de caso 16

Produto: Alho

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-89

Empresa: 00037

A empresa protocolou registro de medicamento similar em 10/2001. Após análise técnica, verificou-se tratar mais corretamente de um fitoterápico similar, foi solicitado, então, a empresa, em 05/2002, que apresentasse toda documentação constante na RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a) e pagamento da taxa referente à nova classe de produto. Os documentos apresentados foram insuficientes para preencher corretamente o *check list* de fitoterápico similar, portanto foi publicado indeferimento do pleito em 01/2005.

Neste caso foi dada a oportunidade da empresa reenquadrar seu produto na classe correta, o que não aconteceu, por exemplo, na análise de caso 04, onde ocorreu indeferimento sumário por não adequação à classe solicitada. Logo, verifica-se a falta de procedimento padrão na ocorrência desta situação, ficando a decisão de se fazer exigência ou não a critério do especialista, o que gera maior ou menor facilidade para uma ou outra empresa.

Análise de caso 17

Produto: Alho

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-80

Empresa: 00062

A empresa protocolou registro de medicamento fitoterápico tradicional em 12/2003. Foi indeferido em 10/2004, por não apresentar laudo de identificação da matéria-prima com especificação do marcador e CBPF.

Neste processo verifica-se a maior dificuldade em se registrar um produto como medicamento comparado a alimento. Os motivos de indeferimento, provavelmente, não existiriam na área de alimento, visto que o registro não é condicionado ao CBPF e nas resoluções de registro de alimento não se exige especificação de marcador nem laudo de identificação da matéria-prima.

Análise de caso 18

Produto: Alho

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-65

Empresa: 00020

Foi solicitado registro do medicamento como fitoterápico tradicional, em 03/2002, o qual foi indeferido com publicação no DOU em 08/2002. Os motivos do indeferimento foram: ausência de contrato de terceirização entre o produtor e a empresa que solicita o registro e informações não comprovadas na bula através do relatório de segurança e eficácia: O modelo de bula propõe como Ação Esperada do Medicamento, atividades não justificadas pela literatura, o Modo de Ação propõe diversas ações não consolidadas pela literatura, ambos não coerentes com a indicação terapêutica do produto. A posologia não foi justificada adequadamente, pois apresentou referências apenas do fabricante e nenhum estudo científico.

Neste caso, as exigências técnicas se focam diretamente no aspecto farmacológico, o que representa o verdadeiro diferencial de um medicamento. No caso do alho ou derivados (encapsulado), verificou-se que são registrados como alimentos novos. Neste caso é

necessário para o registro comprovação de segurança, somente caso solicite alegação de propriedade funcional deve apresentar comprovação da mesma. Logo se optando pelo registro de alimento novo a empresa teria maior facilidade em sua concessão, não devendo ser comprovada a ação esperada e seu modo de ação.

Quanto à ausência de contrato de terceirização verificou-se desconhecimento da legislação ou negligência por parte da empresa. Esse item é exigido para ambas as categorias de alimentos e medicamentos, cada qual com suas diferenças. Este é necessário, pois dizem respeito a capacidade técnica de ambos para esta fabricação e a co-responsabilização pela qualidade do produto firmada entre o seu distribuidor e a detentora do registro.

Análise de caso 19

Produto: Alho

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/2003-91

Empresa: 00044

O processo teve entrada em 05/2003, como fitoterápico tradicional, foi feita exigência e o mesmo foi indeferido com publicação no DOU em 09/2003, por não apresentar contrato de terceirização aprovado pela Gerência de Inspeção da ANVISA para encapsulação do produto.

A exigência de contrato de terceirização, também é realizada na área de alimentos, porém esse procedimento é um pouco mais simples. Conforme descrito no item 5.2.7.3 da Resolução 23/2000 (BRASIL, 2000b) para a terceirização é necessário comunicar a Vigilância Estadual/Distrital ou Municipal, através de contrato de terceirização e cópia do Alvará Sanitário das empresas. Para medicamentos esse contrato deveria ser protocolado junto a Gerência de Inspeção da ANVISA, conforme os dispostos nas Portarias 59/1996 (BRASIL, 1996a) e 106/1996 (BRASIL, 1996c) e para o registro só poderia ser aceito após o aprovação pela respectiva gerência. Nestes regulamentos havia a descrição detalhada do que deveria constar nos contratos de terceirização. O maior problema verificado durante a análise dos processos de registro de medicamentos é que muitas vezes levava tempo para ser efetuada a análise da solicitação de terceirização pela Gerência de Inspeção e para o registro não é válido o protocolo desta solicitação, somente a aprovação do mesmo. Atualmente as referidas portarias foram revogadas pela RDC 25/2007 (BRASIL, 2007d), que exige ainda maior

detalhamento para a aprovação do terceirização, no entanto, determina que esta solicitação seja realizada por meio de notificação no sítio eletrônico da ANVISA, e a mesma deve se manifestar no prazo de 30 dias sobre a não aceitação, cancelando-a. Agora, portanto, a partir de 30 dias da notificação, considera-se o contrato de terceirização aprovado, facilitando o registro e renovação.

Análise de caso 20

Produto: Alho
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/92-40
Empresa: 0009

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional, publicado em 05/2002. Não foi solicitada renovação de registro em 12/2006, portanto o registro só estará vigente até 05/2007 e a partir de junho será declarada caducidade do mesmo.

Análise de caso 21

Produto: Alho
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/01-91
Empresa: 00064

O processo deu entrada em 06/2001, como registro de fitoterápico tradicional, foi feita exigência solicitando apresentação do laudo do fornecedor, cromatogramas obtidos na doseamento e esclarecimento sobre a relação droga/tintura. A empresa solicitou arquivamento temporário, que foi concedido em 12/2005.

Mais uma vez confirma-se a maior facilidade em se obter registro como alimento, uma vez que estas exigências quanto ao controle de qualidade do produto são minimizadas nesta área.

Análise de caso 22

Produto: Alho

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25023XXXXXX96

Empresa: 00026

Foi dada entrada em 06/1996, o qual foi deferido em 12/2000 como fitoterápico. Não foi solicitada renovação de registro, portanto o mesmo esteve valido até 12/2005, tendo sido declarada caducidade.

Análise de caso 23

Produto: Alho

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-47

Empresa: 00044

O processo de registro teve entrada na ANVISA em 08/2002, como fitoterápico similar, sendo indeferido com publicação no DOU em 01/2003, porque a metodologia analítica apresentada não comprovou similaridade.

Novamente justifica-se a extinção da classe de fitoterápico similar, comprovando a dificuldade de comprovação.

Análise de caso 24

Produto: Levedura de cerveja

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25992XXXXXX65

Empresa: 00013

O processo tem como data de entrada no MS 01/1955, quando ainda era necessária somente licença sanitária. O registro foi concedido em 03/1979, como “produto natural”. Foi declarada caducidade em 11/2006, visto que a solicitação de renovação foi efetuada fora do prazo legal.

Análise de caso 25

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25992XXXXXX10
Empresa: 00053

O processo teve entrada em 1910 e obteve licença do produto em 1937. O registro foi concedido em 10/1979. Solicitou renovação de registro em 03/2004 e até o momento não houve conclusão da análise técnica, portanto o produto encontra-se renovado automaticamente.

Verifica-se, novamente, o problema da ocorrência de renovação automática, que acontece por desordem e falta de procedimentos administrativos por parte da ANVISA.

Análise de caso 26

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/99-32
Empresa: 00047

A empresa solicitou registro do medicamento como similar em 10/1999 e foi exigido que a mesma se adequasse à RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), que definia este produto como isento de registro. Em 10/2002 foi publicado deferimento da isenção de registro, válida até 10/2005. Não foi solicitada renovação do cadastro e foi então declarada caducidade.

Análise de caso 27

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/99-14
Empresa: 00034

Foi solicitado registro do medicamento como similar em 10/1999, o qual foi deferido com publicação em 10/2001. Este esteve válido até 10/2006 e no momento foi declarada caducidade do registro.

Esta decisão de registrar como similar a levedura de cerveja, que era classificada como isenta de registro pela RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), demonstra que o produto pode se enquadrar em diferentes categorias, como similar, isenta de registro ou fitoterápico, não havendo empecilho legal, técnico ou sanitário que negue esta hipótese. Logo, uma vez que o produto se enquadra nas definições das classes de medicamentos pré-definidas, os indeferimentos com esta justificativa, não dispõem de bases técnico-legais.

Análise de caso 28

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/92-35
Empresa: 0009

O processo tem como data de entrada no MS 01/1955. O registro do produto foi solicitado em 1992 na classe de “produtos naturais” e não houve resposta por parte da vigilância sanitária. Em 2000, foi solicitado que o mesmo se adequasse à RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), como isento de registro. Foi publicado cadastro em 12/2000, com validade até 12/2003. A renovação de cadastro deste produto foi indeferida em 05/2005, pois os estudos de estabilidade encontravam-se inadequados.

Evidencia-se outra vez a maior exigência técnica no processo de registro de medicamentos, uma vez que se tivesse sido solicitado registro na área de alimentos não haveria exigência quanto a estudos de estabilidades, uma vez que este teste não é exigido para alimentos. Estes devem fazer estudo de tempo de prateleira para definir o prazo de validade, porém não é necessária apresentação desses resultados no momento do registro e não há critérios definidos, em normas, para a realização dos mesmos, como existe para os medicamentos, Guia para Realização de Estudos de Estabilidade (BRASIL, 2005).

Análise de caso 29

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25000XXXXXX/99-34
Empresa: 00030

Foi solicitado registro em 01/1999, como medicamento biológico, em 03/2004 foi concedido registro, que está válido até 03/2009.

Novamente se verifica a não obrigatoriedade de seguir especificamente a RDC 23/1999 (BRASIL, 1999) e RDC 132/2003 (BRASIL, 2003b), que classificavam a levedura de cerveja como isento de registro. Além disso, mais uma vez é observada a demora na análise da solicitação que levou cinco anos para ser deferida.

Análise de caso 30

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-11
Empresa: 00048

Foi solicitado cadastro como isento em 07/2002, que foi deferido em 11/2005, estando válido até 11/2010.

De novo, é observada a demora na publicação do resultado da análise técnica, que demonstra falta de procedimentos administrativos na ANVISA.

Análise de caso 31

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25992XXXXXX72
Empresa: 00011

Foi solicitada licença em 01/1955 conforme consta no DATAVISA, em 2003 foi solicitada renovação de registro como similar, a qual não foi analisada, pois o processo encontra-se desaparecido, estando o registro renovado automaticamente.

Verifica-se, novamente, a desordem existente anteriormente à criação da ANVISA, a qual ainda reflete até os dias de hoje, pois o processo antigo foi extraviado e por este motivo a petição mais recente não pôde ser analisada e encontra-se em renovação automática, podendo acarretar riscos ao consumidor.

Análise de caso 32

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25000XXXXXX84
Empresa: 00023

O processo tem entrada cadastrada no MS em 01/1955. Em 09/2001 foi concedido cadastro como isento, conforme a RDC 23/1999 (BRASIL, 1999). Foi solicitada renovação de cadastro que não foi analisada, pois o processo encontra-se desaparecido, portanto o registro encontra-se renovado automaticamente com validade até 09/2009.

Verifica-se neste processo o mesmo relatado na análise de caso anterior (31).

Análise de caso 33

Produto: Levedura de cerveja
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25992XXXXXX69
Empresa: 00051

O processo tem cadastrado como data entrada o ano 1995, em 06/2001 foi concedido cadastro como isento. Foi solicitada renovação do cadastro, porém a mesma não foi analisada, pois o processo encontra-se desaparecido. Sendo assim encontra-se em renovação automática até 06/2009.

Análise de caso 34

Produto: Prímula (*Onoethera biennis*)

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-91

Empresa: 00020

Foi solicitado registro do medicamento em 04/2002 como fitoterápico tradicional. Foi indeferido com publicação em 08/2002, por não apresentar provas suficientes para a comprovação da eficácia farmacológica do medicamento para as indicações. Não apresentou contrato de terceirização para a produção do medicamento.

Confirma-se mais uma vez a maior dificuldade em se registrar como medicamento do que como alimento, devido a necessidade de se comprovar eficácia terapêutica. O óleo de prímula é registrado como novo alimento, onde é necessária somente comprovação de segurança. Só é necessária comprovação de alegação funcional, por solicitação da empresa, caso a mesma queira apresentá-las em sua rotulagem.

A ausência de contrato de terceirização é fator de exigência em ambas as categorias.

Análise de caso 35

Produto: Prímula (*Onoethera biennis*)

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-90

Empresa: 00044

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico tradicional em 05/2003. Foi indeferido em 09/2003 por não possuir contrato de terceirização de produção aprovado pela Gerência de Inspeção.

Conforme já discutido na análise de caso 19, a aprovação de contrato de terceirização para medicamentos exigia um procedimento mais complexo e mais demorado do que para a área de alimentos, sendo assim, este pode ter sido um fator motivador de indeferimento mais relevante na área de medicamento.

Análise de caso 36

Produto: Prímula (*Onoethera biennis*)

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/00-38

Empresa: 00068

Foi solicitado registro do medicamento em 08/2000, como fitoterápico tradicional. Foi feita a primeira exigência em 02/2001 e nova exigência em 04/2001. A última solicitava: laudo fornecedor da matéria prima, doseamento dos marcadores, contrato de terceirização da etapa de fabricação de cápsulas aprovado pela GGIMP, descrição completa do processo produtivo, literatura para comprovar segurança e eficácia, conforme os dizeres de bula, todos os parâmetros do teste de estabilidade e resultados em números absolutos e não “conforme / não conforme”. A empresa solicitou arquivamento temporário do pedido, por dificuldades em cumprir a exigência, este foi concedido em 07/2001. Em 08/2005 a GMEFH publicou um edital de notificação para que se as empresas tivessem interesse na continuidade da análise de suas petições antigas deveriam responder apresentando a documentação de acordo com a legislação vigente, a RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a). A empresa, porém não respondeu ao edital e a petição foi então encerrada. Torna-se outra vez evidente o maior grau de exigências técnicas para se registrar um medicamento em comparação ao registro de alimento. Na área de alimentos não é necessário a realização de doseamento de marcador, assim como descrição do processo produtivo, teste de estabilidade e comprovação de eficácia terapêutica. Este processo, provavelmente, teria maior probabilidade de deferimento como alimento.

Análise de caso 37

Produto: Prímula (*Onoethera biennis*)

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351XXXXXX/2003-35

Empresa: 0008

A empresa solicitou registro em 11/2003, como medicamento fitoterápico tradicional e foi deferido com publicação no DOU em 06/2004, tendo validade até 06/2009.

Análise de caso 38

Produto: Prímula (*Onoethera biennis*)

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25000.XXXXXXX/99-50

Empresa: 00077

A empresa solicitou registro em 04/1999, como medicamento fitoterápico, sendo deferido com publicação no DOU em 01/2002, como medicamento fitoterápico tradicional, tendo validade até 01/2007. Atualmente o registro perdeu a validade, pois não foi protocolizada renovação (caducidade).

Análise de caso 39

Produto: Gelatina

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-60

Empresa: 00033

Foi concedido cadastro para a isenção de registro do medicamento em 02/2002, tendo validade até 02/2005. A empresa solicitou renovação de registro e a mesma não foi analisada, pois o processo está desaparecido, portanto o cadastro está vigente, em renovação automática até 02/2010.

Mais uma vez destaca-se a falta de organização na ANVISA como fator de risco para a saúde da população.

Análise de caso 40

Produto: Gelatina

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-45

Empresa: 00058

Foi solicitado cadastro de medicamento isento de registro em 08/2001. O cadastro foi deferido em 05/2002 com validade até 05/2005. A renovação do cadastro foi solicitada em

01/2005 e teve o indeferimento publicado em 11/2005 por não haver protocolado o cumprimento de exigência. Os principais itens exigidos foram: regularizar a situação da empresa frente à inspeção sanitária, com apresentação de CBPF, pois a indústria se encontrava em exigência quanto a inspeção, apresentar documentação sobre EET para a gelatina, de acordo com a RDC 305/2002 (BRASIL, 2002e) e RDC 68/2003 (BRASIL, 2003a) e apresentar resultados dos estudos de estabilidade.

Neste caso se evidencia a exigência mais rigorosa observada para a adequação de uma planta produtiva de medicamentos, em relação aos demais produtos sujeitos a controle sanitário, além da exigência do CBPF, no momento do registro, o qual nem é emitido para a área de alimentos. Além disso, exigiu-se apresentação de testes de estabilidade, conforme os parâmetros determinado no Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, não sendo necessário para alimento.

Análise de caso 41

Produto: Gelatina

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-58

Empresa: 00069

Foi solicitado cadastro de medicamento isento de registro em 10/2002. O cadastro foi deferido em 11/2004 com validade até 12/2009.

Análise de caso 42

Produto: Gelatina

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-18

Empresa: 00048

Foi solicitado cadastro do medicamento como isento de registro em 08/2002. O cadastro foi deferido em 03/2004 com validade até 03/2007, como não consta a solicitação de renovação de registro, foi declarada caducidade do mesmo.

Análise de caso 43

Produto: Gelatina

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-92

Empresa: 00016

Foi solicitado cadastro de produto em 03/2002. O cadastro foi analisado, recebendo exigências. Entretanto, não houve a finalização do processo. Somente em 2005 foi analisado novamente e indeferido em 12/2005, pois a empresa estava em situação de exigência no banco de dados da inspeção e por não haver mais enquadramento da gelatina como medicamento isento de registro.

Quanto à informação de que a gelatina não mais se enquadraria como isento de registro é contraditória, visto sua presença no Anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), o qual encontrava-se vigente, observa-se, portanto um erro de interpretação por parte do especialista que analisou o processo.

Quanto à indústria estar em exigência com relação à inspeção, confirma-se mais uma vez a dificuldade no cumprimento das boas práticas de fabricação, o qual se mostra como restrição ao registro do sanitário. Neste caso talvez a empresa tivesse obtido a concessão do registro da cápsula de gelatina como novo alimento.

Análise de caso 44

Produto: Gelatina

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-05

Empresa: 00033

Foi solicitado cadastro do medicamento em 07/2001. O cadastro foi deferido em 02/2002 com validade até 02/2005. Foi solicitada a renovação do cadastro e durante a análise foi exarada exigência solicitando a regularização da empresa perante a Gerencia de Inspeção, pois se encontrava em exigência. Em 01/2006 foi solicitado o arquivamento da renovação, o qual foi concedido.

Novamente, o cumprimento das boas práticas de fabricação restringe o processo de registro como medicamento, o qual poderia ter sido obtido como alimento.

Análise de caso 45

Produto: Gelatina
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/99-33
Empresa: 00072

A empresa solicitou cadastro do produto em 04/1999, o qual foi deferido com publicação no DOU em 11/2001, com validade até 11/2004. Não foi solicitada renovação, portanto foi declarada caducidade do cadastro.

Análise de caso 46

Produto: Gelatina
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/92-14
Empresa: 0009

Foi concedido cadastro em 12/2000 com validade até 12/2003 e não foi solicitada renovação do mesmo, portanto foi declarada caducidade do cadastro.

Análise de caso 47

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/99-98
Empresa: 00012

Foi solicitado registro como medicamento similar em 03/1999, este foi deferido com publicação no DOU em 12/1999, valido até 12/2004. Não foi protocolada renovação, portanto o mesmo não está válido (caducidade).

Análise de caso 48

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2004-03
Empresa: 00059

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico em 11/2004, este foi deferido com publicação no DOU em 11/2005, valido até 11/2010.

Análise de caso 49

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351XXXXXX/2003-58
Empresa: 00026

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico tradicional em 03/2004, este foi deferido com publicação no DOU em 12/2003, valido até 12/2008.

Análise de caso 50

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351XXXXXX/2005-97
Empresa: 00063

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico em 02/2005, este foi deferido com publicação no DOU em 06/2005, valido até 06/2010.

Análise de caso 51

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25001XXXXXX85
Empresa: 0003

Solicitou registro em 07/1985, o qual foi concedido em 09/1990 como medicamento similar, seu registro está vigente como fitoterápico até 09/2010.

Tal processo demonstra a falta de administração eficiente na SVS, resultando em atrasos consideráveis na análise das solicitações de registro. Neste caso, foram cinco anos até a publicação do deferimento.

Análise de caso 52

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351XXXXXX/01-17
Empresa: 00017

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico em 10/2001, este foi deferido com publicação no DOU em 05/2003, valido até 05/2008.

Análise de caso 53

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25991XXXXXX79
Empresa: 00067

Foi solicitado registro como medicamento em 07/1979, o qual foi deferido em 02/1988 e encontra-se válido até 02/2008 como fitoterápico.

Este caso demonstra mais uma vez a demora na análise dos pedidos de registro, nas décadas de 70 e 80, visto que só houve publicação do registro nove anos após a solicitação.

Análise de caso 54

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25000.XXXXXXX/99-46

Empresa: 00052

Solicitou registro em 03/1999, que foi concedido em 12/1999. Em 09/2002 foi solicitado cancelamento de registro do medicamento pela empresa, o qual foi publicado em 03/2005.

Análise de caso 55

Produto: Psílio (*Plantago ovatae*)

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25000XXXXXX/99-52

Empresa: 0003

Foi solicitado registro em 05/1999, o qual foi deferido em 12/2000 e encontra-se vigente até 12/2010 como fitoterápico.

Análise de caso 56

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-61

Empresa: 00026

Foi solicitado registro em 04/2003, como medicamento fitoterápico tradicional, sendo deferido em 08/2003 com validade até 08/2008.

Análise de caso 57

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25001XXXXXX84

Empresa: 00076

Foi solicitado registro em 10/1984. A última renovação de registro foi indeferida pela Gerência de Orçamento e Arrecadação com publicação em 11/2005, por não pagamento de taxas.

Análise de caso 58

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-96

Empresa: 00039

Solicitou registro como fitoterápico tradicional em 07/2003, o qual foi deferido em 03/2004, tendo validade até 03/2009.

Análise de caso 59

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-45

Empresa: 00024

Solicitou registro como fitoterápico em 09/2001, foi deferido em 09/2005 com validade até 09/2010.

Análise de caso 60

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-59

Empresa: 00063

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 04/2003 e foi publicado indeferimento em 11/2003, pois não foram apresentados os cromatogramas realizados para o doseamento do marcador.

Novamente, questões técnicas, referentes ao controle de qualidade do medicamento inviabilizaram o registro do produto, que provavelmente teria sido concedido como alimento.

Análise de caso 61

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-11

Empresa: 00065

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 03/2003 e foi publicado indeferimento em 05/2003, pois não possuía CBPF para a linha do produto e não possuía contrato de terceirização para análise de produtos acabados, que era realizada por outra empresa (Portaria 59/1996).

Outra vez verifica-se a dificuldade de obtenção de CBPF para medicamentos, acarretando em indeferimento de registro, o que não se verifica para alimentos.

Análise de caso 62

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-98

Empresa: 00021

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico tradicional em 08/2002 e foi publicado deferimento em 03/2003, valido até 03/2008.

Análise de caso 63

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-90

Empresa: 00048

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 05/2003 e foi publicado deferimento em 10/2003, valido até 10/2008.

Análise de caso 64

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-71

Empresa: 0002

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 05/2003 e foi publicado deferimento em 05/2004, valido até 05/2009.

Análise de caso 65

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25001XXXXXX85

Empresa: 00031

Teve entrada no SVS em 10/1985, pois com a publicação da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999) excluiu-se o guaraná dos produtos isentos de registro que só foi concedido em 08/2001 como fitoterápico tradicional, que está válido até 08/2011.

Análise de caso 66

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-21

Empresa: 00062

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 10/2003 e publicado indeferimento em 08/2004, pois algumas indicações não foram comprovadas; não foi apresentado CBPF; o modelo de rótulo enviado refere-se a outro produto (ginseng); a empresa não tem contrato de terceirização aprovado pela ANVISA para a realização das análises de controle de qualidade pela empresa referenciada no processo e sim com uma terceira empresa.

Percebe-se pelos motivos do indeferimento grande desorganização por parte da empresa solicitante e provavelmente também seria indeferido na área de alimentos.

Análise de caso 67

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-11

Empresa: 00035

Foi solicitado registro como fito tradicional em 10/2002 e foi publicado deferimento em 02/2003. Em 12/2006 a empresa solicitou cancelamento do registro do medicamento, que foi publicada em 04/2007.

Análise de caso 68

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/0122-19

Empresa: 00022

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico tradicional em 10/2001, o qual foi publicado indeferimento em 11/2004, pois não cumpriu as exigências de apresentar comprovação de segurança e eficácia, doseamento de marcadores e apresentar novos modelos de bula e rotulo.

Observa-se novamente a dificuldade em cumprir as exigências necessárias para o registro de medicamento quando comparado ao de alimento, com relação a aspectos referentes ao controle de qualidade do produto, como doseamento de marcador e comprovação de segurança e eficácia.

Análise de caso 69

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-97

Empresa: 00071

Foi solicitado registro como fito tradicional em 05/2002, o qual foi publicado indeferimento em 08/2003, pois não cumpriu as seguintes exigências: apresentar CBPF, esclarecer se o controle de qualidade é feito pela própria empresa ou terceirizado e se for apresentar contrato de terceirização aprovado.

Novamente, verifica-se a dificuldade em se atender aos requisitos de boas práticas de fabricação para medicamentos, o que dificulta impede o registro de produtos em sua ausência, o que não ocorre no registro de alimentos.

Análise de caso 70

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-48

Empresa: 00037

Foi solicitado registro como medicamento fitoterápico tradicional em 09/2003, o qual foi publicado indeferimento em 03/2004, pois não cumpriu as seguintes exigências: “(...) corrigir formulário de petição, apresentar laudo de especificação de matérias-primas com

descrição do marcador e teste de estabilidade, corrigir posologia de acordo com literatura, apresentar o CBPF e corrigir bula, conforme as legislações vigentes.”.

Neste caso verifica-se nitidamente o rigor das exigências para o registro de medicamento, principalmente quando se compara os requisitos exigidos para o registro do mesmo produto como alimento.

Análise de caso 71

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/01-83

Empresa: 00033

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 07/2001, o qual foi publicado indeferimento em 07/2004, pois não apresentou CBPF.

Novamente, a dificuldade em cumprimento dos requisitos necessários para a planta produtiva de medicamentos é fator motivador de indeferimento do registro.

Análise de caso 72

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/2002-26

Empresa: 00015

Foi solicitado registro como fito tradicional em 07/2002, o qual foi publicado indeferimento em 12/2002, pois não comprovou segurança e eficácia, não apresentou metodologia para doseamento de marcadores nem laudo do fornecedor com a relação de extrato utilizada.

Observa-se, outra vez, a dificuldade em cumprir as exigências quanto ao controle de qualidade do produto e à comprovação de segurança e eficácia.

Análise de caso 73

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2004-45

Empresa: 00013

Foi solicitado cadastro como isento em 06/2004, o qual foi publicado indeferimento em 11/2004. O processo foi analisado pela RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), que dispõe sobre o registro de fitoterápico. Os motivos de indeferimento foram: ausência de notificação de lotes-piloto, laudo de identificação matéria-prima, controle de qualidade produto acabado, CBPF e informações sobre EET.

Inicialmente verifica-se um da empresa em protocolar processo de guaraná como isento de registro, uma vez que este não constava no Anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999). O especialista responsável pela análise do processo persistiu no erro ao não fazer exigência para o medicamento se adequar à RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a) ou indeferi-lo por não se enquadrar na legislação que trata de isenção de registro. Sendo assim, não foi paga a taxa referente ao registro.

Demonstra-se neste processo, algumas das diferentes legislações associadas que incidem sobre registro de um medicamento, como a RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a); RE 2999/2006 (BRASIL, 2006d) - lotes-piloto, precedida pela RE 902/2003 (BRASIL, 2003g); RDC 210/2003 - BPF (BRASIL, 2003i); RE 899/2003 - validação de metodologia analítica (BRASIL, 2000); RDC 305/2002 e RDC 68/2003 - EET (BRASIL, 2002e, 2003), entre outras, o que abre caminho para um registro mais simples na área de alimentos.

Análise de caso 74

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-71

Empresa: 00042

Foi solicitado registro como fito tradicional em 05/2002, o qual foi arquivado em 10/2002, por dificuldade de cumprimento da seguinte exigência: indicação na bula conforme literatura e CBPF.

Mais uma vez percebe-se a dificuldade na obtenção do CBPF e comprovação de eficácia conforme determinado na RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a).

Análise de caso 75

Produto: Guaraná
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/92-23
Empresa: 0009

Foi solicitado cadastro como isento de registro em 08/1992 e em 1999, foi exigido que se adequasse à RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), como não constava no anexo, teve que se adequar à RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a). O registro foi concedido em 01/2001 e esteve válido até 01/2006, mas não foi solicitada renovação, estando cancelado por caducidade de registro.

Análise de caso 76

Produto: Guaraná
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/01-83
Empresa: 00033

Foi solicitado registro como fito tradicional em 07/2001, o qual foi publicado indeferimento em 07/2004, pois não apresentou CBPF.

Considerando que este foi o único motivo de indeferimento, pode-se inferir que o mesmo teria sido aceito na área de alimentos, onde o registro não é condicionado às condições de BPF da empresa.

Análise de caso 77

Produto: Guaraná
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/01-31
Empresa: 00035

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 05/2001, o qual foi publicado deferimento em 01/2002. Não foi solicitada renovação, portanto foi declarada caducidade do registro.

Análise de caso 78

Produto: Guaraná
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-15
Empresa: 00060

Foi solicitado cadastro como medicamento isento de registro em 01/2002, foi feita exigência solicitando que se adequasse à RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a), pois se tratava de fitoterápico, a empresa não cumpriu esta exigência e foi publicado indeferimento em 08/2004.

Neste caso foi feita dada oportunidade da empresa se adequar a resolução correta, o que não aconteceu, por exemplo, na análise de caso 04, o que demonstra falta de procedimento operacional para a resolução dessas ocorrências.

Análise de caso 79

Produto: Guaraná
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2005-33
Empresa: 00013

Foi solicitado registro como fitoterápico em 05/2005, o qual foi publicado indeferimento em 11/2005, pois não apresentou doseamento de marcadores, CBPF e o produto (pó de guaraná) não é objeto de registro como fitoterápico.

Pelos motivos de indeferimento, percebe-se que tal produto apesar de indeferido como medicamento, poderia ter sido registrado com mais facilidade como alimento.

Análise de caso 80

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25024.XXXXXXX/94

Empresa: 00028

O processo teve entrada na SVS em 1994 como isento de registro. Em 2000, a empresa solicitou registro como fitoterápico tradicional, que foi publicado deferimento em 01/2002 e atualmente a petição de renovação encontra-se em análise técnica e seu registro está válido até a conclusão da mesma.

Análise de caso 81

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-20

Empresa: 00044

Foi solicitado registro como fitoterápico similar em 09/2002, o qual foi publicado indeferimento em 02/2003, pois não apresentou doseamento de marcadores adequado, não esclareceu de qual fornecedor utiliza a matéria-prima vegetal.

Análise de caso 82

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25001.XXXXXXX84

Empresa: 00023

Tem cadastrado como data de entrada no MS o ano de 1955. O registro só foi deferido em 02/2001, pois até a publicação da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999) o mesmo era isento de registro. A renovação foi indeferida em 08/2006, pois a empresa possuía duplicidade de marca para o mesmo produto e tratava-se de pó de guaraná, não se enquadrando na RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a).

Análise de caso 83

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25001XXXXXX84

Empresa: 00036

Tem cadastrado como data de entrada no MS o ano de 1955, foi publicado registro do medicamento em 07/1987 como “produtos naturais”. Atualmente a petição de renovação encontra-se em análise técnica, como fitoterápico, portanto o registro está vigente até a conclusão da mesma.

Análise de caso 84

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-07

Empresa: 00058

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 05/2001. A petição de renovação foi indeferida com publicação em 01/2007, devido ao descumprimento da exigência técnica que solicitou entre outros itens: CBPF; Alvará Sanitário; Certificado de Responsabilidade Técnica; substituição do pó de guaraná por um derivado do mesmo, como extrato, visto que droga vegetal não é objeto de registro pela RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a); relatório de qualidade completo do derivado de droga vegetal e produto acabado, conforme descrito na RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), contendo descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com metodologias analíticas devidamente validadas para o medicamento e resultado de todas as análises realizadas, inclusive para os excipientes utilizados na formulação; especificação do material de embalagem; dados comprobatórios de ausência de EET na gelatina; novo modelo de bula contendo a quantidade de marcador e as reações adversas do medicamento; novo modelo de embalagem secundária contendo as frases de alerta para diabético.

Este processo demonstra o teor das exigências feitas atualmente para os medicamentos fitoterápicos, são exigidos numerosos itens referentes ao processo e detalhamento dos mesmos. Observa-se também neste processo um grande número de resoluções utilizadas

como instrumentos normativos para a análise do processo: RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), RE 899/2003 – validação (BRASIL, 2004), RDC 305/2002 e RDC 68/2003 – EET (BRASIL, 2002e, 2003), RDC 333/2003 – dizeres de embalagem (BRASIL, 2003i), Portaria 110/1997, RDC 140/2003 e RE 1548/2003 - regras para as bulas e frases obrigatórias de alerta (BRASIL, 1997a, 2003, 2003), RDC 210/2003. Percebe-se claramente o maior rigor de exigências técnicas para o registro e renovação de medicamentos quando comparada ao registro e renovação de alimentos.

Análise de caso 85

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-19

Empresa: 00026

Solicitou registro como fitoterápico tradicional em 03/2003, o qual foi deferido em 06/2003 com validade até 06/2008.

Análise de caso 86

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25024XXXXXX87

Empresa: 00034

O processo teve entrada na SVS em 1987 (isento de registro), o registro foi publicado em 06/2000, como fitoterápico tradicional, que esteve válida até 06/2005. Não foi solicitada renovação, portanto, o registro encontra-se cancelado por caducidade.

Análise de caso 87

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25000.XXXXXXX/99-91

Empresa: 00047

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 02/1999, o qual foi publicado deferimento em 12/2000, como fitoterápico similar. Não foi solicitada renovação, portanto foi declarada caducidade de registro.

Análise de caso 88

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-91

Empresa: 00044

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 06/2003, foi feita exigência solicitando contrato de terceirização não aprovado pela Gerencia de Inspeção. A empresa então solicitou arquivamento do processo que foi concedido em 05/2004. O prazo máximo para arquivamento é de um ano, logo, como não foi feita solicitação de desarquivamento de processo dentro do prazo (até 05/2005), foi publicado indeferimento em 10/2005.

Verifica-se novamente a dificuldade de aprovação do contrato de terceirização pela Gerência de Inspeção.

Análise de caso 89

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-81

Empresa: 00027

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 10/2002, o qual foi publicado indeferimento em 04/2003, pois a quantidade de marcador descrita no laudo do fornecer de extrato estava incompatível com o descrito no formulário de petição e estudo de estabilidade.

Verifica-se neste caso incoerência das informações apresentadas pelo solicitante do registro, entretanto, como os dados inconsistentes eram referentes ao teor de marcador, o qual não é explicitamente exigido na área de alimentos, haveria maiores possibilidades de este processo ser deferido nesta.

Análise de caso 90

Produto: Guaraná

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/00-63

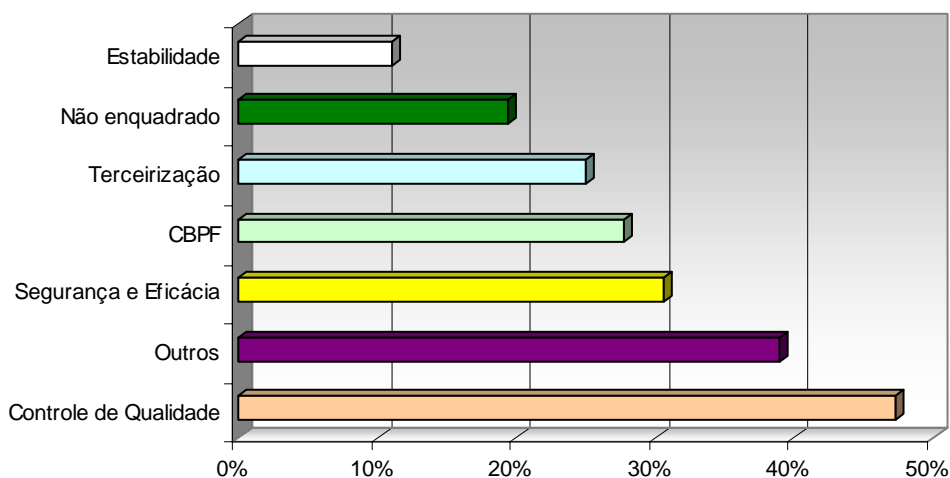
Empresa: 00068

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 08/2000, o qual foi publicado deferimento em 09/2001, como fitoterápico similar. Não foi solicitada renovação, portanto, foi declarada caducidade de registro.

7.5.1.1 - Resultado Geral

Após a análise dos 90 processos obteve-se o seguinte quantitativo: 34 registros válidos e 56 não válidos. Dos registros vigentes, seis encontram-se em renovação automática, ou seja, não tiveram análise técnica e um foi deferido por erro durante a análise (caso 07). Dos registros não válidos, 17 tiveram caducidade declarada, sendo que uma foi por erro de análise (caso 09), três foram cancelados a pedido da empresa, 32 petições de registro ou renovação foram indeferidas e quatro foram arquivadas. O gráfico 11 quantifica os principais motivos de indeferimento e arquivamento verificados nestes 36 processos.

Gráfico 11 – Frequência de ocorrência dos principais motivos de indeferimento e arquivamento das petições de registro ou renovação dos medicamentos análogos a produtos alimentícios



Observa-se que o principal motivo de indeferimento é referente a aspectos do controle de qualidade (CQ) do produto, sendo encontrado em 47% dos pareceres analisados. São consideradas neste item, todas as citações referentes ao controle de qualidade desde as matérias-primas (ativos e excipientes) até o produto acabado, sendo a mais frequente sobre doseamento de marcador. É importante ressaltar que em muitos pareceres de indeferimento são detectados mais de um problema no controle de qualidade. O item “outros”, responsável por 39% das motivações de indeferimento, engloba exigências diversas, que apresentam menos frequência, tais como: dizeres de embalagens em desacordo com as legislações, comprovação de similaridade (RDC 17/2000), documentação insuficiente (ausência de Certificado de Responsabilidade Técnica, Alvará Sanitário etc.), duplicidade de marca (nome comercial idêntico ou semelhante a outro já existente), ausência de documentação sobre EET, formulários de petição preenchidos incorretamente, nome comercial em desacordo com o disposto nas legislações vigentes, não pagamento de taxas e ausência de notificação de lote-piloto. As principais causas de indeferimento, referentes à segurança e eficácia do medicamento (presente em 31% dos pareceres) são: ausência de relatório de segurança e eficácia, documentação incompleta ou que documentação que não sustenta as indicações propostas, ausência de informações obrigatórias na bula ou presença de informações não comprovadas na mesma. A ausência de Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha de produção da forma farmacêutica em questão também apresentou alto índice de ocorrência (28%). A ausência de contrato de terceirização está presente em 25% dos pareceres analisados e o não enquadramento na classe de medicamentos requerida em 19%. Ausência de estudos de estabilidade ou apresentação de estudos em desacordo com os Guias para Realização de Estudos de Estabilidade com relação aos parâmetros do mesmo (temperatura, umidade, lotes etc.) e aos testes realizados (doseamento do ativo ou marcador, análise microbiológica etc.) são as principais motivações referentes a este item, que possui 11% de ocorrência em relação ao total avaliado.

7.5.2 – Medicamentos análogos a produtos cosméticos

Análise de caso 01*

Produto: Própolis
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-17
Empresa: 0005

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional, na forma de spray bucal, em 04/2002, o qual foi indeferido em 08/2002 por não apresentar laudo do fornecedor, não apresentar estudo de estabilidade e não comprovar segurança e eficácia do produto.

Verifica-se neste caso grande diferença com relação à notificação de cosmético, feita para spray de própolis como aromatizante bucal, onde não é necessária a apresentação de laudo de fornecedor, nem comprovação de segurança do produto. Somente é exigido estudo de estabilidade resumido, conforme as recomendações expressas no Guia para Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2004).

Análise de caso 02*

Produto: Própolis
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-76
Empresa: 0005

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional, na forma farmacêutica de pomada, em 04/2002, o qual foi indeferido em 08/2002 por não apresentar laudo do fornecedor, não apresentar estudo de estabilidade e não comprovar segurança e eficácia do produto.

Para a notificação como cosmético de grau I somente seria necessária apresentação de estudo de estabilidade resumido, enquanto que para o registro de grau II seria necessário apresentação de estudo de estabilidade resumido e comprovação de segurança do produto, esta última, no entanto é bem mais simples que a de medicamentos, ficando a critério da empresa a forma como comprovará a segurança do produto. Há o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2003), que é um guia de recomendação de

como deve ser comprovada a segurança dos cosméticos, porém não é uma norma que deva ser obrigatoriamente seguida, servindo apenas como referência para as indústrias.

Análise de caso 03*

Produto: Própolis
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25002XXXXXX99
Empresa: 0004

Foi solicitado registro como medicamento novo, na forma farmacêutica de pomada, em 06/1999, o qual foi deferido em 11/2001, com validade até 11/2006, não foi solicitada renovação, portanto foi declarada caducidade do registro.

Análise de caso 04*

Produto: Própolis
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-10
Empresa: 0005

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional, na forma de spray bucal, em 04/2002, o qual foi indeferido em 08/2002 por não apresentar laudo do fornecedor, não apresentar estudo de estabilidade e não comprovar segurança e eficácia do produto.

Verifica-se novamente, uma maior facilidade na notificação, onde, atualmente nem mais é realizada análise técnica.

Análise de caso 05*

Produto: Calêndula
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2003-32
Empresa: 00048

Foi solicitado registro em 07/2003, como fito tradicional, o qual foi indeferido em 05/2004 pelos seguintes motivos: não doseou o marcador recomendado para padronização, não apresentou certificação do padrão do marcador, análise de metais pesados, validação, metodologia para análise das propriedades reológicas.

Comprova-se neste caso o nível elevado de exigências realizadas para os medicamentos fitoterápicos, ainda com base na RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a), principalmente comparadas às realizadas para a notificação ou registro de cosmético grau I ou grau II, respectivamente, onde em ambas as situações não é exigido doseamento de marcador, nem análise qualitativa do mesmo, tampouco validação analítica para o doseamento, o que impossibilita a reprodutibilidade dos produtos cosméticos a base de extratos vegetais, assim como sua segurança, devido a grande possibilidade de alteração da composição do extrato, visto que para cosméticos não se solicita o laudo do fornecedor do mesmo, o que pode possibilitar o uso de extratos de diferentes fornecedores com diferentes composições químicas e inclusive extraídos com diferentes solventes. Além disso, são solicitados outros testes de controle de qualidade, como análise de metais pesados e metodologia para comprovação das propriedades reológicas, no caso de pomada, de forma a verificar o máximo possível dos parâmetros de qualidade do produto.

Análise de caso 06*

Produto: Calêndula

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25000XXXXXX73

Empresa: 00050

A empresa protocolou licenciamento do produto em 1973, o registro foi emitido em 10/1984. Na última renovação foi feita exigência para que apresentasse relatório de produção, controle de qualidade e alterasse as indicações da bula, em resposta a empresa solicitou cancelamento de registro do medicamento, publicado em 10/2005.

Observa-se neste caso a grande dificuldade técnica para se obter registro ou renovação de um fitoterápico conforme a RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a). Devem ser apresentados relatório completo de produção, contendo todas as etapas do processo e relatório completo de controle de qualidade, contendo informações sobre a droga vegetal, conforme descrito na RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), análise qualitativa e quantitativa, devidamente validada do

derivado de droga vegetal, além de análise físico-química, microbiológica, química qualitativa e quantitativa, devidamente validada, conforme a RE 899/2003 (BRASIL, 2003) do produto acabado. A empresa ainda só pode apresentar na bula as indicações terapêuticas devidamente comprovadas conforme as opções descritas na RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a) ou às presentes na RE 89/2004 (BRASIL, 2004c).

Análise de caso 07*

Produto: Calêndula
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2003-71
Empresa: 00074

Foi solicitado registro como fito tradicional em 04/2003, o qual foi deferido com publicação no DOU em 02/2004, portanto o registro está vigente até 02/2009.

Análise de caso 08*

Produto: Hamamelis
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351XXXXXX/2003-97
Empresa: 00026.

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 06/2003, que teve deferimento, com publicação no DOU em 12/2004, valido até 12/2009.

Análise de caso 09*

Produto: Hamamelis
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25992XXXXXX-74
Empresa: 00049

Teve entrada no MS em 01/1955, seu registro foi obtido em 11/1984 e esteve valido até 11/2004, tendo sido declarada caducidade do mesmo.

Análise de caso 10*

Produto: Hamamelis
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351XXXXXX/2004-72
Empresa: 00066

Foi solicitado registro como fitoterápico em 11/2004, que teve deferimento, com publicação no DOU em 08/2005, válido até 08/2010.

Análise de caso 11*

Produto: Aloe
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2004-01
Empresa: 0008

Foi solicitado registro como fitoterápico, o qual foi deferido em 05/2005, estando válido até 05/2010.

Análise de caso 12*

Produto: Aloe
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2003-45
Empresa: 00026

Solicitou registro em 06/2003 como fito tradicional, que foi deferido com publicação no DOU em 03/2004, válido até 03/2009.

Análise de caso 13*

Produto: Aloe
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/00-80
Empresa: 00030

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 06/2000, que teve deferimento, com publicação no DOU em 01/2001, o registro encontra-se válido até 01/2011.

Análise de caso 14*

Produto: Camomila
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2003-67
Empresa: 00026.

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 06/2003, que teve deferimento, com publicação no DOU em 11/2005 como fitoterápico e está válido até 11/2010.

Análise de caso 15*

Produto: Camomila
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25991.XXXXXXX/80
Empresa: 0007

O processo tem como data de entrada na Vigilância Sanitária 01/1955. O registro, porém, foi solicitado em 1980, o qual foi deferido em 09/1985. A última renovação como fitoterápico foi indeferida em 12/2005, devido a estudos de estabilidades inadequados.

Provavelmente este produto teria sido concedido como cosmético, inclusive os de grau II, que possui maiores critérios para aceitação. Isto porque o estudo de estabilidade de cosméticos é obrigatório e deve ser apresentado no momento do registro e notificação, no entanto, diferente dos medicamentos onde há resolução específica, a RE 01/2005 (BRASIL, 2005d) sobre como o mesmo deve ser realizado (nº de amostras, lotes, condições de

temperatura e umidade, testes realizados). Para os cosméticos não regras de como os testes devam ser realizados. Há o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2004), porém o mesmo não é uma norma, contém apenas recomendações a serem seguidas e também não há o nível de especificação verificado na RE 01/2005 (BRASIL, 2005d), não consta o nº recomendado de lotes e as condições de temperatura e umidade são variáveis. Na avaliação é observado se foram mantidas as características físicas, químicas e microbiológicas do produto.

Análise de caso 16*

Produto: Camomila
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/00-12
Empresa: 00047

Foi solicitado registro como fitoterápico similar, o qual foi deferido em 07/2001. O registro esteve valido até 07/2006, não foi solicitada renovação, portanto encontra-se cancelado (caducidade).

Análise de caso 17*

Produto: Confrei
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-57
Empresa: 00074

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 09/2002, que teve indeferimento, com publicação no DOU em 10/2002, pois não apresentou metodologia de produção da tintura, teste de estabilidade em desacordo e literatura insuficiente para comprovação de segurança e eficácia.

Novamente verifica-se um rigor muito maior para o registro de medicamentos fitoterápicos, mesmo quando comparado com o de cosméticos de grau II e maior ainda com a notificação de cosméticos de grau I. Uma vez que os motivos de indeferimento observados dificilmente ocorreriam se fosse um cosmético. Visto que não se solicita metodologia de produção do derivado de droga vegetal, os testes de estabilidade não possuem regras

específicas, devendo apenas comprovar que o produto mantém suas características físicas, químicas e microbiológicas, como já discutido acima na análise de caso 15* e a comprovação de segurança e eficácia é muito mais simplificada. A comprovação de eficácia só é necessária caso apresente algum atributo e a de segurança pode ser realizada a critério da empresa, tendo como referência o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2003), o que difere dos fitoterápicos que possui algumas opções definidas para a realização desta comprovação. A RDC 17/2000 (BRASIL, 2000a), já permitia a comprovação através da apresentação de literatura científica indexada, que foi a opção feita por esta empresa. Para o aceite da comprovação deveriam ser seguidas as regras estabelecidas na mesma. Os estudos para serem aceitos devem ter sido realizados com extratos de confrei com padronização e forma farmacêutica semelhante a do produto em questão, apresentando resultados positivos para a indicação solicitada e sem graves reações adversas, que impossibilitassem o registro do mesmo. Parte dos estudos apresentados deveria ainda ter sido realizado em humanos. Algum destes parâmetros, provavelmente não foi completamente preenchido, tendo em vista o motivo do indeferimento.

Análise de caso 18*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25024XXXXXX57

Empresa: 00032

O processo teve entrada no MS em 01/1955 e em 06/1998 solicitou cadastro como isento, que foi concedido em 04/2001 válido até 04/2004, como não foi solicitada renovação de cadastro ou registro, o mesmo encontra-se cancelado (caducidade).

Análise de caso 19*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25000.XXXXXXX/99-35

Empresa: 00046

Foi solicitado cadastro como isento em 02/1999, o qual foi concedido em 06/2001 e está válido até 06/2009.

Análise de caso 20*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25025XXXXXX99
Empresa: 00050

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 03/1999, o qual foi concedido em 03/2002 e esteve válido até 03/2007, como não foi solicitada renovação de registro, foi declarada caducidade do mesmo.

Análise de caso 21*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/01-84
Empresa: 00057

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 10/2001, o qual foi concedido em 07/2002 e somente estará válido até 07/2007, pois não foi solicitada renovação no tempo previsto, que é de seis meses antes do vencimento do registro, conforme determinado na Lei 6360/1976 (BRASIL, 1976a).

Análise de caso 22*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2003-58
Empresa: 0001

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 08/2003, o qual foi indeferido em 11/2005, pelos seguintes motivos: empresa encontrava-se interdita, o estudo de

estabilidade não apresentava doseamento de marcador, não foi apresentado laudo do fornecedor da matéria-prima vegetal, não foi apresentado relatório de produção de acordo com a RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), e não foi comprovada uma indicação da bula.

Verifica-se neste processo o rigor da análise de registro de medicamento, sendo necessária a apresentação de vários requisitos considerados necessários para garantir a qualidade, segurança e eficácia do mesmo.

Neste caso, pelos motivos de indeferimento verifica-se que a empresa não tinha condições de fabricação de produtos de acordo com os padrões de qualidade necessários, uma vez que se encontrava interdita e deixou de apresentar no processo de registro requisitos básicos para a garantia da qualidade do medicamento e que estão estabelecidos na resolução vigente, RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), que estabelece os procedimentos para registro de fitoterápico. Foram apresentadas inconformidades quantos os aspectos produtivos, de eficácia e de controle de qualidade do produto. Apesar disto, este talvez não tivesse dificuldade de ser registrado como cosmético de grau II e menos ainda como cosmético de grau I. Isto poderia acontecer, visto que para o registro ou notificação destes não é necessária apresentação de laudo do fornecedor da matéria-prima, relatório de produção, tampouco doseamento de marcador. Além disso, o registro ou a notificação não estão correlacionados às BPF da indústria, podendo ser concedido mesmo que a mesma esteja interdita, o que seria o caso citado.

Análise de caso 23*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/2003-43

Empresa: 00026

Foi solicitado registro como fito tradicional em 06/2003, o qual foi indeferido em 10/2003, pois os resultados dos cromatogramas (marcador) se mostraram incompatíveis com os valores declarados.

Novamente, verifica-se maior facilidade na obtenção de registro ou notificação de cosmético, visto que em ambos os casos não são necessários a apresentação de cromatogramas de análises de teor por Cromatográfica Líquida de Alta Eficiência. Em geral

não se realizam análises de teor de ingredientes, somente análises físico-químicas, organolépticas e microbiológicas.

Análise de caso 24*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/2004-19

Empresa: 00026

Foi solicitado registro como fito em 07/2004, o qual foi deferido em 03/2005 e está valido até 03/2010.

Análise de caso 25*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/2003-21

Empresa: 00039

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 07/2003, o qual foi arquivado em 05/2004 e posteriormente indeferido em 10/2005, pois não conseguiu cumprir as seguintes exigências, relacionadas à: CBPF, relatório de controle de qualidade da matéria-prima vegetal (doseamento dos marcadores com metodologia validada) e excipientes, resultados de todas as análises, presença de indicação não comprovada na bula, ausência de contra-indicação e frase de alerta na bula, rótulo e embalagem secundária.

Observa-se o nível elevado dos requisitos que devem ser cumpridos para a obtenção de registro como medicamento. Apesar de este processo ter sido indeferido devido a vários motivos, provavelmente, se tivesse sido solicitado registro ou notificação de cosmético esse teria grande probabilidade de ser acatado, visto que para a concessão dos mesmos não são exigidos CBPF, relatório de controle de qualidade de todos os ingredientes utilizados, doseamento de marcador e validação de metodologia análise, além de comprovação de indicação (não possui indicação) e obrigatoriedade de contra-indicação, revelando-se ser uma alternativa interessante para as indústrias que possuem linhas de fabricação para medicamentos e cosméticos.

Análise de caso 26*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25000.XXXXXXX/93-77
Empresa: 00045

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 10/2001, o qual foi deferido em 06/2002 e o registro está valido até 06/2007. Foi solicitada renovação, que se encontra em análise técnica e ainda não houve decisão final.

Análise de caso 27*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/01-29
Empresa: 00054

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 04/2001, o qual foi arquivado em 01/2002, visto que não conseguiu cumprir as seguintes exigências: “justificar a utilização de duas diferentes espécies de planta *Solidago microglossa* e *Arnica montana*, como se fossem sinonímias”, apresentar extrato padronizado e testes de estabilidade.

Verifica-se neste processo um grave problema relacionado aos produtos de origem vegetal, o qual foi atentado durante a análise do processo de registro. A empresa pretendia utilizar duas diferentes espécies de planta, que são popularmente conhecidas pelo mesmo nome popular: arnica. Não há proibição quanto a este procedimento, no entanto para tal, devem ser estabelecidas as quantidades de cada um dos extratos ou tinturas e ser realizado estudo pré-clínico e clínico para se comprovar a segurança e eficácia da associação, devendo ainda ser realizada análise quantitativa com marcadores específicos para cada uma das plantas. No caso de se utilizar ambas as espécies denominando o produto apenas como tintura de arnica, considera-se inválidos todos os estudos na literatura sobre segurança e eficácia, uma vez que estes se referem à tintura de *Arnica montana*.

Como para o registro ou notificação de produtos cosméticos não é necessária identificação botânica ou laudo do fornecedor da matéria-prima vegetal, não há controle por

parte do órgão regulador de que espécie de planta é realmente utilizada na fabricação destes produtos, o que é realmente crítico com relação à segurança do produto, pois se pode utilizar espécie de planta pouco estudada toxicologicamente, ou ainda muito concentrada através das extrações ou até extraída com solventes que possibilitem maior concentração de componentes tóxicos.

Análise de caso 28*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-13

Empresa: 00069

Foi solicitado cadastro como isento em 10/2002, o qual foi indeferido em 09/2003, pelos seguintes motivos: não apresentou laudo do fornecedor, estudo de instabilidade em desacordo com a legislação vigente e situação insatisfatória no banco de dados da inspeção.

Novamente, os motivos de indeferimento apresentados para este produto, provavelmente não ocorreriam se fosse um registro ou notificação de cosmético, visto que não são condicionados à situação da indústria frente à inspeção, não obrigam apresentação de laudo do fornecedor da matéria-prima vegetal e não apresentam critérios específicos para a realização dos testes de estabilidade.

Análise de caso 29*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/01-98

Empresa: 00064

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 08/2001, em 04/2002 foi solicitado arquivamento do processo, pois a empresa não conseguiu cumprir as seguintes exigências: dosear o teor de marcadores, apresentar testes de estabilidade de acordo com a resolução vigente e apresentar novos modelos de bula e rótulo, conforme o determinado em suas respectivas resoluções específicas.

Confirma-se neste caso que para o registro de um medicamento é necessário o atendimento a várias outras normas além das que tratam de registro, como as que estabelecem regras sobre bula, dizeres de rotulagem e testes de estabilidade. Observa-se pelos motivos de indeferimento, maior dificuldade no registro como medicamento do que como cosmético.

Análise de caso 30*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-72
Empresa: 00044

Foi solicitado registro como fitoterápico similar em 06/2002, que foi indeferido em 02/2003 pelos seguintes motivos: não apresentou a metodologia de doseamento dos marcadores e apresentou teste de estabilidade em desacordo com a legislação vigente.

Novamente, observa-se maior facilidade para o registro e, principalmente, notificação como cosmético.

Análise de caso 31*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25023XXXXXX60
Empresa: 0006

O processo tem registrado como data de entrada no MS 01/1955. Em 11/2000 foi deferido cadastro como isento de registro, conforme a RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), com validade até 11/2003. Não foi solicitada renovação, portanto foi declarada caducidade do cadastro.

Este processo faz-se atentar para um grave erro da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999). No anexo da mesma onde estavam estabelecidos os produtos isentos de registro, encontrava-se a seguinte descrição “tintura de arnica”, sem nenhuma referência à espécie da planta, através da nomenclatura botânica. Isto é um problema sério e comum de ocorrer quando não se utiliza o nome científico como referência à espécie botânica, visto que diferentes espécies possuem o mesmo nome popular, assim como o inverso também é verdadeiro, pois se

encontram diversos nomes populares para uma mesma espécie. Portanto, qualquer instrumento normativo ou trabalho científico deve-se utilizar a nomenclatura botânica, podendo correlacioná-la com o nome popular, mas nunca somente este, de forma a não gerar dúvidas quanto à espécie. Sendo assim, devido a esta omissão da nomenclatura oficial botânica da arnica, sendo a mais conhecida e estudada *Arnica montana*, abriu-se a possibilidade legal de se cadastrar como isento de registro medicamento a base de outra espécie de planta, conhecida popularmente como arnica silvestre (*Solidago microglossa*), que não possui tantos estudos toxicológicos e de eficácia a ponto de ser enquadrado como isenta de registro.

Análise de caso 32*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2005-74

Empresa: 00055

Foi solicitado o registro como fitoterápico em 01/2005, que foi indeferido em 10/2005, pois, não apresentou cópia do alvará de funcionamento, novo modelo de bula com as características físicas do mesmo, validação metodologia da análise de teor de marcador, estudo de estabilidade (inconformidades quanto à alteração da viscosidade), relatório de produção (identificação do lote industrial).

Verifica-se mais uma vez a exigência de detalhes do processo produtivo e controle de qualidade, o que se diferencia drasticamente em relação ao registro de cosméticos e ainda mais à notificação destes.

Análise de caso 33*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25000.XXXXXXX/98-25

Empresa: 00075

Foi solicitado cadastro como isento de registro em 09/1998, que foi deferido em 06/2001 com validade até 06/2004. A renovação foi solicitada e indeferida em 12/2005, pois o produto não se enquadrava mais como isento e sim como fitoterápico.

Observa-se neste processo uma interpretação diferente da adotada pela ANVISA quanto aos produtos isentos de registro. Pois, de acordo com os procedimentos estabelecidos na Agência, deveria ser concedido cadastro e renovação como isento, de acordo com os procedimentos descritos na RDC 132/2003, (BRASIL, 2003b) desde que o produto constasse no Anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999). Dentre os produtos presentes na referida lista encontrava-se a tintura de arnica. Logo, não havia justificativa para o indeferimento da petição de renovação do cadastro da tintura de arnica pelo motivo de que a mesma não se enquadrava mais como isento, somente como fitoterápico.

Análise de caso 34*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-74

Empresa: 00010

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 11/2003, que foi deferido em 09/2004 com vencimento até 09/2009.

Análise de caso 35*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-00

Empresa: 00037

Foi solicitado o registro como fito tradicional em 07/2003, que foi indeferido em 10/2003, visto que não apresentou laudo do fornecedor da matéria prima, não apresentou os requisitos específicos para fitoterápicos necessários na embalagem e bula, não apresentou doseamento do marcador, não apresentou testes microbiológicos no teste de estabilidade e não atendeu às exigências referentes a texto de bula, conteúdo e formato, determinadas pela Portaria 110/1997 (BRASIL, 1997a).

Neste caso, provavelmente também não teria sido concedido registro como cosmético grau de risco II, visto que a Resolução 79/2000 (BRASIL, 2000c) estabelecia a obrigatoriedade de apresentação de resumo dos resultados obtidos nos testes de estabilidade, onde um dos aspectos avaliados é a análise microbiológica. Para notificação de cosméticos de grau de risco I, conforme a RDC 335/1999 (BRASIL, 1999j), não era necessária a apresentação dos resultados dos testes de estabilidades, sendo somente necessários caso o órgão de vigilância sanitária solicitasse. Logo, haveria possibilidade deste mesmo produto ser notificado como cosmético grau de risco I, uma vez que as demais motivações de indeferimento não são exigidas na área de cosméticos.

Análise de caso 36*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXX/00-21

Empresa: 00015

Foi solicitado cadastro como medicamento isento de registro em 05/2000, que foi deferido em 01/2002 com validade até 01/2005. A renovação foi indeferida em 01/2006 pelos seguintes motivos: eram utilizadas diferentes plantas, como princípio ativo sem a devida discriminação (no relatório de produção e nos formulários de petição era informado que a espécie utilizada era a *Arnica montana*, enquanto no relatório de controle de qualidade e no laudo do fornecedor da matéria-prima vegetal constava a espécie *Solidago microglossa*); não foi comprovada segurança e eficácia referente a espécie *Solidago microglossa*; não foram enviados os resultados da análise quantitativa dos princípios ativos ou marcadores, ou classe de compostos químicos característicos da espécie no derivado de droga vegetal, tampouco validação da metodologia.

Verifica-se novamente a possibilidade de detecção de um grave problema através da análise completa, realizada para o registro e renovação de medicamento. Fato que não seria observado durante a análise de registro de cosmético grau II e menos ainda na notificação de grau I, que se dá de forma automática atualmente.

Análise de caso 37*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25025XXXXXX99
Empresa: 00061

O processo tem registrado no DATAVISA como data de entrada no MS 01/1955. Foi solicitado cadastro como isento de registro em 04/2001, o qual foi deferido com validade até 04/2004. A renovação foi indeferida em 01/2005, pois não cumpriu a seguinte exigência: apresentar certificado de regularidade técnica atualizado; apresentar Alvará Sanitário atualizado; regularizar situação frente a Gerencia de inspeção, visto que de acordo com o relatório de inspeção apresentado, a empresa encontra-se em exigência; adequar a embalagem ao disposto na RDC 333/2003 (BRASIL, 2003i) e apresentar doseamento do marcador do produto.

Mais uma vez confirma-se um alto nível de exigências técnicas solicitadas para os medicamentos. Neste caso, pelas motivações do indeferimento da renovação, a mesma também poderia ser indeferida como cosmético grau de risco II, uma vez que é necessária apresentação de Alvará Sanitário. A notificação como cosmético de grau de risco I, porém poderia ter sido concedida, pois a RDC 335/1999 (BRASIL, 1999j) não exigia tal documentação.

Análise de caso 38*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: deferido
Vigência atual do registro: VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2002-18
Empresa: 00073

Foi solicitado cadastro como isento em 06/2002, o qual foi inicialmente indeferido, porém a empresa protocolou recurso administrativo por reconsideração de indeferimento, que foi deferido em 05/2003 e o registro está válido até 05/2008.

Análise de caso 39*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2003-73
Empresa: 00041

Foi solicitado cadastro como isento de registro em 05/2003, que foi indeferido em 08/2003, sob a alegação de que não se enquadrava como isento e sim como fitoterápico.

Tal argumentação para motivar o indeferimento é contraditória ao procedimento adotado pela ANVISA com relação ao cadastro de medicamentos isentos, conforme já discutido na análise de caso 33*, visto que a tintura de arnica constava no anexo da RDC 23/1999 (BRASIL, 1999I).

Análise de caso 40*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2005-08
Empresa: 00029

Foi solicitado cadastro como isento em 03/2005, que foi indeferido em 06/2006 pelo motivo de que não se enquadrava como isento e sim como fitoterápico.

Considera-se tal motivação em desacordo com o procedimento adotado pela ANVISA, vide discussão realizada para a análise de caso 33*.

Análise de caso 41*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/01-98
Empresa: 00043

Foi solicitado cadastro como isento em 08/2001, que foi indeferido em 10/2004, visto que deveria se adequar a classe de fitoterápico.

Considera-se tal motivação em desacordo com o procedimento adotado pela ANVISA, conforme discutido na análise de caso 33*.

Análise de caso 42*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/2003-60
Empresa: 00040

Foi solicitado cadastro como isento de registro em 06/2001, que foi indeferido em 08/2004 devido ao não cumprimento das seguintes exigências: regularizar a situação da empresa frente a Gerencia de Inspeção, pois encontra-se insatisfatória, apresentar laudo do fornecedor da matéria-prima vegetal, apresentar metodologia de doseamento dos marcadores, apresentar novos estudos de estabilidade de acordo com os parâmetros estabelecido na legislação vigente e retirar a indicação para uso interno.

Novamente verifica-se a maior dificuldade, por parte das empresas, no cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção de registro como medicamento.

Análise de caso 43*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido
Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO
Processo: 25351.XXXXXXX/01-99
Empresa: 00041

Foi solicitado cadastro como isento em 09/2003, que foi indeferido em 10/2004, pois não comprovou segurança e eficácia, não apresentou laudo do fornecedor da matéria-prima e doseamento do marcador, não apresentou estudo de estabilidade.

Confirma-se aqui a dificuldade em se registrar como fitoterápico e atender a todos os critérios necessários para tal, quando o mesmo produto pode ser registrado ou notificado de forma muito mais simples como cosmético.

Análise de caso 44*

Produto: Arnica
Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-81

Solicitante EMPRESA: 00014

Foi solicitado cadastro como isento de registro em 05/2003, que foi indeferido em 01/2004, sob a alegação de que o produto se enquadrava somente na classe de fitoterápico.

Considera-se tal em desacordo com o procedimento adotado pela ANVISA, vide discussão já realizada para a análise de caso 33*.

Análise de caso 45*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-09

Empresa: 00019

Foi solicitado cadastro como isento em 09/2002, que foi indeferido em 02/2003, devido à ausência dos seguintes requisitos: identificação botânica, descrição e quantificação de marcador, estudo de estabilidade em desacordo, comprovação de eficácia, inclusão de contra-indicação, descrição da água utilizada, Certificado de Responsabilidade Técnica e rótulo, conforme os critérios estabelecidos.

Verifica-se mais uma vez a exigência de requisitos específicos, correlacionados a qualidade do produto final, como identificação botânica, marcador químico e descrição da água utilizada, o que confirma a maior facilidade em se registrar ou notificar como um produto cosmético.

Análise de caso 46*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: deferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25000.XXXXXXX/99-58

Empresa: 00056

Foi solicitado cadastro como isento em 12/1999, que foi deferido em 11/2000 com validade até 11/2003. Não foi solicitada renovação, portanto foi declarada caducidade do cadastro.

Análise de caso 47*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-07

Empresa: 00029

Foi solicitado cadastro como isento em 05/2003, que foi indeferido em 01/2004, devido aos seguintes problemas: rotulagem em desacordo, ausência de CBPF, condições inadequadas do teste de estabilidade, ausência de descrição e doseamento de marcador.

Neste caso observa-se a maior facilidade de registro ou notificação como cosmético, visto que, dificilmente seria indeferido por uma destas motivações, exceto quanto à rotulagem, que possui exigências diferentes a serem cumpridas.

Análise de caso 48*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25016XXXXXX00

Empresa: 00070

Foi solicitado cadastro como isento de registro em 01/2000, o qual foi encerrado em 01/2006, pois não respondeu ao edital de notificação de fitoterápicos, feito em 2005, onde a empresa interessada na análise da petição descrita deveria apresentar documentação de acordo com a RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a), conforme já descrito na análise de caso 36.

Considera-se incorreta a inclusão desta petição no referido edital de notificação, visto que a tintura de arnica era considerada um produto isento de registro, por constar no Anexo da

RDC 23/1999 (BRASIL, 1999), não sendo cabível a solicitação em 2005, que fossem apresentados documentos necessários para o registro de fitoterápico, conforme a RDC 48/2004 (BRASIL, 2004a).

Análise de caso 49*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2003-15

Empresa: 00037

Foi solicitado registro como fitoterápico tradicional em 09/2003, que foi indeferido em 03/2004 pelos seguintes motivos: estudo de estabilidade inadequado, não comprovação de segurança e eficácia, bula em desacordo com a legislação vigente, CBPF, marcador da matéria-prima vegetal e relatório de produção.

Verifica-se neste caso um grande número de requisitos solicitados para a aprovação como medicamento e, novamente, apesar da ausência de vários itens essenciais para o registro como medicamento, este, provavelmente teria sido notificado como cosmético de grau de risco I, conforme as normas da RDC 335/1999 (BRASIL, 1999j) e também teria grande chance de ser registrado como cosmético de grau de risco II.

Análise de caso 50*

Produto: Arnica

Análise do registro inicial: indeferido

Vigência atual do registro: NÃO VÁLIDO

Processo: 25351.XXXXXXX/2002-17

Empresa: 00034

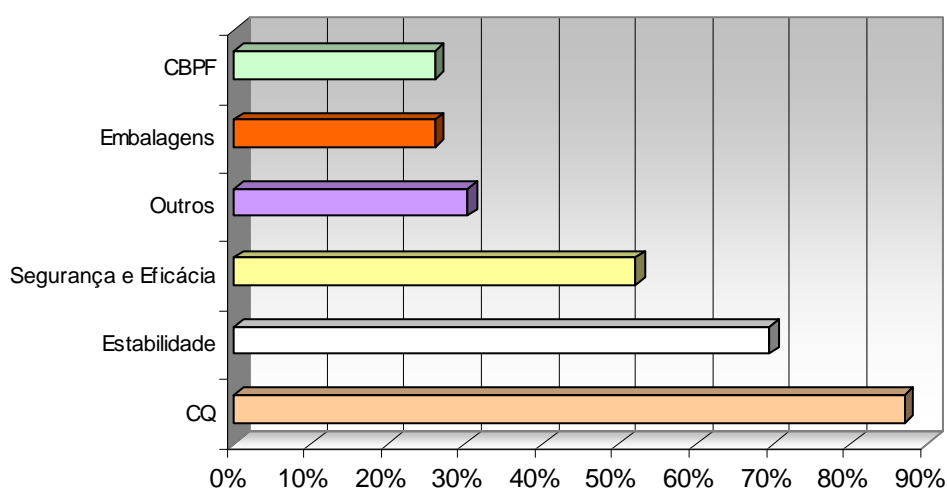
Foi solicitado cadastro como isento em 11/2002, que foi indeferido em 06/2004 devido à ausência de CBPF.

Provavelmente o indeferimento não ocorreria na área de cosméticos, visto que não é necessário CBPF para a obtenção de registro ou notificação.

7.5.2.1 - Resultado Geral

Após a análise dos 50 processos obteve-se o seguinte quantitativo: 13 registros válidos e 37 não válidos. Destes, seis foram indeferidos em desacordo com os procedimentos adotados pela ANVISA (não foi aceito o cadastro como medicamento isento de tinturas de arnica), sete tiveram caducidade declarada, 20 foram indeferidos e quatro arquivados. O gráfico 11 quantifica os principais motivos de indeferimento e arquivamento verificados nestes 24 processos.

Gráfico 12 - Frequência de ocorrência dos principais motivos de indeferimento e arquivamento das petições de registro ou renovação dos medicamentos análogos a cosméticos



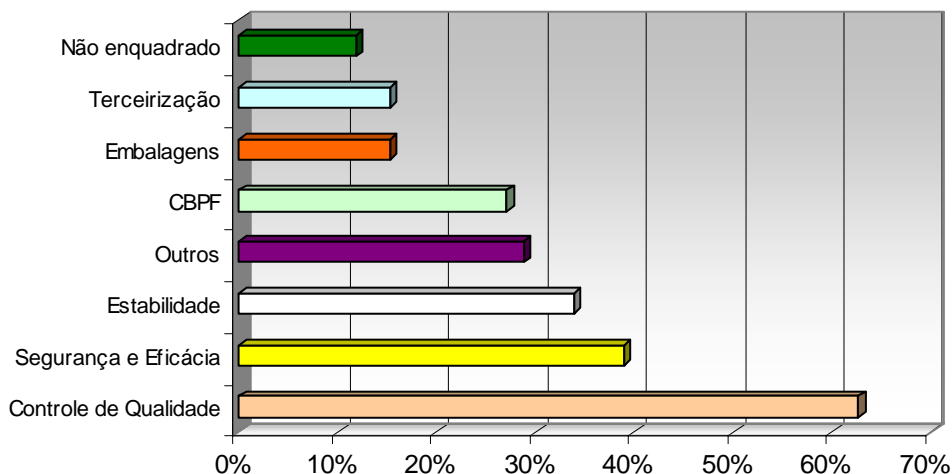
Observa-se que, novamente, o principal motivo de indeferimento é referente a aspectos do controle de qualidade (CQ) do produto. No entanto, a frequência encontrada é ainda superior, sendo relatado em 87% dos pareceres analisados e o motivo mais frequente é doseamento de marcador inadequado ou ausente. Problemas com estudos de estabilidade é o segundo item de indeferimento mais verificado, com 70% de ocorrência. Segurança e eficácia também apresentam grande frequência de motivação de indeferimento. Em 52% dos pareceres há motivações de indeferimento com relação à segurança e eficácia do medicamento, como por exemplo: indicações não comprovadas e ausência de reações adversas na bula, não apresentação de relatório de segurança e eficácia ou relatório incompleto ou não aceito. O item “outros”, responsável por 30% das motivações de indeferimento, engloba os seguintes problemas: relatório de produção incompleto ou com algum aspecto não esclarecido e documentação insuficiente (ausência de Certificado de Responsabilidade Técnica, Alvará Sanitário etc.). A ausência de Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha de produção da forma farmacêutica pretendida foi verificada em 26 % dos pareceres. O mesmo

índice é verificado com relação a problemas referentes à embalagem, principalmente com relação a dizeres em desacordo com as legislações vigentes.

7.5.3- Considerações gerais

O gráfico 13 apresenta a frequência dos principais motivos de indeferimento e arquivamento de todos os processos de medicamentos analisados. Percebe-se que a grande dificuldade das empresas fabricantes de medicamentos de origem natural é a adequação às especificações do controle de qualidade, principalmente, com relação ao doseamento dos marcadores e validação de metodologia analítica, visto que são matrizes complexas e a maioria não possui monografia em farmacopéias. Falhas no controle de qualidade são verificadas em 63% das petições analisadas. Em 34% das petições observa-se, ainda a realização de estudos de estabilidade inadequados ou ausência dos mesmos, o que também está diretamente relacionado à qualidade do produto. Problemas com relação à segurança e eficácia do produto são também observados em alta frequência. Em 39% dos pareceres há esta motivação. Tal fato ocorre devido a pouca quantidade de estudos clínicos realizados com produtos de origem natural, descritos na literatura, além da falta de investimento das indústrias para a realização dos mesmos. Portanto, para o registro de um medicamento de origem natural é necessário suplantar as dificuldades inerentes ao processo de caracterização química e farmacológica desses ativos. Para isso é necessário tempo e recursos apreciáveis, além de equipe técnica qualificada. A ausência de Certificado de Boas Práticas de Fabricação, que retrata condições adequadas de produção é motivo de indeferimento para 27% dos pareceres analisados. Ausência de contrato de terceirização aprovado pela ANVISA e embalagens em desacordo com as legislações também aparecem entre as principais causas de indeferimento com 15% de ocorrência cada um. Enquadramento incorreto, de acordo com a análise técnica efetuada está presente em 12% dos casos avaliados. Além destes itens mais frequentes, verificou-se ainda diversas outras exigências que somadas representam 29% de ocorrência.

Gráfico 13 – Frequência de ocorrência dos principais motivos de indeferimento e arquivamento das petições de registro ou renovação de todos os medicamentos analisados



As análises dos processos de medicamento demonstraram claramente um grande rigor de exigências para a obtenção de um registro como medicamento. Estas exigências se encontravam associadas tanto à comprovação de segurança e eficácia destes produtos, como também, à garantia de condições adequadas das plantas produtivas que conduziam a fabricação destes, além de rígido controle de qualidade do produto propriamente dito, sendo, inclusive, necessária validação da metodologia analítica utilizada e estudos de estabilidade de acordo com os parâmetros previamente estabelecidos. A principal alegação para a exigência de tantos requisitos, está associada à toxicidade e risco que estes produtos, uma vez não tendo sua qualidade monitorada, poderiam representar para a saúde da população.

Questiona-se, se não seria o mesmo produto, na mesma forma farmacêutica, na mesma apresentação, com o mesmo risco tóxico intrínseco, somente categorizado como alimento ou cosmético, porém com controle sanitário diferenciado. Outro fato que pode ser agravante para esta categorização como alimento ou cosmético é que, de um modo geral, não há indicação terapêutica, posologia, restrições de uso e relatos de reações adversas para tais produtos, o que pode ocasionar o uso indiscriminado, podendo chegar a níveis tóxicos. Mesmo não se comprovando, efetivamente, o risco sanitário associado a todos estes produtos, deve-se considerar a possibilidade de toxicidade crônica, resultando em efeitos danosos a longo prazo.

7.6 - Avaliação comparativa das Normativas de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Alimentícios, Cosméticos e Medicamentos

Uma planta industrial destinada à fabricação de produtos sujeitos a controle sanitário deve ser projetada e construída de forma a atender as boas práticas de fabricação vigentes específicas para cada setor. Neste projeto, deve se evitar a todo custo contaminações cruzadas,

contaminação do produto fabricado por agentes estranhos de qualquer natureza, retro cruzamentos e misturas acidentais, mantendo-se as condições de higiene e limpeza da fábrica mais elevadas possível. Ainda se busca com o emprego das boas práticas de fabricação, garantir através de uma documentação funcional, que todo o processo fabricação (desde a recepção de matérias-primas até a distribuição do produto) possa ser facilmente rastreado (rastreadibilidade). Estas exigências transformam a construção de uma indústria farmacêutica, assim como os equipamentos nela utilizados, de custo extremamente elevado.

Há duas Resoluções Federais que dispõem sobre as boas práticas de fabricação para estabelecimentos produtores de alimentos, Portaria 326/1997 (BRASI, 1997) e RDC 275/2002 (BRASIL, 2002d). A Portaria 326/1997 (BRASIL, 1997b) estabelece o regulamento técnico sobre "Condições Higiênico-Sanitárias e de Boas Práticas de Fabricação para Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos". Ela define, de maneira geral, os principais requisitos de Boas Práticas de Fabricação e afirma que o cumprimento dos mesmos não exime as empresas do cumprimento de outros regulamentos específicos.

A resolução é dividida em seis tópicos de tópicos de controle:

1 - Princípios gerais higiênico-sanitários das matérias para alimentos produzidos /industrializados, onde é exigido:

- Áreas de produção, criação, extração, cultivo ou colheita adequadas;
- Controle: de água e de pragas ou doenças e da prevenção da contaminação por lixo/sujidade;
- Colheita, produção, extração, abate e manipulação efetuados de forma a evitar contaminação;
- Armazenamento e transporte adequados.

Não há especificação de como devem ser realizadas as tarefas.

2 - Condições higiênico-sanitárias dos estabelecimentos produtores de alimentos, que estabelece os requisitos gerais de boas práticas de fabricação a que deve ajustar-se todo o estabelecimento com a finalidade de obter alimentos aptos para o consumo humano em relação a:

- Localização;
- Vias de acesso interno;
- Edifícios e instalações (planta, contaminantes, fluxo de operações, aspectos arquitetônicos, acessórios e materiais referentes às áreas de manipulação, separação de ambientes, local de armazenamento de insumos e produtos acabados, abastecimento de água, efluentes e águas residuais, vestiários e banheiros, instalações para lavagem das mãos nas

áreas de produção, instalações para limpeza e desinfecção, iluminação e instalação elétrica, ventilação, armazenamento para lixo e materiais não comestíveis, devolução de produtos, além de equipamentos e utensílios.

São feitas especificações gerais, sem detalhamentos, para cada item.

3 - Requisitos de higiene do estabelecimento, referentes aos seguintes aspectos:

- Conservação de instalações, equipamentos e utensílios;
- Limpeza e desinfecção dos produtos, instalações, equipamentos e utensílios;
- Programa de Controle de higiene e desinfecção;
- Armazenamento de subprodutos;
- Manipulação, Armazenamento e Remoção de lixo;
- Proibição de animais domésticos;
- Sistema de Controle de Pagas;
- Roupas e Objetos.

4 - Higiene pessoal e requisito sanitário:

- Capacitação em Higiene;
- Situação de saúde;
- Enfermidades contagiosas.
- Higiene pessoal (lavagem das mãos, feridas, luvas, conduta pessoal etc.).

5 - Requisitos de higiene na produção:

Requisitos aplicáveis à matéria-prima: dispor de padrões de identidade e qualidade da matéria-prima; O controle de qualidade da matéria-prima ou insumo deve incluir a sua inspeção, classificação, e se necessário análise laboratorial. As matérias-primas e os ingredientes armazenados nas áreas do estabelecimento devem ser mantidos em condições tais que evitem sua deterioração, protejam contra a contaminação e reduzam os danos ao mínimo possível.

Prevenção da contaminação cruzada: com relação às pessoas, materiais, equipamentos e utensílios.

6 - Uso da água:

Na manipulação de alimentos somente deve ser utilizada água potável. A água recirculada para ser reutilizada novamente dentro de um estabelecimento deve ser tratada e mantida em condições tais que seu uso não possa representar um risco para a saúde. Ainda se observa nesta legislação:

- Responsabilidade Técnica e supervisão;
- Documentação e registro;

- Armazenamento e transporte de matérias-primas e produtos acabados;
- Controle da qualidade de alimentos.

A RDC 275/2002 (BRASIL, 2002d) dispõe sobre o Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padronizados aplicados aos Estabelecimentos Produtores de Alimentos e a Lista de Verificação das Boas Práticas de Fabricação. Esta resolução possui em seu anexo uma lista de verificação das boas práticas de fabricação na forma de roteiro de inspeção contendo os requisitos principais que devem ser observados pelos fiscais sanitários, sem que se tenha inserido nenhuma alteração significativa com a relação ao outro regulamento. Os estabelecimentos são classificados de acordo com a quantidade de itens atendidos, resultando desde situação satisfatória até interdição da indústria.

Considerando que as ações sanitárias na área de alimentos são descentralizadas, a fiscalização de estabelecimentos e produtos é atribuída aos órgãos de vigilância sanitária municipais, distrital e estaduais, pois de acordo com a Lei 8080/1990 (BRASIL, 1990b), cabe aos estados e ao Distrito Federal estabelecer normas, em caráter suplementar, e aos municípios normatizar complementarmente as ações e serviços públicos de saúde no seu âmbito de atuação. Dessa forma, há alguns estados que possuem regulamentos complementares, como o estado de São Paulo - Portaria 2535/2003 (SÃO PAULO, 2003).

As Boas Práticas de Fabricação de produtos cosméticos se encontra regulamentada pela Portaria 348/1997 (BRASIL, 1997c), do Ministério da Saúde, anterior a criação da ANVISA. Este ato normativo mostra uma similaridade muito grande aquele que regula as BPF de medicamentos, visto que ambos derivam da mesma fonte, as diretrizes da OMS de 1992 (OMS, 1992).

Observa-se neste instrumento legal, várias das questões referentes à estrutura física e documental da empresa produtora de cosméticos, se mostrando mais exigente que às de BPF de alimentos. Todavia, quando se avalia a legislação de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, a resolução RDC 210/2003 (BRASIL, 2003i), comparativamente às legislações da área de alimentos e cosméticos, verifica-se uma exigência muito maior para a área de medicamentos. Tais exigências podem ser facilmente vislumbradas quando se considera a necessidade de se validar ou qualificar instalações, equipamentos, utilidades como ar condicionado, vapor, ar comprimido, eletricidade, por exemplo, a cobrança de locais destinados a estudos de estabilidade, de produto final, intermediário e acabado, cobranças mais rigorosas em termos de treinamento, retenção de amostras e muitas outras exigências estruturais (equipamentos, documentos e instalações), que torna a fabricação de um medicamento, muito mais complexa do que aquela relacionada a um produto alimentício ou

cosmético, tornando-se óbvia, salvo por questões mercadológicas, a preferência de se registrar um produto como alimento ou cosmético, e não medicamento (se existe esta opção), quando se considera o aspecto referente às boas práticas de fabricação vigentes.

Ao se realizar uma análise comparativa dos números de inspeções realizadas para indústrias de medicamentos, alimentos e cosméticos poder-se-ia obter junto às Gerências de Inspeção de Cosméticos e de Alimentos da ANVISA o quantitativo nacional anual das inspeções sanitárias realizadas. Entretanto, ambas as gerências responderam não possuir esse quantitativo, visto que esta ação é descentralizada, sendo de responsabilidade dos estados e distrito federal, e, em geral, os relatórios de inspeção só são repassados para a ANVISA quando são encontradas irregularidades que sejam cabíveis de providências no âmbito federal. Tal informação contraria diretamente o papel estabelecido para a ANVISA na Lei 9782/1999 (BRASIL, 1999a), visto ser de sua responsabilidade gerenciar o bom funcionamento do SNVS, mesmo sendo previsto legalmente a delegação de algumas atividades aos demais participantes deste sistema. Este fato demonstra claramente a falta de integração e informação entre os atores do SNVS.

Como na área de alimentos não existe certificação de boas práticas de fabricação, dificilmente a ANVISA participa das fiscalizações fabris, exceto quando há solicitação de um estado ou distrito federal. No caso de cosméticos, só há disponível na ANVISA o quantitativo referente às inspeções realizadas para a obtenção do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, onde é necessária a presença de inspetor federal. No entanto, este número não é condizente com o número total de inspeções realizadas, pois como o CBPF não é necessário para o registro ou notificação de cosméticos, são poucas as empresas que o solicitam, sendo, na maioria dos casos, solicitado para fins de exportação dos produtos. No sítio eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2007) há disponível o número de emissões de CBPF para empresas cosméticas e farmacêuticas, referentes aos anos de 2005 e 2006. Foram emitidos 398 e 468 CBPF para empresas farmacêuticas nacionais e internacionais nos anos de 2005 e 2006, respectivamente, enquanto foram emitidos somente quatro e seis CBPF para indústrias cosméticas nos anos de 2005 e 2006, respectivamente. Sendo uma diferença extremamente significativa.

Foi realizada pesquisa nos sítios eletrônicos das Secretárias Estaduais de Saúde e/ou Vigilâncias Sanitárias Estaduais dos seguintes estados: São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Goiás, Bahia e Pernambuco, a fim de se encontrar informações sobre o número de inspeções em indústrias submetidas ao controle sanitário. Tal dado somente foi encontrado no sítio eletrônico da Vigilância Sanitária do Rio

de Janeiro. Sendo assim, foi feito questionamento, por meio de correio eletrônico, às demais Vigilâncias Sanitárias Estaduais já citadas e à própria vigilância do Rio de Janeiro, a fim de se obter dados complementares aos obtidos pelo sítio eletrônico. Até o presente momento, somente o órgão do estado do Rio Grande Sul respondeu, no entanto, a resposta não foi conclusiva para o objetivo deste trabalho.

Mais uma vez, verifica-se a dificuldade de obtenção de informações por parte dos entes integrantes do SNVS. A maioria dos sítios eletrônicos consultados apresentam poucas informações e ao realizar contato direto também não se obteve as informações desejadas. Dos nove estados contatados somente um respondeu ao questionamento. O que demonstra ineficiência do serviço público em atender às demandas da população. Foi verificada não só a ausência de informações à população como também aos próprios integrantes do SNVS, visto que as perguntas foram encaminhadas vide correio eletrônico pessoal e através de correio eletrônico da ANVISA.

A vigilância sanitária deve trabalhar junto à população, visto que todo seu trabalho tem como objetivo a proteção da mesma. Além disso, para uma atuação realmente efetiva da é imprescindível que se tenha a comunidade como aliada, pois a população é a grande fonte de informação sobre a ocorrência de problemas de caráter sanitário. Entretanto, essas informações só podem chegar às autoridades sanitárias, caso haja um meio de comunicação de fácil acesso às mesmas e se a população tiver confiança que suas denúncias, queixas ou perguntas, serão averiguadas e respondidas. Ao se fazer um questionamento às vigilâncias sanitárias estaduais e não ter nenhuma resposta, nem ao menos negativa, desacredita-se na eficiência do órgão, e provavelmente, o indivíduo não fará um novo contato com o mesmo, perdendo a vigilância sanitária um importante aliado. Além disso, de acordo com Morais (2001), numa sociedade democrática, O Estado tem o dever de informar a população e o cidadão tem o direito de perguntar ao Estado sobre sua atuação. Logo a ausência de informações fere os direitos informacionais do cidadão, o compromisso com a promoção da cidadania e o avanço da consciência sanitária da população.

Dessa forma, foram apenas analisadas as informações referentes às inspeções feitas no estado do Rio de Janeiro, com base nos dados disponibilizados em seu sítio eletrônico.

De acordo com os dados disponíveis pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE (IBGE, 2007), o estado do Rio de Janeiro possuía no ano de 2000: 1750 indústrias de alimentos, 201 de medicamentos e 170 de cosméticos e saneantes; no ano de 2001: 1667 indústrias de alimentos, 171 de medicamentos e 181 de cosméticos e saneantes; no ano de 2002: 1490 indústrias de alimentos, 162 de medicamentos e 170 de cosméticos e

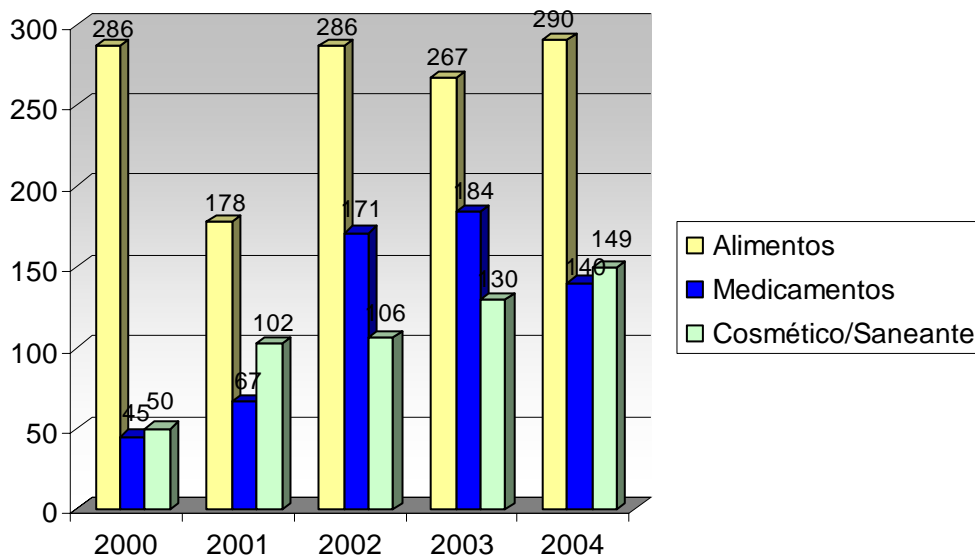
saneantes; no ano de 2003: 1342 indústrias de alimentos, 163 indústrias de medicamentos e 163 indústrias de cosméticos e saneantes e no ano de 2004: 1468 indústrias de alimentos, 149 indústrias de medicamentos e 160 indústrias de cosméticos e saneantes, conforme descrito na tabela 21.

Tabela 21- Quantitativo de indústrias localizadas no estado do Rio de Janeiro por tipo de atividade

Tipo de indústria/ Ano	2000	2001	2002	2003	2004
Alimento	1750	1667	1490	1342	1468
Medicamento	201	171	162	163	149
Cosmético/Saneante	170	181	170	163	160

De acordo com as informações disponíveis pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro, foram realizadas, no ano de 2000: 286 inspeções em indústrias de alimentos, 45 em indústrias de medicamentos e 50 em indústrias de cosméticos e saneantes (calculando-se o somatório de ambas); no ano de 2001: 178 inspeções em indústrias de alimentos, 67 em indústrias de medicamentos e 102 em indústrias de cosméticos e saneantes; no ano de 2002: 286 inspeções em indústrias de alimentos, 171 em indústrias de medicamentos e 106 em indústrias de cosméticos e saneantes; no ano de 2003: 267 inspeções em indústrias de alimentos, 184 em indústrias de medicamentos e 130 em indústrias de cosméticos e saneantes e no ano de 2004: 290 inspeções em indústrias de alimentos, 140 em indústrias de medicamentos e 149 em indústrias de cosméticos e saneantes (REF), conforme se observa no Gráfico 14.

Gráfico 14 - Quantitativo de inspeções sanitárias realizadas no estado do Rio de Janeiro por tipo de indústria



Os números, anteriormente ilustrados, são referentes à quantidade total de inspeções realizadas e não ao número de empresas vistoriadas, que certamente é menor, considerando-se as reinspeções realizadas anualmente em uma mesma indústria, o que é comum de ocorrer, principalmente nos casos onde o resultado da vistoria gera exigência de adequações, que devem ser posteriormente avaliadas.

Como se pode observar, mesmo considerando que alguns setores alimentícios são de competência do MAPA, o qual é responsável pelas fiscalizações fabris e registro dos produtos, verifica-se um número muito aquém de vistorias comparado com o quantitativo de unidades fabris. Nota-se, ainda, que a incidência das inspeções são muito inferiores às realizadas para medicamentos e cosméticos.

Comparando-se as inspeções realizadas nos seguimentos de medicamentos e cosméticos, ambos se mostram muito próximas. Porém, deve se considerar que várias indústrias no Estado do Rio de Janeiro produzem ambos os tipos de produtos, o que pode levar a se pensar que algumas vezes, as inspeções destinadas a empresas cosméticas foram combinadas com inspeções na área de fabricação de medicamentos de uma mesma empresa, o que reduz a incidência de inspeções exclusivas para produtoras de cosméticos, mostrando a prevalência da inspeção na primeira categoria citada, por razões sanitárias óbvias, visto o maior risco deste tipo produto.

Considerando-se esta dificuldade adicional, representada pela maior exigência em termos de BPF para o seguimento de medicamentos, se torna evidente que muitos dos produtores que não lograram sucesso com o registro nesta categoria, migraram para a área de

produtos alimentícios ou cosmético, o que facilita sobremaneira o processo sanitário em termos técnicos e administrativos.

7.7 - Monitoramento pós-registro (propaganda)

Desde os primeiros regulamentos sanitários criados no país, tais como o Decreto 16300/1923, Decreto 20377/1931 e Decreto-Lei 4113/1942 (BRASIL, 1923, 1931, 1942) são preconizadas medidas visando o controle da propaganda de medicamentos. No entanto, mesmo presente nos regulamentos, esta importante ação sanitária nunca tinha sido implementada de forma abrangente, sendo somente verificados casos pontuais.

Com a criação da ANVISA, estabeleceu-se como uma de suas atribuições a monitoração e a fiscalização da propaganda, publicidade, promoção e informação de produtos sujeitos à Vigilância Sanitária. No ano seguinte foi criada a RDC 102/2000 (BRASIL, 2000d), que regulamenta as propagandas, mensagens publicitárias e promocionais e outras práticas cujo objeto é a divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos de produção nacional ou importados, quaisquer que sejam as formas e meios de sua veiculação, incluindo as transmitidas no decorrer da programação normal das emissoras de rádio e televisão. Paralelamente a este regulamento, a ANVISA criou o Projeto de Monitoração de Propaganda de Medicamentos, em cooperação com 14 instituições de ensino superior do país, agregando profissionais e estudantes de diferentes áreas de conhecimento, com o objetivo de ampliar a atuação sanitária efetiva, através da fiscalização das informações veiculadas em todos os tipos de mídia. Os resultados obtidos pelas universidades são repassados para a ANVISA que os analisa, verificando as infrações e autuando as empresas.

Em 2004, a fim de incrementar a fiscalização, foi criada na ANVISA a Gerência de Monitoramento e Fiscalização de Propaganda, Publicidade, Promoção e Informação de Produtos Submetidos à Vigilância Sanitária. Nesse ínterim, a abrangência das atividades do projeto de monitoração foi ampliada e o mesmo passou-se a chamar Projeto de Monitoração da Propaganda de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária, incluindo além dos medicamentos, alimentos e produtos para a saúde. O número de instituições de ensino colaboradoras também aumentou para 19. Os alimentos foram incluídos no projeto devido à verificação de que grande parte das mídias selecionadas dos produtos, inicialmente classificados como medicamentos por declararem atividades terapêuticas, tratavam-se, na verdade de alimentos, muitas vezes registrados regularmente, porém alegando ações não previstas para sua categoria e não aprovadas no momento do registro.

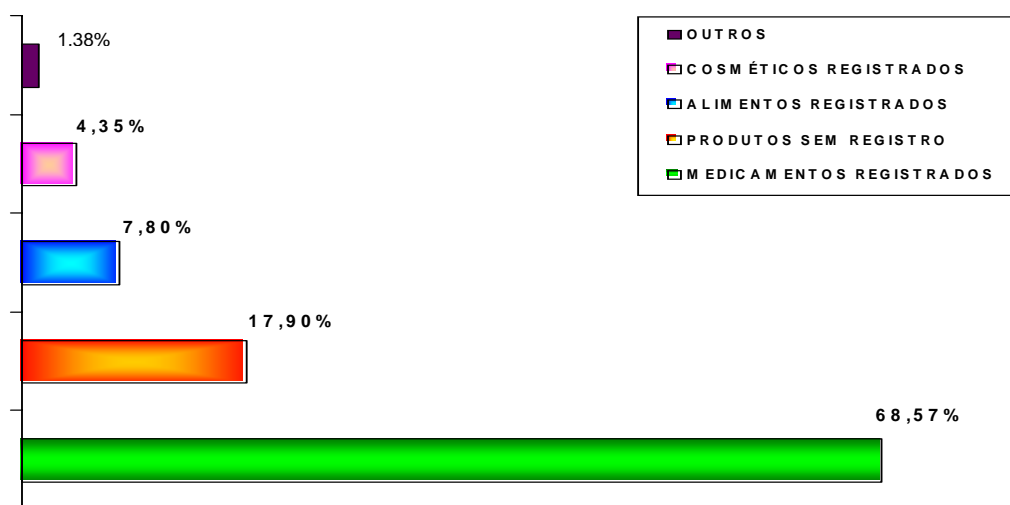
Cabe ainda ressaltar, que até o momento, os cosméticos não foram incluídos no Projeto de Monitoração da Propaganda de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária, o que facilita a ação irregular das empresas em alegar propriedades terapêuticas a estes produtos, uma vez que atuação da Vigilância Sanitária sob as infrações se dá em grau muito menor, ocorrendo somente em casos pontuais, principalmente por denúncias, visto que estes não fazem parte do escopo do projeto.

WZOREK (2005) avaliou as propagandas de medicamentos, além de outros produtos que atribuísssem propriedades terapêuticas, veiculadas nas diversas mídias, como emissoras de rádio e de TV, jornais impressos e revistas e as propagandas distribuídas em hospitais, clínicas médicas, eventos, farmácias e expostas em *outdoors*, *busdoors* de Curitiba-PR e região metropolitana, no período de outubro/2002 a outubro/2003, os quais fizeram parte dos resultados do Projeto de Monitoramento de Propaganda de Medicamentos.

Do total de 602 produtos (em 1012 propagandas analisadas), apenas 72,80% (438) estavam regularmente registrados como medicamentos. Para muitos produtos aos quais eram atribuídas propriedades terapêuticas detectou-se que 16,93% (102) eram produtos sem registro; 5,97% (36) eram produtos registrados como alimentos; 2,98% (18) produtos registrados como cosméticos e 1,38% (8) outros (alimentos registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, propagandas institucionais, encartes de preços de medicamentos, produtos para saúde e), demonstrado no gráfico 15.

Gráfico 15 - Classificação dos produtos em relação ao registro junto ao órgão regulamentador

NOTA:



1. O item "outros" refere-se a 3 propagandas institucionais, que são propagandas de empresas de forma geral, sem apresentar nenhum produto em específico, 6 propagandas de encartes de preço de farmácias, 1 produto para saúde e 4 alimentos que deveriam ou estão registrados no Ministério da Agricultura.
2. São considerados sem registros todos os produtos que após pesquisa a fontes de dados oficiais, até a data de 31 de dezembro de 2003, não tinham sido registrados na ANVISA.

Fonte: WZOREK, 2005.

Os diferentes grupos de produtos, classificados de acordo com o número de registro, foram também analisados quanto aos subgrupos e categorias conforme apresentados na tabela a seguir (TABELA 21). Destaca-se que o número de propagandas captadas foi maior que o número de produtos analisados, tendo em vista que foram avaliadas diferentes propagandas para um mesmo produto.

Um dado de destaque foi o grande número de produtos sem registro na ANVISA (102), que estavam sendo comercializados normalmente.

Das alegações de propriedades terapêuticas feitas a produtos registrados como alimentos destacam-se: possibilidade de mudanças milagrosas, cura de problemas circulatórios, artrite, artrose, osteoporose, reumatismo, varizes, hipercolesterolemia, hipertensão, cansaço, fadiga, indisposição etc. Entre as atribuições de propriedades terapêuticas mencionadas para produtos registrados como cosméticos, destacam-se como as mais frequentes: controle do metabolismo, em propagandas para cremes e a propriedade de curar infecções alguns produtos odontológicos.

Tabela 21 - Quantitativo de diferentes propagandas captadas e diferentes produtos anunciados: grupo, sub-grupo e categoria, em relação ao total de propagandas da amostra

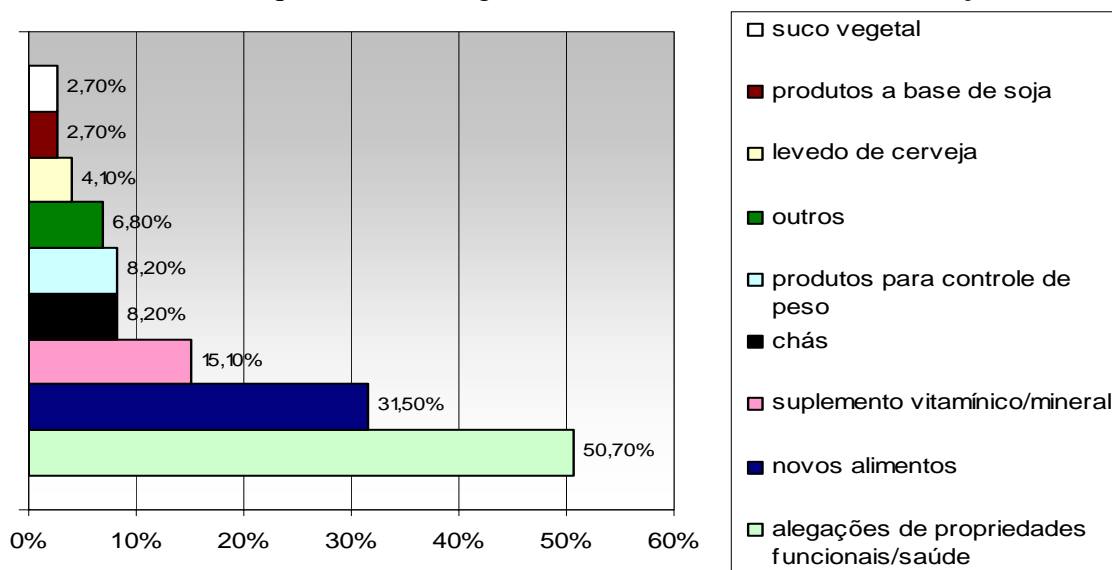
grupo	propaganda captada n= __ (__ %)	produto anunciado n= __ (__ %)	sub-grupo	propaganda captada n= __ (__ %)	produto anunciado n= __ (__ %)	categoria	propaganda captada n= __ (__ %)	produto anunciado n= __ (__ %)
medicamento registrado	694 (68,57%)	438 (72,80%)	venda isenta de prescrição	296 (42,65%)	159 (36,30%)	alopático	231 (78,04%)	119 (74,84%)
			venda sob prescrição alopático	340 (48,99%)	238 (54,34%)	fitoterápico	63 (21,28%)	39 (24,53%)
			sob controle especial alopático	58 (8,36%)	41 (9,36%)	homeopático	2 (0,68%)	1 (0,63%)
			medicamento	133 (73,48%)	79 (77,45%)	alopático	19 (14,26%)	17 (21,52%)
produto sem registro	181 (17,90%)	102 (16,93%)	alimento	45 (24,86%)	21 (20,59%)	fitoterápico	110 (82,71%)	58 (73,42%)
			cosmético	3 (1,66%)	2 (1,96%)	homeopático	4 (3,03%)	4 (5,06%)
alimento registrado	79 (7,80%)	36 (5,97%)	novo propriedade funcional / saúde fim especial suplemento	41 (51,90%) 17 (21,52%) 14 (17,72%) 7 (8,86%)	19 (52,78%) 7 (19,44%) 4 (11,11%) 6 (16,67%)			
cosmético registrado	44 (4,35%)	18 (2,98%)						
outro	14 (1,38%)	8 (1,32%)	institucional folheto de preços produto para saúde ministério da agricultura	3 (21,43%) 6 (42,86%) 1 (7,14%) 4 (28,57%)	3 (37,50%) 1 (12,50%) 1 (12,50%) 3 (37,50%)			

Fonte: WZOREK, 2005.

Em trabalho realizado por Ferreira, Botelho e Fagundes (2006) foi demonstrado o perfil dos autos de infração sanitária (AIS) emitidos pela ANVISA no 1º semestre de 2005, relacionados à propaganda de alimentos.

No referido estudo foram levantados 73 AIS. Em 67,1 % (n= 49), o autuado foi o fabricante e o folheto foi a mídia mais freqüente (30,1%, n= 22). O total de alimentos anunciados foi 184 (com média de 2,52 alimentos por AIS). O gráfico 16 quantifica a freqüência da ocorrência das infrações por classe de produtos. Verificou-se como a mais freqüente a classe de alimentos com alegações de propriedades funcionais ou de saúde, presente em 50,7% dos autos (n= 37), seguido pelos novos alimentos, que constam em 31,5 % dos autos (n= 23), suplementos vitamínicos e/ou minerais, que fazem parte de 15,10% dos autos (n= 11), chás e produtos para controle de peso, ambos presentes em 8,2% dos autos (n= 6), demais produtos constam em 6,8 % dos autos (n= 5), levedo de cerveja está em 4,1% dos autos (n= 3) e os alimentos a base de soja e suco vegetal, são encontrados em 2,7% dos autos (n= 2).

Gráfico 16 - Freqüência das categorias de alimentos nos autos de infração sanitária:

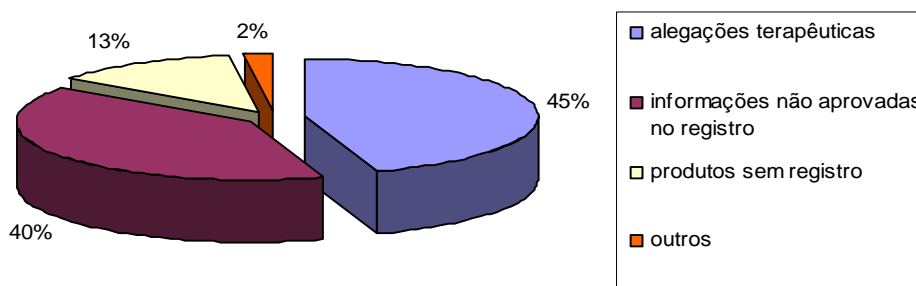


Fonte: FERREIRA, 2006

Foram encontradas 126 irregularidades, o representa média de 1,72 irregularidade por AIS. A de maior freqüência, foi referente a atribuição de alegações terapêuticas ao alimento, 45% (n= 57), correspondente a 78,1% dos AIS analisados. 40% das irregularidades (n=51) são referentes a informações não aprovadas no registro, 13% (n=16) são relativas a produtos sem registro e há ainda 2% (n=2), que se refere a outras infrações (GRÁFICO 17).

Verifica-se, portanto que 95% das irregularidades encontradas apresentam informações não aprovadas pelo órgão de vigilância sanitária.

Gráfico 17 - Descrição das irregularidades presentes nos AIS analisados



Fonte: FERREIRA, 2006

Dados da Gerência de Alimentos da ANVISA, disponíveis no sítio eletrônico deste órgão (ANVISA, 2007) confirmam a alta incidência de alimentos com irregularidades relacionadas a alegações de propriedades terapêuticas em suas embalagens ou publicidades. Foi realizado levantamento das denúncias sobre alimentos encaminhadas aos órgãos de vigilância sanitária estaduais e distrital nos anos de 2003 e 2004 e obteve-se os resultados descritos em seguida. Em 2003 houve 101 denúncias, onde 12% eram sobre rotulagem irregular e deste montante 25% apresentava alegações de propriedades terapêuticas, 10% eram sobre propaganda irregular e destas 100% apresentava alegações de propriedades terapêuticas e ausência de registro. Em 2004 tiveram 81 denúncias, as quais 20% eram sobre rotulagem irregular e destas 15% apresentava alegações terapêuticas e 02% do total era de propaganda irregular, onde 100% alegavam propriedades terapêuticas.

De acordo com os resultados obtidos por ambos os trabalhos e com os dados da Gerência de Alimentos sobre denúncias, evidencia-se a intenção clara de vários produtores de alimentos e cosméticos em atribuir atividade terapêutica a seus produtos, confirmando-se a intenção de fuga do registro como medicamento sem que tenham sido apresentados todos os requisitos necessários para tal, tampouco, sido fabricados em planta produtiva com condições mínimas em termos de boas práticas de fabricação de medicamentos para garantir a qualidade final destes.

8 - Conclusão

A reestruturação do sistema de informação configura-se como um ponto primordial para garantir a eficiência do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Este fato se evidenciou pelos obstáculos deparados durante a realização deste trabalho para a obtenção de informações sobre produtos e serviços. Um sistema de informação confiável, rico em conteúdo e de fácil acesso a todos viabilizaria uma melhor comunicação entre os diferentes entes do sistema, aumentando a resolubilidade das ações de vigilância sanitária, entre estas, o processo de registro sanitário.

O sistema de informação em vigilância sanitária deve atender tanto às demandas de seus integrantes, como de toda população, incluindo os consumidores, empresas e profissionais de saúde. As informações referentes à vigilância sanitária são de interesse público e devem ser expostas de forma a permitir o fácil acesso da população. Faz-se necessário a reformulação dos sítios eletrônicos das vigilâncias sanitárias municipais, estaduais, distrital e federal, de forma que os mesmos contenham informações relevantes e esclarecedoras a todos os interessados, permitindo rápido acesso a dados confiáveis. Não obstante, deve-se valorizar os meios de comunicação como o correio eletrônico de forma a elucidar as possíveis dúvidas não respondidas através dos sítios eletrônicos.

Durante a análise dos diferentes processos de registros sanitário dos medicamentos de origem natural estudados, foi possível se vislumbrar uma grande variedade de erros administrativos e o descumprimento de diferentes dispositivos legais. Verificou-se ainda uma variabilidade de decisões técnicas, ocasionando na aprovação ou desaprovação de um mesmo produto, na mesma classe, com as mesmas características. Um sistema de informação mais eficiente, que além de uma padronização dos procedimentos administrativos a serem utilizados durante a análise do registro destes produtos pode tornar o processo global mais eficiente, ágil com menos volume de documentos físicos a serem analisados e, conseqüentemente, menos susceptível a erros.

Propõe-se, portanto, a integração das bases de dados já existentes ou a criação de novo sistema de informação integrado, que possua acesso irrestrito a todos os servidores do SNVS e que rejeite automaticamente, procedimentos incompatíveis com os regulamentos vigentes, de forma que o sistema de informação atue como base das ações de vigilância sanitária, sendo utilizado como ferramenta essencial de proteção à saúde.

De acordo com os resultados obtidos neste trabalho, verificou-se que há uma grande quantidade de produtos de origem natural, classificados como cosmético e alimento, contendo

produtos análogos como medicamento. Considerando-se que, para fins metodológicos, foi feita uma restrição dos produtos a serem analisados, pode-se afirmar que há uma variedade ainda maior de produtos que se encontram na interface entre medicamentos e outras categorias.

Após avaliação das legislações de registro e boas práticas de fabricação, pode-se afirmar que são estipulados critérios mais rígidos para a produção e comercialização destes produtos como medicamento do que nas demais categorias, obviamente, considerando-se o risco sanitário que esta categoria representa para a saúde da população. Considerando-se as diferenças quantitativas das análises dos processos de registro nas diferentes categorias e o alto índice de infrações sanitárias devido à alegação terapêutica nas classes de alimentos e cosméticos, observa-se esta fragilidade aqui apontada, denota para a possibilidade de fugas do processo de registro de produtos de origem natural como medicamento, registrando-se os mesmos como cosméticos ou alimentos, o que somado a um acompanhamento pós-registro pouco eficiente, principalmente com relação aos cosméticos, pode estimular o descumprimento da legislação sanitária vigente.

Percebe-se, portanto, que tal fato se configura em um problema sanitário de magnitude considerável, tendo em vista que a maioria dos produtos são utilizados pela população com finalidade medicinal e apresentam risco de uso potencial para a mesma. Diversas alternativas podem ser sugeridas para minorar o problema, tais como:

- Proibir o registro de produtos de origem natural sob formas farmacêuticas como alimento. Isso diminuiria a quantidade de solicitações de registros nesta classe.
- Proibir o registro de alimentos ou cosméticos, contendo ingredientes em quantidade semelhante a outros já registrados como ativos de medicamento, estabelecendo-se uma lista restritiva mais efetiva para os mesmos. O problema maior se verificaria com relação aos cosméticos notificados, visto que a notificação se dá de forma automática.
- Outra solução possível seria o bloqueio da permissão de notificação de ingredientes de origem vegetal, devendo os mesmos ser reclassificados como cosméticos de grau II, o que seria coerente visto que os mesmos possuem risco intrínseco e passam por um processo de avaliação mais criterioso.

Estas medidas poderiam promover uma maior interação entre as áreas envolvidas, possibilitando o surgimento de novas soluções mais apropriadas e ágeis para um correto enquadramento dos produtos de origem natural, delimitando melhor as categorias.

A população seria a principal beneficiária, pois as medidas de controle sanitário seriam mais restritivas aos produtos de origem natural, fazendo com que os mesmos, além de

apresentarem maior qualidade intrínseca, disponibilizem informações de uso racional que atualmente estão adstritas aos medicamentos, como reações adversas, interações de uso com outros medicamentos e até mesmo com alimentos, contra-indicações, restrições de uso e posologia. Ao mesmo tempo, estas ações serviriam de base para estruturar o funcionamento de outros setores da própria ANVISA, em termos do processo sanitário de registro de outras classes de medicamentos ou produtos.

9 - Referências bibliográfias

ALONSO, J.R. **Tratado de fitomedicina - bases clínicas e farmacológicas**. Buenos Aires, Argentina: ISIS Ediciones SRL. 1998. 1039p.

ALVES, N. D. C., **Avaliação da adequação técnica das indústrias de medicamentos fitoterápicos e oficinais do Estado do Rio de Janeiro a partir dos instrumentos regulamentatórios específicos**. Rio de Janeiro: INCQS, 2004. 65 p. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária). Prog. Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Orientação para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2003. 47 p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Estabilidade para Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica sobre o Registro de Produtos Contendo Própolis**, 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/catef/propolis.htm>. Acesso em: 02 fev. 2007.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>. Último acesso: 30 mar. 2007.

BALUNAS, M. J., KINGHORN, D. Drug discovery from medicinal plants. **Life Sciences**. 78. p. 431-41. 2005.

BARROS, J.A.C. **Propaganda de Medicamentos - Atentado à Saúde?** São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1995.

BODSTEIN, R. C. A. **História e Saúde Pública: a política do controle do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: PEC/ENSP, 1987. p. 29-105.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto no. 5156 de 08 de março de 1904.** Dá novo regulamento aos serviços sanitários a cargo da união. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto no. 16300 de 31 de dezembro de 1923.** Aprova o regulamento do departamento nacional de saúde pública. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto no. 19604 de 19 de janeiro de 1931 (1931 a).** Pune as falsificações e fraudes de gêneros alimentícios. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto no 19606 de 19 de janeiro de 1931.** Dispõe sobre a profissão farmacêutica e seu exercício no Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 20 jan. 1931 b.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto no 20377 de 08 de setembro de 1931.** Aprova a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 20 jan. 1931 c.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto-lei no. 2848, de 07 de dezembro de 1940.** Código Penal. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, 31 dez. 1940.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto-Lei no. 4113 de 14 de fevereiro de 1942.** Regula a propaganda de médicos, cirurgiões dentistas, parteiras, massagistas, enfermeiros, de casas de saúde e de estabelecimentos congêneres, e a de preparados farmacêuticos. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Departamento Nacional de Saúde. **Portaria no. 52 de 17 de março de 1943.** Determina que os produtos officinais que não constarem do Código Farmacêutico Brasileiro possam ser fabricados de acordo com os dispositivos das farmacopéias estrangeiras e formulários, aceitos pela comissão de Revisão da Farmacopéia. Diário Oficial da União, 20 de mar. 1943.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto no. 20397 de 14 de janeiro de 1946.** Aprova o regulamento da indústria farmacêutica no Brasil. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Lei 1920 de 25 de julho de 1953.** Cria o Ministério da Saúde e da outras providências. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Lei 2312 de 03 de setembro de 1954.** Normas gerais sobre defesa e proteção da Saúde. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto-Lei no. 49974 de 21 de janeiro de 1961.** Regulamenta, sob a denominação de código nacional de saúde, a lei 2.312, de 3 de setembro de 1954, de normas gerais sobre defesa e proteção da saúde. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 55871, de 26 de março de 1965.** Modifica o Decreto nº 50.040, de 24 de janeiro de 1961, referente a normas reguladoras do emprêgo de aditivos para alimentos, alterado pelo Decreto nº 691, de 13 de março de 1962. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF 09 abr. 1965.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto-Lei no. 200 de 25 de fevereiro de 1967 (1967 a).** Dispõe sobre a organização da administração federal, estabelece diretrizes para a reforma administrativa e da outras providências. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/executapesquisabasica.action>. Acessado em 12 dez. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto-lei no. 209 de 27 de fevereiro de 1967.** Institui o Código Brasileiro de Alimentos, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF 27 fev. 1967b

BRASIL, Congresso Nacional. **Portaria no. 22 de 30 de outubro de 1967.** Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas. D.O.U. Diário Oficial da União; Poder Legislativo, Brasília, DF, 16 nov. 1967c.

BRASIL, Ministério da Marinha e Guerra, do Exército e da Aeronáutica Militar. **Decreto-Lei no. 986 de 21 de outubro de 1969.** Institui normas básicas sobre alimentos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis>. Acesso 15 mar. 2005.

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 5991, de 17 de dezembro de 1973.** Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. D.O.U. Diário Oficial da União; Poder Legislativo, Brasília, DF, 19 dez. 1973.

BRASIL, Congresso Nacional. **Decreto no. 74170, de 10 de junho de 1974.** Regulamenta a Lei no. 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, de 11 de jun. de 1974

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 6360 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. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 1976a.

BRASIL, Congresso Nacional. **Decreto no. 79056, de 30 de dezembro de 1976.** Dispõe sobre a organização do Ministério da Saúde e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF de 31 de dez. de 1976b

BRASIL, Congresso Nacional. **Decreto no. 79094, de 05 de janeiro de 1977.** Regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 07 jan. 1977a

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 6437, de 20 de agosto de 1977.** Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF de 24 ago. 1977b

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Normativa no. 10, de 06 de dezembro de 1978.** São estabelecidas as normas técnicas básicas relacionadas com a prescrição, produção e emprego dos medicamentos, bem como anexadas as relações correspondentes, que têm o caráter dinâmico, sujeitas à atualização periódica. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 15 fev. 1979.

BRASIL. Presidência da República. **Lei no. 7347, de 24 de julho de 1985.** Disciplina a ação civil pública de responsabilidade por danos causados ao meio-ambiente, ao consumidor, a bens e direitos de valor artístico, estético, histórico, turístico e paisagístico (VETADO) e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 25 jul. 1985.

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 8078, de 11 de setembro de 1990.** Dispõe sobre a Proteção do Consumidor e dá outras Providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 12 set. 1990a

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 8080, de 19 de setembro de 1990.** Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 20 set. 1990b

BRASIL. Presidência da República. **Lei no. 8142, de 28 de dezembro de 1990 (1990 c).** Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 31 dez. 1990c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 1428, de 26 de novembro de 1993.** Aprova, na forma dos textos anexos, o "Regulamento Técnico para Inspeção Sanitária de Alimentos", as "Diretrizes para o Estabelecimento de Boas Práticas de Produção e de Prestação de Serviços na Área de Alimentos" e o "Regulamento Técnico para o Estabelecimento de Padrão de Identidade e Qualidade (PIQ's) para Serviços e Produtos na Área de Alimentos". Determina que os estabelecimentos relacionados à área de alimentos adotem, sob responsabilidade técnica, as suas próprias Boas Práticas de Produção e/ou Prestação de Serviços, seus Programas de Qualidade, e atendam aos PIQ's para Produtos e Serviços na Área de Alimentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, 02 dez. 1993.

BRASIL. Presidência da República. **Portaria no. 1565, de 26 de agosto de 1994.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e sua abrangência, esclarece a competência das três esferas de governo e estabelece as bases para a descentralização da execução de serviços e ações de vigilância em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF 29 ago. 1994a

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa no. 1, de 30 de setembro de 1994** Estabelece os documentos necessários para Processos de Petições junto à Secretaria de Vigilância Sanitária. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 04 out. 1994b

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 06 de 31 de janeiro de 1995.** Institui e normatiza o regulamento e produtos fitoterápicos junto à Secretaria de Vigilância Sanitária. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 01 fev. 1995a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 59, de 13 de julho de 1995.** Aprova a seguinte Norma Técnica para Complemento Nutricional. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 14 jul. 1995b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 59, de 26 de abril de 1996.** Será permitida a terceirização de etapas da produção de medicamentos produzidos no território nacional, obedecidos os preceitos desta portaria. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 29 abr. 1996a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 71, de 29 de maio de 1996.** Aprovar a relação de documentos necessários à formação de processos para autorização, alteração e cancelamento de funcionamento de empresa, registro de produto, suas alterações, revalidação, cancelamento e outros procedimentos afins, conforme anexos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 30 mai. 1996b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 106, de 24 de julho de 1996.** Reconhece contrato de terceirização das atividades de controle da qualidade dos medicamentos e seus insumos com laboratórios e entidades públicas ou privadas, atendidas as condições pré-fixadas pela Secretaria de Vigilância Sanitária. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 25 jul. 1996c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 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. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 1997a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 326, de 30 de julho de 1997.** Aprova o Regulamento Técnico sobre "Condições Higiênico-Sanitárias e de Boas Práticas de Fabricação para Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos". D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 01 ago. 1997b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 348, de 18 de agosto de 1997.** Determinar a todos estabelecimentos produtores de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, o cumprimento das Diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico - Manual de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 19 ago. 1997c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 27, de 13 de janeiro de 1998.** Aprova o Regulamento Técnico referente à Informação Nutricional Complementar (declarações relacionadas ao conteúdo de nutrientes), constantes do anexo desta Portaria. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 16 jan. 1998a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 29, de 13 de janeiro de 1998 (Versão Republicada - 30.03.1998).** Aprova o Regulamento Técnico referente a Alimentos para Fins Especiais. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 30 mar. 1998b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 32, de 13 de janeiro de 1998.** Aprova o Regulamento Técnico para Suplementos Vitamínicos e ou de Minerais, constante do anexo desta Portaria. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 15 jan. 1998c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 33, de 13 de janeiro de 1998.** Adota valores como níveis de IDR para as vitaminas, minerais e proteínas. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 16 jan. 1998d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 295, de 16 de abril de 1998.** Estabelece Critérios para Inclusão, Exclusão e Alteração de Concentração de Substâncias utilizadas em Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 20 abr. 1998e.

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 9677, de 02 de julho de 1998.** Altera dispositivo do Capítulo III do Título VIII do Código Penal, incluindo na classificação dos delitos considerados hediondos crimes contra a saúde pública, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 03 jul. 1998f.

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 9695, de 20 de agosto de 1998.** Acrescenta incisos ao art. 1º da Lei no. 8.072, de 25 de julho de 1990, que dispõe sobre os crimes hediondos, e altera os arts. 2º, 5º e 10 da Lei no. 6.437, de 20 de agosto de 1997, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 21 ago. 1998g.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 741, de 16 de setembro de 1998.** Autoriza comercialização dos Alimentos constantes da relação anexa mediante prévia protocolização nas Vigilâncias Sanitárias Estaduais da documentação exigida. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 17 set. 1998h.

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 9782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jan. 1999a.

BRASIL, Congresso Nacional. **Lei no. 9784, de 29 de janeiro de 1999.** Regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 01 fev. 1999b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 120, de 18 de fevereiro de 1999.** Aprova o Regulamento Técnico referente ao Manual de Procedimentos e Análise Técnica para Registro de Alimentos, Aditivos, Coadjuvantes de Tecnologia e Embalagens, constante do Anexo desta Portaria. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 23 fev. 1999c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 185, de 08 de março de 1999.** A importação de produtos farmacêuticos sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária somente poderá ser efetuada por empresa legalmente autorizada como importadora pela Secretaria de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 15 mar. 1999d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 15, de 30 de abril de 1999.** Fica instituída, junto à Câmara Técnica de Alimentos, prevista no Artigo 89, item 1 do mesmo Regimento, Comissão de Assessoramento Tecnocientífico em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos. D. O. U. – Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 mai. 1999e.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 16, de 30 de abril de 1999.** Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes, constante do anexo desta Portaria. D. O. U. – Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 mai. 1999f.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 17, de 30 de abril de 1999.** Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as Diretrizes Básicas para a Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. D. O. U. – Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 mai. 1999g.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 18 de 30 de abr. de 1999.** Aprova o Regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. D. O. U. – Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 mai. 1999h.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 19 de 30 de abr. de 1999.** Aprova o Regulamento técnico de procedimentos de registro de alimentos com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em rotulagem. D. O. U. – Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 mai. 1999i.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 335, de 22 de julho de 1999.** Estabelece normas e procedimentos para Notificação de Produtos Grau de Risco 1. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 23 jul. 1999j.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 481, de 23 de setembro de 1999.** Estabelece os parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes conforme o anexo desta resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 27 set. 1999k.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 23, de 06 de dezembro de 1999.** Dispõe sobre a isenção de registro de produtos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 07 dez. 1999l.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 17 de 24 de fevereiro de 2000.** Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 25 fev. 2000a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 23 de 15 de março de 2000.** Aprova o Regulamento técnico sobre o manual de procedimentos básicos para o registro e dispensa de obrigatoriedade de registro de produtos pertinentes à área de alimentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 16 mar. 2000b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 79, de 28 de agosto de 2000.** Estabelece a definição e classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes e outros com abrangência neste contexto. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 31 ago. 2000c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 102 de 30 de novembro de 2000.** Aprova o regulamento sobre propagandas, mensagens publicitárias e promocionais. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 01 dez. 2000d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001.** Estabelece a Lista de Substâncias de Ação Conservantes para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 12 set. 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 80, de 18 de março de 2002.** Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e Revalidação dos produtos Biológicos, conforme documento anexo a esta Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 19 mar. 2002a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE no. 560, de 02 de abril de 2002.** Determina publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. .O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 03 abr. 2002b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 259, de 20 de setembro de 2002.** Aprova o Regulamento Técnico sobre Rotulagem de Alimentos Embalados. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 23 set. 2002c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 275, de 21 de outubro de 2002.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padronizados aplicados aos Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos e a Lista de Verificação das Boas Práticas de Fabricação em Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 23 out. 2002d

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002.** Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 18 nov. 2002e

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 68, de 28 de março de 2003.** Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 305, de 14 de novembro de 2002. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, 31 mar. 2003a

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 132, de 29 de maio de 2003.** Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003b

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 136, de 29 de maio de 2003.** Dispõe sobre o registro de medicamento novo. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003c

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC no. 138, de 29 de maio de 2003 .** Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC no. 140, de 29 de maio de 2003.** Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes

e para profissionais de saúde. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003e.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE no. 893, de 29 de maio de 2003 (Versão Republicada - 07.11.2003)**. Determina a publicação do "Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos". D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 07 nov. 2003f.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE nº 902, de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do "Guia para a Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos", em anexo. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003g.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 173, de 08 de julho de 2003**. Altera o item 5 do Anexo da Resolução - RDC n.º 328, de 22 de julho de 1999, que trata do Regulamento Técnico que Institui as Boas Práticas de Dispensação em Farmácias e Drogarias. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 09 jul. 2003h.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Diretoria Colegiada 210, de 04 de agosto de 2003**. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 14 ago. 2003i.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE no. 1548, de 23 de setembro de 2003**. Determina a publicação das "Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas" anexo. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 2003j.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 323, de 10 de novembro de 2003**. Aprova regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos, conforme Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 12 nov. 2003k.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 333, de 19 de novembro de 2003**. Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF 21 nov. 2003l.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 48 de 16 de março de 2004**. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. D. O. U. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução específica no. 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. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução específica no. 89 de 16 de março de 2004.** Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. D.O.U. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução específica no. 90 de 16 de março de 2004.** Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. D.O.U. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução específica no. 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. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 250, de 20 de outubro de 2004.** A revalidação do registro deverá ser requerida no 1.º (primeiro) semestre do último ano do quinquênio de validade, considerando-se automaticamente revalidado nos termos da Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, independentemente de decisão, se não houver sido proferida até a data do término daquele. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 21 out. de 2004f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE no. 398, de 12 de novembro de 2004.** D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 16 nov. 2004g.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE no. 72, de 20 de dezembro de 2004.** Concede Autorização de Funcionamento de Empresa prestadora de serviço de importação por conta e ordem de terceiro detentor de registro junto a ANVISA. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 22 dez. 2004h.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Monitoramento e Fiscalização da Propaganda, Publicidade, Promoção e Informação de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. **Manual: Monitoramento de Propaganda Publicidade, de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária.** Brasília: MS, 2005a 136 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 211 de 14 de julho de 2005.** Ficam estabelecidas a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme Anexos I e II desta Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 jul. 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 215, de 25 de julho de 2005.** Aprova o Regulamento Técnico Listas de Substâncias que os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes não Devem Conter Exceto nas Condições e com as Restrições Estabelecidas, que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 26 jul. 2005c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE no. 1, de 29 de julho de 2005.** Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 01 ago. 2005d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE no. 2328, de 20 de setembro de 2005.** O Anexo da Resolução RE no. 893, de 2003, passa a vigorar com os seguintes acréscimos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF 21 set. 2005e.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 267 de 22 de setembro de 2005.** Aprova o "REGULAMENTO TÉCNICO DE ESPÉCIES VEGETAIS PARA O PREPARO DE CHÁS". D.O.U. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 set. 2005f.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 269, de 22 de setembro de 2005.** Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 23 set. 2005g.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 278 de 22 de setembro de 2005.** Aprova as categorias de Alimentos e Embalagens Dispensados e com Obrigatoriedade de Registro. D.O.U. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 set. 2005h.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 315, de 26 de outubro de 2005.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 31 out. 2005i.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 343 de 13 de dezembro de 2005.** Institui novo procedimento totalmente eletrônico para a Notificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes de Grau 1. D.O.U. - Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 dez. 2005j.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 47, de 16 de março de 2006.** Aprova o Regulamento Técnico "LISTA DE FILTROS

ULTRAVIOLETAS PERMITIDOS PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES". D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 17 de março de 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria no. 971 de 03 de maio de 2006**. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. D.O.U. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 04 mai. 2006b.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto no. 5813 de 22 de junho de 2006**. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. D.O.U. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 jun. 2006c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE nº 2999, de 12 de setembro de 2006**. Determina a publicação do Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF 11 set. 2006d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 199, de 26 de outubro de 2006 (versão republicada)**. Dispõe sobre os medicamentos de notificação simplificada. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF 16 mar. 2007a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 16, de 02 de março de 2007**. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, anexo I. Acompanha esse Regulamento o Anexo II, intitulado "Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos". D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 05 mar. 2007b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 17, de 02 de março de 2007**. Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF , 05 de mar. 2007c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Resolução RDC nº 25, de 29 de março de 2007** (Versão Republicada - 02.04.2007). Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de abril de 2007d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada no. 26, de 30 de março de 2007**. Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 abr. 2007e.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa no.5, de 11 de maio de 2007**. Dispõe sobre os limites de potência para registro e

notificação de medicamentos dinamizados. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 13 abr. 2007f.

BUENO, E. **À sua Saúde: A vigilância Sanitária na História do Brasil**. Brasília: Anvisa, 2005. 208 p.

CANADÁ. Departamento de Saúde. **Regulamentação de produtos naturais para saúde**. Extrato da Gazeta Canadense, Part II. 18 jun. 2003.

CARVALHO, A. C. B. et al. As plantas medicinais nas feiras de saúde da Paraíba. **Revista do Farmacêutico**. Mai. p.1. 2003.

COSTA, E. A. Marcos Históricos e Conceituais. In: ROZENFELD, S. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000, p. 15-48.

_____. **Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde**. 2ª Ed. São Paulo: Sobravime, 2004, 496 p.

DALLARI, S. G. Uma nova disciplina: o direito sanitário. **Rev. Saúde Pública** vol. 22 no. 4. 1988, p. 327-334.

_____. Direito sanitário e saúde pública: **Coletânea de Textos**. Brasília: Ministerio da Saude, 2003. 1 v.

DATAVISA. Disponível em: <http://anvssdf14/datavisa/login.asp>. Último acesso: 02 abr. 2007.

EMEA. **Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de março de 2004** que altera, em relação aos medicamentos tradicionais a base de plantas, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial da União Européia. 2004a.

EMEA. **Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004** que complementa a Diretiva 2001/83/CE no Código Comunitário em relação aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial da União Européia. 2004b.

ERNST, E.; PITTLER, M.H. Risks associated with herbal medicinal products. **Wien Med Wochenschr**, 152 (7-8): 183-9, 1998.

FERREIRA, R. A.; BOTELHO, K. D. FAGUNDES, M. J. D. **Perfil dos autos de infração sanitária emitidos pela ANVISA no 1º semestre de 2005 relacionados à propaganda de alimentos**. Trabalho apresentado no 3ª Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária (SIMBRAVISA), Florianópolis, 2006.

FOUCAULT, M. **Microfísica do Poder**. 11ª Ed. Rio de Janeiro: Graal, 1993. p.79-98.

GARCÍA, A.A. **Vademecum de prescripción-plantas medicinales**. 3. ed. Barcelona, Espanha: Masson. 1999. 1148p.

GAVA, C. M. **Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro**. Rio de Janeiro: ENSP, 113 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

GREGORY J. H. Evolution of Pharmacy. In: GENNARO A. R. **Remington: The Science and. Practice of Pharmacy**, 20th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Chapter I.

GRUENWALD, J. et al. **PDR for herbal medicines**. Montvale: Medical Economics Company, 2000, 858p.

I-HELPS. Disponível em: <http://www1.i-helps.com/iHelps.aspx>. Último acesso: 28 mar. 2007.

LAPORTE, J.R.; BAKSAAS, I. e LUNDE, P.K.M. General background. In: *Drug utilization studies: methods and uses* (M.N.G., Dukes,). **WHO Regional Publications. European series**; nº 45, 1993, p. 5-22

LUCCHESI, G. Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos. In: BONFIM, J. R. A. e MERCUCCI, V. L., 1997. **A Construção da Política de Medicamentos**. São Paulo: Hucitec, p. 99-106.

MACHADO, R. et al. **DaNação da Norma; Medicina social e constituição da psiquiatria no Brasil**. Rio de Janeiro: Graal, 1978, p. 11-179.

MARQUES, L. C. O mercado de produtos fitoterápicos. **Fármacos e Medicamentos**, n.04, p.43-46. 1999.

Disponível em:
<http://www.micromedex.com/>. Acessado em 30 mar. 2007.

MORAES, I. H. S. Informação e tecnologia a serviço da vida- O desafio de estruturar informações para a vigilância sanitária no Brasil. In: I Conferência nacional de vigilância sanitária: caderno de textos. Brasília: ANVISA, 2001, p. 85-98.

NATURAL MEDICINES COMPRENSIVE DATABASE. Disponível em:
<http://www.naturaldatabase.com/>. Acessado em 10 fev. 2007.

OLIVEIRA, G. G. et al. **Ensaio Clínicos: princípios e práticas**. Brasília: ANVISA/MS, 2006, p. 23-43.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The Promotion and development of traditional medicine**. Report of a WHO Meeting, WHO Technical Report Series 622. Genebra: WHO. 1978.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Comité OMS d'experts de la standardisation biologique, **Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques**. Série de Rapports techniques, N° 822, Anexo 1, OMS, Genebra, 1992.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines** – Report of a WHO global survey. Genebra, 2005. 156p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Disponível em: <http://www.who.int/en>. Acessado em 05 dez. 2006.

PENASCO, W.L. A responsabilidade civil, penal e ética dos médicos. Rio de Janeiro: Forense, 1994. *Apud*. MINODA, H. R. M. **Responsabilidade Civil Médico-Hospitalar**. Nova Lima: FDMC, 2006. p 12-14. Dissertação (Mestrado em Direito Empresarial). Curso de Pós-Graduação em Direito Empresarial. Faculdade de Direito Milton Santos, Minas Gerais.

RODRIGUES, A. G. Fitoterapia no Sistema Único de Saúde. **Anais da V Jornada Catarinense e I Jornada Internacional de Plantas Mediciniais**. Joinville, 2006. p. 68-69.

ROSEN, G. **Uma história da Saúde Pública**. 3ª Ed. São Paulo: Unesp-Hucitec-Abrasco, 1994.

SÁ, E. **A iatrogênia na relação médico paciente**. Disponível em: <http://www.crorj.org.br/fiscalizacao/A%20IATROG%CANIA%20NA%20RELA%C7%C3O%20M%C9DICO.doc>. Acessado em 10 jan. 2007

SAID, D. M. P. **Registro Sanitário de Medicamentos: resultados de uma experiência de revisão**. RIO DE JANEIRO: INCQS, 2004. 179 p. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária). Prog. Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

SANT' ANA, P. J. P. e ASSAD, A. L. D. Programa de pesquisa em produtos naturais: a experiência da ceme. **Quim. Nova**, Vol. 27, No. 3, 508-512, 2004

SANTOS, E. M. e ESCODA, M. S. Q. **Vigilância Sanitária: Um Histórico e um Locus**. Natal: OPS/UFRN/NESC, 2003. Monografia. Curso de Especialização em Gerência de Serviços Básicos de Saúde.

SÃO PAULO. SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **Portaria nº 2535, de 24 de outubro de 2003.** Estabelece critérios e parâmetros para a produção de alimentos e bebidas, aplicados às empresas de alimentos. D.O.M - Diário Oficial do Município, SÃO PAULO, SP 24 out. 2003.

SIMÕES, C. M. O. e SCHENKEL, E. P. A Pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: A necessária interação da indústria com a academia. **Rev Brasil Farmacog**, v.12, n.1, p.35-40, 2002.

_____ et. al. **Farmacognosia – Da planta ao Medicamento;** Florianópolis: UFSC,1999, 821 p.

WZOREK, L. F. **Avaliação da Qualidade das Propagandas de Medicamentos veiculadas em diferentes Mídias e Locais no Estado do Paraná.** Curitiba: UFPR, 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Paraná.