

JOÃO PAULO SILVÉRIO PERFEITO

O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL:  
UMA AVALIAÇÃO DA SITUAÇÃO ATUAL E DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTO

BRASÍLIA, 2012

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JOÃO PAULO SILVÉRIO PERFEITO

O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL:  
UMA AVALIAÇÃO DA SITUAÇÃO ATUAL E DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde,  
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da  
Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Dâmaris Silveira  
Co-Orientadora: Dra. Ana Cecília Bezerra Carvalho

BRASÍLIA  
2012

JOÃO PAULO SILVÉRIO PERFEITO

O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL:  
UMA AVALIAÇÃO DA SITUAÇÃO ATUAL E DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 15 de fevereiro de 2012

BANCA EXAMINADORA

-----  
Profa. Dra. Dâmaris Silveira

Universidade de Brasília ±UnB

(Orientadora/Presidente)

-----  
Profa. Dra. Yris Maria Fonseca

Universidade de Brasília ±UnB

-----  
Prof. Dr. Ely Eduardo Saranz Camargo

Centro Universitário de Votuporanga ±UNIFEV

À minha família que é carinho, força e incentivo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar, iluminar e pela chance de chegar até aqui.

Aos meus pais, João e Maria do Carmo, que mesmo distantes, se fazem presentes em cada um dos meus dias me incentivando e apoiando.

Às minhas irmãs, Márcia e Vânia, pelo carinho, incentivo, compreensão e apoio em todos os momentos.

À minha orientadora, Dra. Dâmaris, por ter sido a responsável pelo meu envolvimento com as plantas medicinais e fitoterápicos, por acreditar na viabilidade de realização deste trabalho e pelas orientações.

À minha co-orientadora, Dra. Ana Cecília, pelas dicas, orientações e pela oportunidade de discutir, ao longo de nossa convivência quase que diária, vários pontos deste trabalho.

À direção da Anvisa e aos gestores da Gerência Geral de Medicamentos, por entenderem a importância do tema e terem permitido o acesso aos documentos da instituição, viabilizando a execução deste trabalho.

Às admiráveis colegas Evelin Balbino e Robelma Marques, pelo auxílio, críticas e sugestões fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Aos demais colegas da COFID, Livia, Marcelo, Edmundo, Liana, Carlos Renato, Simone, Valdemar e Carlos Júnior, pela convivência, aprendizado e pela oportunidade de discussão do tema.

Aos colegas da Anvisa, que ao trabalharem incansavelmente para a proteção da saúde e melhoria da qualidade de vida da população brasileira, foram responsáveis por gerar as informações avaliadas nesta dissertação.

À Carolina Pingret, pelo auxílio imprescindível na identificação dos expedientes relativos aos documentos que foram analisados neste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos.

À Edigrês, e a todos os funcionários da Secretaria do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pela cordialidade e auxílio prestados ao longo do curso.

Às colegas de trabalho e de curso, Lívia, Sâmia e Babi, pela oportunidade de trabalharmos juntos em parte das disciplinas do mestrado e por terem compartilhado comigo os momentos de aflição e angústia.

Às queridas amigas da Anvisa, Cecília, Fernanda, Flávia, Liana, Manu, Priscila e Renata, pela força e incentivo.

Aos queridos amigos, Edval, Henrique, Rodrigo e Kadu, pela compreensão e entendimento de que, em alguns momentos, minha ausência foi necessária e o mau-humor inevitável.

<sup>3</sup>4XDQGR D JHQWH DFKD  
todas as respostas, vem a vida  
H PXGD WRGDV DV SHUJX

(Luis Fernando Veríssimo)

## RESUMO

Devido à sua nobre finalidade, os medicamentos fitoterápicos, assim como outros medicamentos, são alvo de extensa regulamentação, que abrange toda a sua cadeia, desde a pesquisa, desenvolvimento, passando pelo registro sanitário, produção, prescrição, comercialização, dispensação, administração, até a vigilância pós-comercialização, ou farmacovigilância. Cada etapa desta cadeia tem importância determinante sobre a qualidade e o efeito do medicamento e, portanto, é passível de monitoramento e regulamentação específica. No Brasil, o órgão responsável pelo controle e regulamentação da produção e comercialização destes produtos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O objetivo deste trabalho é conhecer os aspectos concernentes ao registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil e as características dos produtos registrados. Todas as informações foram obtidas por meio de análise documental, a partir dos pareceres técnicos de indeferimento de registros e renovações de registro de medicamentos fitoterápicos emitidos pela Anvisa no período de março/2005 a março/2010, do sistema Datavisa, do suplemento Anvisa no Diário Oficial da União (DOU) e das contribuições oriundas da Consulta Pública (CP) nº 31/2009. Os resultados deste trabalho apontaram que há 382 medicamentos fitoterápicos com registro sanitário válido no Brasil (357 medicamentos fitoterápicos simples e 25 compostos ou em associação), obtidos de 98 espécies vegetais. Grande parte destes medicamentos possui registro de apresentações sob formas farmacêuticas sólidas e os derivados mais registrados são das espécies *Aesculus hippocastanum*, *Mikania glomerata* e *Ginkgo biloba*. No período avaliado, foram publicados 325 indeferimentos relacionados a solicitações de registro e renovação de registro, o que representa 45% das petições publicadas para medicamentos fitoterápicos no período. As principais razões de indeferimento estão relacionadas ao controle da qualidade, ausência de cumprimento das exigências técnicas feitas pela Anvisa, relatório de estabilidade e comprovação de segurança e eficácia. As espécies com o maior número de derivados indeferidos foram *Ginkgo biloba* e *Panax ginseng*. Em 2009, esteve em consulta pública a proposta de norma para atualização da legislação que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. A Anvisa recebeu contribuições de 20 participantes, a maioria pertencente a associações ou entidades representativas do setor regulado, ou a órgãos ou entidades do governo. Em 2010, essa proposta deu origem à Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 14/2010, norma atual que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Espera-se que os dados deste estudo possam servir de base para análise das ações tanto da Anvisa, frente à possibilidade de aprimoramento da atividade regulatória, de normatização e fiscalização, quanto do setor industrial farmacêutico, que poderá focar as ações de pesquisa, desenvolvimento e inovação na tentativa de corrigir e avançar frente aos principais desafios e dificuldades identificados.

Palavras-chave: medicamentos fitoterápicos, registro, renovação de registro, indeferimentos, Anvisa.



## ABSTRACT

Due to its noble purpose, herbal medicines, as well as other medicines, are subjected to extensive regulation, which covers the entire chain, from research and development, through the sanitary registration, manufacture, prescription, commercialization, dispensing, administration, until the post-marketing surveillance, or pharmacovigilance. Each step of this chain is decisive for the quality and the effect of the medicine and therefore is subject to specific regulation and monitoring. In Brazil, the official organization responsible for controlling and regulating the production and marketing of these products is the National Health Surveillance Agency (Anvisa). The objective of this study is to learn about the aspects regarding the registration of herbal medicines in Brazil and the characteristics of the registered products. All information was obtained through document analysis, from technical report concerning not granted registrations and registration renewals of herbal medicines issued by Anvisa in the period of March, 2005 to March, 2010, the Datavisa, Supplement Anvisa in the Diário Oficial ±the government official journal, and contributions from the Public Consultation nº 31/2009. The data from this study indicated that there are 382 herbal medicines with sanitary registration in Brazil (357 as simple herbal medicine and 25 as combination), obtained from 98 plant species. Most of these medicines have presentations in solid dosage forms, and the derivatives most registered are from *Aesculus hippocastanum*, *Mikania glomerata* and *Ginkgo biloba* species. In the period studied were published 325 not granted related to registration and renewal of registration, which represents 45% of the public petitions for herbal medicines in the period. Major reasons for not granted are related to quality control, lack of compliance with technical requirements made by Anvisa, report problems to the stability and proof of safety and effectiveness. *Ginkgo biloba* and *Panax ginseng* were the species with the highest number of not granted. In 2009, was posted for public consultation a proposal rule to update the legislation that provides for registration of herbal medicines. Anvisa has received 20 contributions from participants, the majority belonging to associations or organizations representing the regulated sector, or government agencies or entities. In 2010, this proposal led to the Resolution RDC nº 14/2010, the current standard that provides for registration of herbal medicines. It is hoped that data from this study could serve as a basis for analysis of the actions of both Anvisa, facing the possibility of improving the regulatory activity, the regulation and supervision, and the pharmaceutical industry, which will focus on the actions of research, development and innovation in an attempt to correct and move forward to the main challenges and difficulties identified.

Keywords: herbal medicines, registration, registration renewal, not granted, Anvisa.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil em julho de 2011 .....	64
Figura 2 - Formas farmacêuticas registradas em julho de 2011.....	65
Figura 3 - Distribuição geográfica das espécies vegetais com derivados registrados em julho de 2011 .....	66
Figura 4 - Empresas detentoras de registro de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011 por região do Brasil.....	69
Figura 5 - Registros de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011 por região do Brasil .....	70
Figura 6 - Porte das empresas detentoras de registros de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011 .....	70
Figura 7 - Registros de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011 por porte das empresas detentoras.....	71
Figura 8 - Deferimentos e indeferimentos em medicamentos fitoterápicos (2005-2010) .....	72
Figura 9 - Número de deferimentos e indeferimentos das solicitações de registro por ano .....	72
Figura 10 - Perfil das solicitações de registro indeferidas (2005-2010).....	73
Figura 11 - Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos.....	75
Figura 12 - Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos simples.....	76
Figura 13 - Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos compostos .....	76
Figura 14 - Indeferimentos de registro relacionados ao controle da qualidade das matérias-primas.....	77
Figura 15 - Indeferimentos de registro relacionados à validação de metodologia analítica de matérias-primas .....	78
Figura 16 - Indeferimentos de registro relacionados ao controle da qualidade do produto acabado .....	78
Figura 17 - Indeferimentos de registro relacionados à validação de metodologia analítica do produto acabado .....	79
Figura 18 - Indeferimentos de registro relacionados à estabilidade acelerada .....	80
Figura 19 - Indeferimentos de registro relacionados à estabilidade de longa duração .....	80
Figura 20 - Indeferimentos de registro relacionados à segurança e eficácia .....	81
Figura 21 - Indeferimentos de registro relacionados ao relatório técnico .....	81
Figura 22 - Indeferimentos de registro relacionados ao relatório documental.....	82
Figura 23 - Número de deferimentos e indeferimentos das solicitações de renovação de registro por ano .....	82
Figura 24 - Perfil das solicitações de renovação de registro indeferidas (2005 a 2010) .....	83
Figura 25 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos.....	85
Figura 26 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos simples.....	86

Figura 27 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos compostos.....	86
Figura 28 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao controle da qualidade das matérias-primas .....	87
Figura 29 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à validação de metodologia analítica de matérias-primas.....	88
Figura 30 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao controle de qualidade do produto acabado .....	88
Figura 31 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à validação de metodologia analítica do produto acabado.....	89
Figura 32 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados aos estudos de estabilidade .....	89
Figura 33 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à estabilidade acelerada.....	90
Figura 34 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à estabilidade de longa duração.....	91
Figura 35 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à segurança e eficácia .....	91
Figura 36 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao relatório técnico .....	92
Figura 37 - Participação na CP nº 31/2009 por região brasileira.....	93
Figura 38 - Participação na CP nº 31/2009 por segmento da sociedade .....	93
Figura 39 - Opinião sobre a proposta em discussão na CP nº 31/2009 .....	94
Figura 40 - Forma de conhecimento da CP nº 31/2009 pelos participantes.....	95
Figura 41 - Conteúdo técnico das contribuições recebidas na CP nº 31/2009.....	95
Figura 42 - Comparativo entre o número de medicamentos fitoterápicos com registro válido em março de 2008 (20) e julho de 2011 .....	97
Figura 43 - Comparativo entre as espécies vegetais com o maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos em março de 2008 (20) e julho de 2011 .....	100

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classes de medicamentos, definições e regulamentações principais.....	33
Tabela 2 - Espécies vegetais com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples em julho de 2011 .....	65
Tabela 3- Espécies vegetais brasileiras com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples e indicação/ação terapêutica .....	66
Tabela 4 - Classificação terapêutica principal e restrição de uso e venda dos medicamentos fitoterápicos simples registrados em julho de 2011 (continua).....	67
Tabela 5 - Registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos (2005-2010) .....	71
Tabela 6 - Espécies com derivados indeferidos (registro de medicamentos fitoterápicos simples).....	74
Tabela 7 - Número de espécies vegetais nas associações indeferidas (registro de medicamentos fitoterápicos compostos) .....	74
Tabela 8 - Espécies com derivados indeferidos (renovação de registro de medicamentos fitoterápicos simples) .....	84
Tabela 9 - Número de espécies vegetais nas associações indeferidas (renovação de registro de medicamentos fitoterápicos compostos) .....	84
Tabela 10 - Relação entre o número de registros e o de indeferimentos de medicamentos fitoterápicos simples para derivados de algumas espécies vegetais .....	105
Tabela 11 - Limites microbianos para produtos não estéreis de origem vegetal, mineral e/ou animal, segundo FB 5ª edição .....	117

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Ensaio de toxicidade para medicamentos fitoterápicos.....	51
Quadro 2 - Recortes para classificação do conteúdo documental em análise .....	61
Quadro 3 - Análise do conteúdo e/ou exigências das RDC nº 17/2000, RDC nº 48/2004 e RDC nº 14/2010 .....	149

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Aladi	Associação Latino-Americana de Integração
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPFC	Boas Práticas de Fabricação e Controle
BPL	Boas Práticas Laboratoriais
BPPC	Boas Práticas de Pesquisa Clínica
Caricom	Comunidade do Caribe
Catef	Câmara Técnica de Fitoterápicos
Cateme	Câmara Técnica de Medicamentos
CBPFC	Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle
CE	Comunicado Especial
CEFAR	Coordenação de Equivalência Farmacêutica
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COBIO	Coordenação de Bioequivalência
COFID	Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados
COPEM	Coordenação de Pesquisas e Ensaio Clínicos e Medicamentos Novos
COPRE	Coordenação de Pós-registro
COREC	Coordenação de Instrução e Análise de Recursos
CP	Consulta Pública
CPBIH	Coordenação de Produtos Biológicos
CQ	Controle da qualidade
CRMED	Coordenação de Registro de Medicamentos
CRT	Certificado de Responsabilidade Técnica
Datavisa	Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária
DICOL	Diretoria Colegiada
DOU	Diário Oficial da União
EET	Encefalopatia Espongiforme Transmissível
EMEA	Agência Europeia de Medicamentos
EUA	Estados Unidos da América
FB	Farmacopeia Brasileira
FCCP	Formulário para envio de contribuições em consulta pública
FP	Formulário de Petição
GESEF	Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
GGIMP	Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e

	Produtos
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos
GGPRO	Gerência Geral de Monitoramento e Fiscalização de Propaganda, de Publicidade, de Promoção e de Informação de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária
GTFAR	Gerência de Tecnologia Farmacêutica
ICDRA	International Conference of Drug Regulatory Authorities
ICH	International Conference on Harmonisation
IRCH	International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines
IN	Instrução Normativa
Mercosul	Mercado Comum do Sul
MS	Ministério da Saúde
Nafta	Tratado Norte-Americano de Livre Comércio
NUVIG	Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PANDRH	Pan-American Network of Drug Regulatory Harmonization
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
POP	Procedimento Operacional Padrão
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTI	Parecer técnico de indeferimento
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
Renisus	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
SGT	Subgrupo de Trabalho
SNFMF	Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
UNDOC	Unidade Central de Documentação
UR	Umidade relativa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	21
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	23
3.1 GERAL.....	23
3.2 ESPECÍFICOS.....	23
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	24
4.1 PLANTAS MEDICINAIS, MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E O SUS .....	25
4.2 A VIGILÂNCIA SANITÁRIA E A CRIAÇÃO DA ANVISA .....	28
4.3 A ANVISA E O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS .....	29
4.4 A HARMONIZAÇÃO INTERNACIONAL DA REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS.....	34
<b>4.4.1 A Conferência Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos         (ICDRA)</b> .....	35
<b>4.4.2 A Conferência Internacional de Harmonização (ICH)</b> .....	36
<b>4.4.3 A Conferência da Rede Pan-Americana de Harmonização da         Regulamentação Farmacêutica (PANDRH)</b> .....	37
<b>4.4.4 A Harmonização da regulamentação farmacêutica no Mercosul.....</b>	39
<b>4.4.5 A Cooperação Internacional para Regulamentação de Medicamentos         Fitoterápicos (IRCH)</b> .....	40
4.5 HISTÓRICO DA REGULAMENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL.....	41
4.6 O REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS PELA ANVISA .....	46
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	55
5.1 TIPO DE ESTUDO.....	55
5.2 COLETA DE DADOS .....	56
<b>5.2.1 Levantamento dos medicamentos fitoterápicos registrados.....</b>	56
<b>5.2.2 Levantamento das razões de indeferimentos de registros e renovações de         registro de medicamentos fitoterápicos.....</b>	58
<b>5.2.3 Avaliação das contribuições recebidas pela Anvisa na Consulta Pública nº         31/2009.....</b>	59
5.3 ANÁLISE QUALITATIVA DE DOCUMENTOS INSTITUCIONAIS .....	60
5.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	63
<b>6 RESULTADOS</b> .....	64
6.1 LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS .....	64



6.2 LEVANTAMENTO DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTOS EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.....	71
<b>6.2.1 Indeferimentos de solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos</b>	<b>72</b>
<b>6.2.2 Indeferimentos de solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos</b> .....	<b>82</b>
6.3 AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES RECEBIDAS PELA ANVISA NA CONSULTA PÚBLICA Nº 31/2009.....	92
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>96</b>
7.1 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS NO BRASIL.....	96
7.2 INDEFERIMENTOS EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.....	102
<b>7.2.1 Indeferimentos relacionados ao controle da qualidade</b> .....	<b>107</b>
7.2.1.1 Indeferimentos relacionados à validação de métodos analíticos empregados no controle da qualidade .....	118
<b>7.2.2 Indeferimentos relacionados ao relatório de estabilidade</b> .....	<b>123</b>
<b>7.2.3 Indeferimentos relacionados à segurança e eficácia</b> .....	<b>126</b>
§ 3/LVWD GH PHGLFDPHQWRV ILWRW.H.U.i.S.L.F.R.V. GH U	
§ 3/LVWD GH UHIHUrQFLDV ELEOLRJUiILFDV SDUD D	
de medicamentos fitoter i S L F.R.V.´.....	128
7.2.3.3 Os estudos de tradicionalidade de uso e etnofarmacológicos .....	130
7.2.3.4 Os ensaios clínicos com medicamentos fitoterápicos .....	132
<b>7.2.4 Indeferimentos relacionados à certificação em boas práticas de fabricação e controle</b> .....	<b>135</b>
<b>7.2.5 Indeferimentos relacionados ao relatório técnico</b> .....	<b>136</b>
<b>7.2.6 Indeferimentos relacionados ao relatório documental</b> .....	<b>140</b>
<b>7.2.7 Indeferimentos relacionados ao relatório de produção</b> .....	<b>141</b>
7.3 A ATUALIZAÇÃO DA NORMA: CONTRIBUIÇÕES E PARTICIPAÇÃO NA CONSULTA PÚBLICA Nº 31/2009.....	142
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>151</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>153</b>
<b>ANEXO A ±MODELO DE FORMULÁRIO PARA ENVIO DE CONTRIBUIÇÕES EM CONSULTA PÚBLICA</b> .....	<b>161</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O processo de busca pela cura de doenças e o restabelecimento do estado de saúde é algo que remete à antiguidade. No contexto deste processo de equilíbrio entre o estado de saúde e doença, diversas são as formas de intervenção as quais o setor saúde e a população lançam mão.

A utilização de plantas com fins medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas formas de terapêutica utilizada pelo homem, que foi sedimentando-se com o passar do tempo, sendo o resultado do acúmulo de conhecimentos empíricos sobre a ação de espécies vegetais por diversos grupos étnicos.

No Brasil, teve origem, inicialmente, na cultura dos povos indígenas. Posteriormente, com a colonização, foram introduzidas outras espécies trazidas pelos europeus e africanos e provenientes de outros países da América do Sul (1). Com base neste conhecimento acumulado pela medicina popular, foram desenvolvidas diferentes formas de utilização de plantas medicinais e fitoterápicos.

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

Atualmente, além de serem empregados diretamente na terapêutica moderna sob a forma de medicamentos fitoterápicos, os compostos derivados de plantas medicinais representam uma rica fonte para a hemissíntese de moléculas mais complexas. Estima-se que 25-30% dos medicamentos disponíveis a terapêutica são derivados de plantas (2, 3). Quando se leva em conta o mercado de medicamentos antineoplásicos e de antibióticos, o percentual sobe para cerca de 60-70% de desenvolvimento a partir de recursos naturais (4).

Os medicamentos são considerados ferramentas primordiais de intervenção na evolução da doença. Atuam no processo de intenção de cura, na minimização dos efeitos e sintomas, na prevenção ou ainda no auxílio ao diagnóstico. Entretanto, apesar de esperado que sua ação tenda a restabelecer o estado de saúde, os

medicamentos podem também propiciar o aparecimento de agravos a esta. Portanto, torna-se fundamental que estes apresentem qualidade, segurança e eficácia, de forma a viabilizar que os objetivos pretendidos quando da sua utilização sejam alcançados.

Desde a década de 70, a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem estimulando o desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas e a sua inclusão nos serviços de saúde (5). Apesar de todo o desenvolvimento e avanços alcançados nos últimos anos no tocante às políticas públicas na área da saúde, a OMS estima que grande parte da população mundial, devido à pobreza ou ainda à falta de acesso aos serviços de assistência à saúde, seja dependente das plantas medicinais como forma de atender às suas necessidades básicas de saúde. Mesmo nos países em que os serviços assistenciais encontram-se plenamente disponíveis, é crescente o interesse pelas plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos (5).

A partir da década de 80, esforços começaram a ser empreendidos no Brasil, visando estimular os estudos com as plantas medicinais, promover o crescimento deste setor e sua introdução na atenção básica à saúde (6, 7).

No ano de 2006, duas importantes políticas foram publicadas para o setor de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: a Portaria Ministerial GM/MS nº 971, de 3 de maio de 2006, que aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) e o Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, que aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e deu outras providências. Estas duas políticas apresentam entre suas diretrizes o incentivo à pesquisa e o desenvolvimento relacionado ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos, com o objetivo de disponibilizar à população essa alternativa terapêutica com qualidade, segurança e eficácia, priorizando a biodiversidade do país e promovendo um maior acesso a tratamentos seguros e eficazes (7, 8).

Os medicamentos fitoterápicos, assim como os outros medicamentos ± novos, genéricos, similares, biológicos, dinamizados e específicos ± são alvo de extensa regulamentação, que abrange toda a sua cadeia, desde a pesquisa e desenvolvimento, passando pelo registro sanitário, produção, prescrição, comércio, dispensação, administração, até a vigilância pós-comercialização, ou farmacovigilância. Cada etapa desta cadeia tem importância determinante sobre a

qualidade e o efeito do medicamento e, portanto, é passível de monitoramento e regulamentação específica (9-15).

Assim, o monitoramento é uma ferramenta à disposição da vigilância sanitária, que a emprega como forma de acompanhar, avaliar e controlar produtos sob seu regime (16). Neste contexto, o controle sanitário é perpassado por ações que vão desde atividades educativas e informativo-instrutivas, de normatização, chegando até a fiscalização.

O registro de medicamentos está entre os instrumentos de controle sanitário fundamentais. Por meio dele, o Ministério da Saúde (MS), 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 (17). Com o registro sanitário, o Estado atua como mediador entre os interesses das indústrias farmacêuticas, produtoras de medicamentos, e os interesses da saúde pública, zelando por sua defesa e proteção (18). Este instrumento permite conhecer os medicamentos que são produzidos e comercializados, suas principais características e pontos críticos relacionados à sua produção e utilização pela população, garantindo que somente sejam disponibilizados ao comércio produtos eficazes, seguros e de qualidade.

Portanto, de modo a fornecer subsídios e indicadores para o aproveitamento racional dos recursos nacionais disponíveis ±naturais, humanos e técnicos ±torna-se necessário traçar o perfil da situação do registro de medicamentos fitoterápicos no país, identificar e avaliar as recorrentes razões de não conformidade dos produtos desenvolvidos pela indústria farmacêutica em relação à legislação sanitária vigente, o que conseqüentemente tem acarretado o indeferimento de novas solicitações de registro e de renovação de registro; e conhecer as espécies vegetais que possuem comprovação de segurança e eficácia em conformidade com a legislação brasileira. Assim, será possível auxiliar a indústria farmacêutica no momento do desenvolvimento de novos produtos e na elaboração dos processos de registro, estimulando a produção de fitoterápicos em escala industrial e ampliando as opções terapêuticas aos usuários, em consonância com as diretrizes da PNPMF.

É também necessário avaliar as informações já publicadas sobre as plantas medicinais, principalmente referentes às espécies que recorrentemente têm as

solicitações de registro de derivados indeferidos, auxiliando deste modo a regulamentação ao fornecer uma base com dados que possa vir a facilitar o registro de medicamentos obtidos dessas espécies.

Estas informações, depois de processadas, serviriam também de guia para a implementação de estudos que validem a segurança e eficácia de utilização dessas plantas, uma vez que esta é a forma mais eficiente de agregar a elas valor biotecnológico e promover o seu uso em saúde pública.

A partir dessas informações, os profissionais envolvidos em pesquisa e desenvolvimento podem definir melhor os objetivos, métodos e estratégias, tornando a pesquisa mais dirigida para o atendimento dos requisitos referentes ao registro, gerando medicamentos a serem agregados ao arsenal farmacoterapêutico.

## 2 JUSTIFICATIVA

O cenário brasileiro, aliando a rica biodiversidade e o conhecimento de comunidades indígenas ou tradicionais, representa uma importância estratégica no contexto da exploração sustentável da diversidade biológica (2).

Em um levantamento realizado entre os anos de 1984 e 2004, Calixto (2005), com base no número de trabalhos publicados em periódicos internacionais, revelou que poucas áreas de pesquisa cresceram tanto no Brasil, quanto a área de pesquisas com plantas. As publicações brasileiras nesta área passaram de 24 para 1.431, ou seja, apresentaram um crescimento de 60 vezes, levando o Brasil ao patamar de líder absoluto na América Latina nas publicações internacionais na área de plantas com quase metade das publicações da região (19).

No entanto, em 2008, havia 512 medicamentos fitoterápicos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), oriundos de extratos e outros derivados de aproximadamente 162 plantas medicinais, sendo que apenas um quarto destas espécies medicinais são nativas da América do Sul (20).

Considerando o caráter multi e interdisciplinar que permeia a pesquisa com plantas medicinais e fitoterápicos, o potencial científico brasileiro, e tendo em vista o crescente interesse do mercado internacional para com os medicamentos fitoterápicos e a biodiversidade brasileira, comparativamente ao mercado de medicamentos sintéticos, o Brasil possui enorme importância e vantagens (2).

Assim, caracterizar e avaliar todo o processo de registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil torna-se estrategicamente importante e faz-se necessário. Tal avaliação, realizada por meio de um levantamento da situação atual do registro desses medicamentos no país e de uma avaliação das principais razões de indeferimento das solicitações de registro e renovação de registro protocoladas pela indústria farmacêutica na Anvisa, favorecerá a regulamentação e permitirá auxiliar a indústria farmacêutica no momento do desenvolvimento de novos produtos e na elaboração do processo de registro, o que, a longo prazo, poderá estimular a produção de fitoterápicos em escala industrial e ampliar as opções terapêuticas aos usuários, em consonância com as diretrizes da PNPMF.

Além disso, a área de vigilância sanitária, quando comparada com outras áreas da saúde, é responsável por pequeno volume de produção científica, sendo que boa parte do conhecimento produzido na área se dá por meio da produção de pareceres, relatórios, ofícios e documentos que, não raramente, ficam arquivados dentro de processos, sistemas e bases de dados eletrônicos de acesso restrito. Assim sendo, a socialização deste conhecimento é fundamental para o aprimoramento dos trabalhos na área e para a saúde pública (21).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Conhecer os aspectos atuais concernentes ao registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos atuais da legislação sanitária brasileira para o registro de medicamentos fitoterápicos;
- Realizar um levantamento da situação atual do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil;
- Identificar e avaliar as razões de indeferimento das solicitações de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos protocoladas pela indústria farmacêutica na Anvisa e identificar as espécies vegetais recorrentes entre aquelas indeferidas;
- Avaliar as contribuições recebidas pela Anvisa quando da atualização da norma que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos ± a Consulta Pública (CP) nº 31, de 26 de maio de 2009.



## 4 REVISÃO DE LITERATURA

A OMS estima que uma grande parte da população mundial não tem acesso regular a serviços de saúde e medicamentos essenciais, principalmente nos países em desenvolvimento (22). Tendo em vista que a maior parte da população encontra-se nestes países, os quais apresentam dificuldades em oferecer atendimento à saúde frente ao aumento populacional, escassez de recursos e necessidade crescente de medicamentos, destaca-se a importância do desenvolvimento de pesquisas com plantas medicinais e fitoterápicos, com o objetivo de prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças, a um custo mais acessível à população e aos serviços públicos de saúde (23, 24).

Existem aproximadamente 250 mil espécies de plantas no mundo e estima-se que apenas 10% destas tenham sido avaliadas cientificamente. Por ser uma das maiores biodiversidades do planeta, a flora brasileira constitui-se uma das mais ricas fontes de novos produtos farmacêuticos, cosméticos e nutracêuticos (25).

As estimativas nacionais apontam que 82% da população brasileira utilizam produtos à base de plantas, e que o setor fitoterápico conta com duzentas empresas que empregam mais de cem mil pessoas no país (26).

O setor movimenta no Brasil cerca de US\$ 160 milhões por ano. Estima-se que o ritmo de crescimento das vendas internamente seja de mais de 15% anuais, contra apenas 4% do que evoluem as vendas dos medicamentos sintéticos (27).

O mercado global de fitoterápicos chegará a aproximadamente US\$ 100 bilhões em 2015. De acordo com a Global Industry Analysts, a Europa lidera como o maior mercado regional, enquanto a maior taxa de crescimento é da Ásia e Pacífico (28).

O crescente interesse pelo uso, pesquisa e desenvolvimento de plantas medicinais e seus produtos derivados, incluindo os medicamentos fitoterápicos, em todo o mundo vem chamando a atenção das agências internacionais e governamentais, que seguem trabalhando no sentido de garantir que tratamentos a base desta alternativa terapêutica sejam mais seguros e eficazes (29, 30).

Enquanto o custo de desenvolvimento de um medicamento de síntese pode chegar a US\$1,5 bilhão e levar de 10 a 15 anos, para um medicamento originado de

planta, esse investimento é da ordem de cerca de US\$5 milhões (31), ou seja, demanda muito menos recursos e conseqüentemente menores riscos.

Tais valores apontam para um mercado em potencial expansão, considerando ainda a biodiversidade brasileira, a aceitabilidade pela população e as recentes políticas de incentivo ao desenvolvimento e acesso a estes produtos.

#### 4.1 PLANTAS MEDICINAIS, MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E O SUS

O processo de obtenção do medicamento a partir da matéria-prima vegetal deve primar pela preservação da integridade química e farmacológica da planta, garantindo a constância de sua atividade biológica e a segurança de sua utilização, além de valorizar seu potencial terapêutico. Para que se atinjam estes objetivos, a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos são realizados em uma série de etapas, envolvendo um processo interdisciplinar, multidisciplinar e interinstitucional (32).

As etapas de desenvolvimento envolvem diversas áreas do conhecimento, como a etnobotânica, botânica, agronomia, ecologia, química, fitoquímica, farmacologia, toxicologia, biotecnologia e tecnologia farmacêutica (24) e, normalmente, tem como ponto de partida informações etnobotânicas e etnofarmacológicas, passando, a seguir, para a obtenção de um extrato padronizado, com seu(s) marcador(es) definido(s).

No entanto, a pesquisa com plantas medicinais no Brasil ainda enfrenta uma série de limitações, tais como poucos recursos para seu financiamento, rigidez das normas de acesso aos recursos genéticos e aos conhecimentos tradicionais associados, ausência de instalações e infraestrutura básica e falta de grupos atuantes nas áreas de toxicologia e farmacologia clínica. Somam-se a estas limitações o grande número de pesquisas fragmentadas e desvinculadas umas das outras, onde as especialidades se sobrepõem às reais necessidades da população (2, 24, 33).

A partir do espaço aberto para discussões que o SUS proporcionou à Assistência Farmacêutica, várias propostas e exigências por novas práticas foram

colocadas em debate. As reivindicações pela inserção de terapias tradicionais no SUS foram crescentes e geraram uma série de discussões e questionamentos; e também criaram resistências no campo farmacêutico. A ascensão de novas demandas, numa espécie de movimentação mundial por medicina natural e com abordagem mais humana, menos invasiva e com produtos menos agressivos, também contribuíram para a demanda de inserção de novas terapias à pauta da assistência farmacêutica, além de inflamar as discussões acerca da qualidade, eficácia, segurança e cientificidade de produtos para tais terapias.

Assim, a pesquisa por novos produtos oriundos da ampla biodiversidade brasileira é uma oportunidade ímpar para estabelecer um modelo de desenvolvimento próprio e soberano na área da saúde, na tentativa de minimizar a dependência nacional no setor farmacêutico (8).

A questão das plantas medicinais na assistência farmacêutica foi assunto pautado em diversas políticas, como na Política Nacional de Medicamentos e na Política Nacional de Assistência Farmacêutica, e em debates, culminando com a publicação da PNPMF em junho de 2006, no intuito de estabelecer as diretrizes para a atuação do governo na área de plantas medicinais e fitoterápicos, e da PNPIC em maio de 2006, que propõe, dentre outras possibilidades, a inclusão das plantas medicinais e da fitoterapia como opções terapêuticas no sistema público de saúde (8, 34, 35).

A PNPMF constitui parte essencial das políticas públicas de saúde, meio ambiente e desenvolvimento econômico e social como um dos elementos fundamentais de transversalidade na implementação de ações capazes de promover melhorias na qualidade de vida da população brasileira. Assim como as demais políticas públicas, a PNPMF configura decisões de caráter geral que apontam rumos e linhas estratégicas de atuação governamental, reduzindo os efeitos da descontinuidade administrativa e potencializando os recursos disponíveis (8).

A Anvisa é peça fundamental dessas políticas por ser uma agência reguladora que tem como objetivo atuar na promoção e proteção da saúde da população, através do controle, dentre outras substâncias, de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. No âmbito da PNPIC e da PNPMF, cabe à Anvisa regulamentar o controle e exercer a vigilância sanitária sobre a comercialização, dispensação, manipulação, distribuição de insumos de origem vegetal e

fitoterápicos, bem como o registro e a fiscalização da produção de medicamentos fitoterápicos (36).

Como parte dos resultados da PNPMF, desde 2007, o SUS financia medicamentos fitoterápicos produzidos à base de *Maytenus ilicifolia*<sup>1</sup> (espinheira-santa) e *Mikania glomerata* (guaco), os quais integram as listas de distribuição de medicamentos em 16 estados brasileiros. Assim como ocorre com a lista de fármacos da atenção básica, as secretarias estaduais e municipais de saúde devem definir os medicamentos que serão distribuídos na rede pública de saúde, de acordo com a necessidade de cada região. O financiamento segue a recomendação da OMS de que os países usem os recursos naturais disponíveis no próprio território para promover a atenção primária à saúde (37).

A partir de 2010, o SUS passou a financiar seis novos medicamentos fitoterápicos à base de *Cynara scolymus* (alcachofra), *Schinus terebenthifolius* (aroeira), *Rhamnus purshiana* (cáscara-sagrada), *Harpagophytum procumbens* (garra-do-diabo), *Glycine max* (soja) e *Uncaria tomentosa* (unha-de-gato). Com isso, o número de fitoterápicos financiados pelo SUS cresceu de dois para oito (37).

Outra importante conquista foi a publicação da Relação Nacional das Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rennisus) em fevereiro de 2009. A Rennisus é constituída por plantas medicinais que interessam ao SUS por serem nativas ou exóticas adaptadas, amplamente utilizadas pela população brasileira, e por já terem algumas evidências para indicação de uso na atenção básica de saúde. No entanto, muitas dessas espécies necessitam de estudos para confirmar sua segurança e eficácia. Com a publicação desta relação, o MS espera que a academia, os centros de pesquisas e o setor produtivo possam retornar com informações a respeito dessas espécies e com produtos a serem agregados ao SUS (38).

---

<sup>1</sup> A sinonímia botânica atual é *Maytenus officinalis* Mabb.. Contudo, de forma didática, este trabalho adota a nomenclatura *Maytenus ilicifolia* em conformidade com o sistema da Anvisa e as publicações do MS.

## 4.2 A VIGILÂNCIA SANITÁRIA E A CRIAÇÃO DA ANVISA

A história da vigilância sanitária se confunde com a própria história da saúde pública, talvez por ser tão antiga, marcando presença desde o advento da civilização, mas também por envolver de forma aplicada quase todos os ramos da saúde e da atividade humana, buscando primordialmente identificar o risco sanitário e evitá-lo. Assim, praticamente todo o setor produtivo e suas cadeias de produção sofrem a interferência da vigilância sanitária. Esta interferência se dá sob a forma de um conjunto de ações desencadeadas com a finalidade de proteger a saúde da população (39, 40).

A partir da metade da década de 80, por meio do processo de redemocratização do Estado brasileiro, e de acontecimentos como a promulgação da Constituição Federal de 1988, a realização da 8ª Conferência Nacional de Saúde, a implementação do SUS e a publicação do Código de Defesa do Consumidor, a Vigilância Sanitária se consolidou no país 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, abrangendo o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde (41).

Com base na reforma sanitária e do sistema de saúde, e também na reforma do Estado, que trouxe consigo a abertura da economia e o advento das privatizações, foram criadas agências de regulação para as atividades até então sob gestão estatal. No campo da vigilância sanitária foi reestruturado o órgão federal com a extinção da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária e a criação da Anvisa. Assim, sob o arcabouço da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, foi definido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). A Anvisa passou então a ser responsável pela regulamentação e controle da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, e de portos aeroportos e fronteiras, além de assumir a coordenação do SNVS (39).

O processo econômico da globalização e o progresso tecnológico trouxeram a necessidade de uma vigilância cada vez mais ampla, tornando as atividades da recém criada Anvisa mais complexas. Esta deveria lançar mão de mecanismos mais

eficientes de controle de produtos, serviços e processos. Além de evitar que escândalos como os acontecidos na segunda metade da década de 90, envolvendo a venda de medicamentos falsificados e adulterados e a realização de atendimento desqualificado em hospitais, se repetissem em igual ou maior proporção e frequência. O fato desses escândalos terem demonstrado a incapacidade do mercado de, por si só, promover a auto-regulação, também corroborou para o surgimento da Anvisa (40, 42).

Assim, a década de 90, que começou com a reforma do Estado e a abertura da economia, terminou com a criação da Anvisa e com um aumento exponencial nas importações de produtos farmacêuticos, passando de cerca de R\$ 185 milhões em 1992 para R\$ 1,5 bilhão em 1999 (42).

A Vigilância Sanitária, por ser um campo constituído pelas faces de diversas áreas do conhecimento, enfrenta o desafio de trabalhar na articulação entre essas áreas em todas as suas dimensões e complexidades. No âmbito da Anvisa, cabe ressaltar que diariamente a Agência lida com temas muito complexos e variados, respeitando sua abrangência e importância para a saúde da população, que vão desde lidar com problemas relacionados ao comércio ilegal de medicamentos e o déficit comercial brasileiro no setor farmacêutico, até a produção artesanal de alimentos e o uso de plantas medicinais com base no conhecimento popular.

#### 4.3 A ANVISA E O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS

A Anvisa é uma autarquia federal sob regime especial, caracterizado pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira. Na estrutura da Administração Pública Federal, a Agência está vinculada ao MS.

A gestão da Anvisa é de responsabilidade de uma Diretoria Colegiada (DICOL), composta por cinco membros (Diretores) que deliberam através de normas. Os principais atos normativos são emitidos sob o título de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC), que são complementados pelas Instruções Normativas (IN) e Resoluções Específicas (RE). As RDC, antes de serem publicadas e entrarem

em vigor, passam por Consulta Pública (CP). A Anvisa utiliza o mecanismo de CP para colher contribuições, tanto de setores especializados quanto da sociedade em geral, sobre as políticas e os instrumentos legais que irão orientar as diversas ações no campo da saúde no país. A ferramenta de CP abre a possibilidade de uma ampla discussão, permitindo a participação e a contribuição da sociedade na construção do SNVS. Por meio da CP o processo de elaboração dos instrumentos legais é democrático e transparente para a sociedade, pois torna possível a discussão sobre temas de interesse.

A Anvisa é formada por áreas responsáveis por assuntos que vão desde medicamentos, alimentos, cosméticos e saneantes, até portos, aeroportos e fronteiras, inspeção e fiscalização, propaganda, laboratórios de saúde pública, entre outros. Cada área encontra-se sob supervisão de um dos diretores membro da DICOL. Dentre as áreas que compõem a Agência merecem destaque neste trabalho por estarem diretamente ligadas à regulamentação de medicamentos, as seguintes: Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) ±responsável pela regulamentação e registro de medicamentos; Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (GGIMP) ±responsável pela certificação das empresas em Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) e pelas ações de fiscalização; Gerência Geral de Monitoramento e Fiscalização de Propaganda, de Publicidade, de Promoção e de Informação de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária (GGPRO) ±responsável pela regulamentação, monitoramento e fiscalização da propaganda e publicidade de medicamentos; e Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG), do qual faz parte a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) ±responsável, juntamente com a GGMED, pelo monitoramento pós-mercado de medicamentos (43).

A GGMED é formada pela Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR) e Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF). Estão tecnicamente subordinadas à GTFAR, a Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), a Coordenação de Registro de Medicamentos (CRMED), a Coordenação de Pós-registro (COPRE) e a Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR). À GESEF estão ligadas a Coordenação de Pesquisas e Ensaio Clínicos e Medicamentos Novos (COPEM), a Coordenação de Produtos Biológicos (CPBIH) e a Coordenação de Bioequivalência (COBIO). Entre suas atribuições estão o registro

de medicamentos, a avaliação de alterações e inclusões pós-registro e a renovação de registro de medicamentos (43).

Os instrumentos legais que permitem que a Anvisa exerça o controle de produtos de interesse à saúde são a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e que é regulamentada pelo Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974, e a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos medicamentos, fármacos, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, regulamentada pelo Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977 (44-47).

A percepção da importância de se realizar uma avaliação prévia e independente dos medicamentos antes de ser liberada sua produção e comercialização foi alcançada em momentos diferentes em diversas regiões do mundo. Em muitos dos casos essa percepção foi impulsionada por tragédias, como a da talidomida que ocorreu na Europa na década de 1960. Nesta época, para a maioria dos países, o registro sanitário de produtos ainda não se constituía uma exigência formal. Assim, nos anos de 1960 e 1970 viveu-se um aumento rápido no número de leis, regulamentos e diretrizes que objetivavam instruir e avaliar os dados sobre qualidade, segurança e eficácia de novos medicamentos (48).

No Brasil, especificamente no que se refere ao registro de medicamentos, a Lei nº 6.360/1976 enfatiza que nenhum produto, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de ser registrado no MS. A Lei também estabelece que o registro tenha validade por cinco anos, podendo ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, e que sua revalidação deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro (46).

Assim, o ato de conceder o registro implica no reconhecimento do poder público de que o medicamento é eficaz para a finalidade a que se destina, é seguro e de qualidade. O cumprimento deste ato jurídico-administrativo é justificado do ponto de vista técnico pela necessidade da avaliação pormenorizada da inocuidade do candidato a medicamento, sua composição, perfil de segurança, atividades e qualidade.

No momento da solicitação do registro, deverão ser submetidos à Anvisa o relatório documental da empresa, os relatórios técnico, de produção e controle da



qualidade (CQ) do produto, resultados dos estudos de estabilidade, modelos de bula e rotulagem e o relatório de segurança e eficácia. A exigência de revalidação do registro a cada cinco anos tem como finalidade a necessidade de se confirmar a manutenção das indicações e dosagens propostas e a reavaliação técnica da formulação do medicamento (49).

O registro será negado sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos previstos em lei, regulamento ou instrução da Anvisa. Além disso, em decorrência de quaisquer riscos potenciais à saúde, o registro pode ser suspenso ou, se comprovada a nocividade ou o não preenchimento dos requisitos estabelecidos em lei, o medicamento poderá ainda ser retirado imediatamente do comércio e ter o registro cancelado (46).

As especificidades referentes ao registro de cada classe de medicamentos são determinadas pela Anvisa em regulamentos específicos, conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Classes de medicamentos, definições e regulamentações principais

Classe de medicamentos	Definição	Norma principal
Biológicos	<p>Produto biológico: medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso); e</p> <p>Produto biológico novo: é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso).</p>	RDC nº 55/2010 - Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos.
Dinamizados	Medicamentos preparados a partir de substâncias que são submetidas a triturações sucessivas ou diluições seguidas de sucussão, ou outra forma de agitação ritmada, com finalidade preventiva ou curativa a serem administrados conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica.	RDC nº 26/2007 - Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.
Específicos	Produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja(s) substância(s) ativa(s), independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador.	RDC nº 24/2011 - Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos.
Fitoterápicos	Medicamentos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas.	RDC nº 14/2010 - Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
Genéricos	Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.	RDC nº 16/2007 - Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos.
Novos	Medicamentos novos com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos, associados ou não. Excetuando-se aqueles enquadrados como produtos biológicos, fitoterápicos, dinamizados, específicos, genéricos e similares.	RDC nº 136/2003 - Dispõe sobre o registro de medicamentos novos.
Similares	Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.	RDC nº 17/2007 - Dispõe sobre o registro de medicamentos similares.

Além das classes de medicamentos citados na Tabela 1, há ainda os medicamentos de baixo risco que não são passíveis de registro. Estes medicamentos, regulamentados pelas RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006 e IN nº 3, de 28 de abril de 2009, são aqueles nos quais existe baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar agravos à saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade. Eles são passíveis de notificação junto à Anvisa, através de um procedimento simplificado e eletrônico a ser realizado pela empresa interessada através do portal da Agência na internet (50, 51).

#### 4.4 A HARMONIZAÇÃO INTERNACIONAL DA REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Quando se pensa em um mundo globalizado, muito se discute em relação aos critérios para o registro de medicamentos. Como cada país é soberano para propor e estabelecer suas normas e leis, as exigências sanitárias para o registro de medicamentos, em grande parte das vezes, diferem de um país para o outro. Isso, na prática, dificulta e, muitas vezes, inviabiliza o registro e a consequente comercialização de um mesmo medicamento em mais de um país.

A urgente necessidade em racionalizar e harmonizar a regulamentação sanitária foi impulsionada por preocupações com o aumento dos custos dos cuidados com a saúde, o aumento exponencial do custo com pesquisa e desenvolvimento (P&D) e a necessidade de se atender a expectativa do público em reconhecer como seguros e eficazes novos tratamentos para pacientes que necessitam de alternativas frente àquelas disponíveis na atualidade. Assim, as indústrias farmacêuticas argumentavam que a eliminação das exigências regulatórias excessivas possibilitaria aumentar o período de validade das patentes, gerando lucros adicionais que poderiam ser reinvestidos em P&D. Também alegavam que a harmonização poderia reduzir os testes em animais e em seres humanos ao buscar os melhores métodos para regulamentar novos medicamentos (48).

Assim, visando dentre outros aspectos a diminuição das diferenças sanitárias e legais para a produção e a comercialização de medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária entre os países, deu-se início a um processo de harmonização internacional dos regulamentos sanitários.

#### **4.4.1 A Conferência Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA)**

A ICDRA, do inglês International Conference of Drug Regulatory Authorities, tem como objetivo proporcionar às autoridades reguladoras de medicamentos dos estados membros da OMS, por meio de fóruns de discussão, formas para estreitar a colaboração e o intercâmbio entre as partes. As ICDRA têm sido fundamentais para orientar as autoridades reguladoras, a OMS e as partes interessadas, na determinação das prioridades de ação na regulamentação nacional e internacional de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e plantas medicinais (52).

As conferências têm sido realizadas desde 1980 com o objetivo de promover o intercâmbio de informações e abordagens colaborativas para questões de interesse comum. Como uma plataforma criada para desenvolver um consenso internacional, a ICDRA é uma ferramenta importante para a OMS e as autoridades reguladoras de medicamentos em seus esforços para harmonizar a regulação e melhorar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos (52).

O programa ICDRA é desenvolvido por meio do planejamento de um comitê representativo de reguladores de medicamentos. Os tópicos discutidos durante os encontros da ICDRA incluem questões de qualidade, plantas medicinais, homeopatia, reforma regulatória, segurança dos medicamentos, falsificação, acesso, regulação de ensaios clínicos, harmonização, novas tecnologias e e-commerce. Ao final dos encontros são definidas recomendações para ações entre órgãos, OMS e instituições relacionadas. As questões levantadas na conferência influenciam a elaboração das resoluções da OMS que são definidas na Assembléia Mundial de Saúde (52).

#### 4.4.2 A Conferência Internacional de Harmonização (ICH)

O estabelecimento na Europa, na década de 1980, de um mercado único (atual União Européia) levou à harmonização dos requisitos regulamentares para produtos farmacêuticos em todo continente. O sucesso alcançado na Europa mostrou ao restante do mundo que a harmonização dos requisitos era viável. Ao mesmo tempo, houve discussões bilaterais entre Europa, Japão e Estados Unidos da América (EUA) sobre as possibilidades de harmonização. No entanto, foi em 1989, em Paris, na ICDRA, que os planos específicos para a harmonização começaram a se materializar. Logo depois, em abril de 1990, em Bruxelas, a (ICH), do inglês International Conference on Harmonisation, foi concebida. Representantes das agências reguladoras e associações industriais da Europa, Japão e dos EUA se encontraram, sobretudo, para planejar uma Conferência Internacional de Harmonização (53).

O objetivo principal da ICH refere-se às exigências das autoridades reguladoras relacionadas aos novos medicamentos que, em sua maioria, são desenvolvidos na Europa, EUA ou Japão. Sozinhas, estas três regiões contribuem com mais de 90% dos novos medicamentos desenvolvidos no mundo (54).

No primeiro encontro da ICH foi decidido que os temas selecionados para a harmonização seriam divididos em qualidade, segurança e eficácia, de modo a refletir os três critérios que são a base para a aprovação e autorização sanitária de medicamentos (53).

Nas duas décadas de existência, a ICH vem alcançando grande êxito quanto aos seus objetivos iniciais. Este sucesso vem sendo atribuído não só a um processo de consenso científico desenvolvido entre as indústrias farmacêuticas e especialistas em regulação, mas também ao compromisso das partes em implementar diretrizes e recomendações (53).

Desde o início da ICH o processo de harmonização evoluiu gradualmente. Em sua primeira década de existência, foram alcançados progressos significativos no desenvolvimento de diretrizes sobre temas como qualidade, segurança e eficácia. Ao longo da segunda década, o desenvolvimento de diretrizes foi continuado, mas com a atenção voltada para a necessidade de se manter as orientações já existentes, levando-se em consideração todo o avanço da ciência e da tecnologia.

Entrando, em sua terceira década de atividade, a atenção da ICH voltou-se no sentido de expandir os benefícios da harmonização para além da Europa, Japão e EUA (53).

A OMS tem estimulado a disseminação das diretrizes harmonizadas para os países que não participam da ICH, por meio do desenvolvimento de normas e padrões de qualidade internacionalmente reconhecidos. Os países, por sua vez, podem utilizar estes padrões internacionais para elaboração de suas próprias normas, adaptando-os às suas realidades. A OMS tem buscado cooperar na promoção da difusão de informações entre as autoridades regulatórias de diversos países e um exemplo disto é a realização da ICDRA (54).

A harmonização, no entanto, embora não retire o poder e a soberania das autoridades sanitárias de cada país, funciona como fator de pressão para as agências reguladoras nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, muitas vezes caracterizadas pela debilidade institucional (42). Ainda que a qualidade científica dos manuais elaborados pela ICH seja inquestionável e amplamente reconhecida, o processo de discussão envolvendo os seus estados membros, todos países industrializados, geralmente não leva em consideração as opiniões e necessidades dos demais países membros da OMS. Assim, a função da OMS como instituição observadora nos trabalhos da ICH é garantir que os interesses internacionais para proteção da saúde pública sejam considerados (18, 55).

#### **4.4.3 A Conferência da Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (PANDRH)**

Seguindo os passos dados no início dos anos 1990 pelos países desenvolvidos, em termos da harmonização da regulamentação de medicamentos, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), juntamente com autoridades reguladoras nacionais das Américas, criou, em 1999, a Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (PANDRH), do inglês Pan-American Network of Drug Regulatory Harmonization. A iniciativa apoia o processo de harmonização da regulamentação de medicamentos nas Américas, sob o

contexto das realidades e políticas de saúde locais e sub-regionais e o reconhecimento das assimetrias pré-existentes (56).

O grupo conta com a participação de todas as autoridades reguladoras de medicamentos na região, representantes da integração econômica, tais como Comunidade do Caribe (Caricom), Mercado Comum do Sul (Mercosul), Tratado Norte-Americano de Livre Comércio (Nafta), Associação Latino-Americana de Integração (Aladi) e Comunidade Andina; da indústria farmacêutica; de grupos de consumidores; acadêmicos; representantes das associações regionais de profissionais e outros interessados em todas as sub-regiões do continente (56).

A conferência fornece um meio para difundir as decisões em matéria de harmonização farmacêutica de iniciativas globais tais como a ICDRA e a ICH. Atualmente, a PANDRH compõe o grupo de cooperação global do ICH (56). Além disso, facilita a integração dos países do continente que não fazem parte de blocos regionais, como os casos de Cuba, República Dominicana e Chile. Seu principal objetivo é apoiar o processo de harmonização através da análise de questões específicas e adoção de recomendações sobre questões prioritárias e diretrizes harmonizadas propostas pelos grupos de trabalho estabelecidos pela própria conferência. Suas recomendações não são de cumprimento obrigatório pelos países, mas significam uma identificação de convergências importante para os processos de integração dos países da região. Assim, é esperado que as conclusões e recomendações da conferência sejam utilizadas pelos grupos de integração econômica, em seu processo de harmonização, e por todos os países da região (56).

A conferência é realizada a cada dois ou três anos e sua missão é promover a harmonização da regulação de medicamentos, garantindo a qualidade, segurança e eficácia destes produtos, como contribuição para a qualidade de vida e saúde dos cidadãos dos países das Américas (56). A última conferência aconteceu no Brasil, no período de 6 a 8 de julho de 2011, na sede da Anvisa, em Brasília.

#### 4.4.4 A Harmonização da regulamentação farmacêutica no Mercosul

Em 1991, depois de participarem de inúmeras tentativas e esforços regionais de integração e cooperação entre países da América Latina, Brasil, Argentina, Uruguai e Paraguai, por meio da assinatura do Tratado de Assunção, formaram um bloco de integração econômica, denominado Mercado Comum do Sul (Mercosul).

O Tratado de Assunção prevê a livre circulação de bens, serviços e fatores produtivos entre os países membros do Mercosul; o estabelecimento de tarifas aduaneiras comuns e a adoção de uma política comercial também comum; a coordenação de políticas macroeconômicas e setoriais; e o compromisso de harmonização da legislação em diversas áreas. Assim, estão previstas reduções tarifárias progressivas, acompanhadas da eliminação de restrições não tarifárias. Conforme apontado por Lucchese (2008), os regulamentos sanitários são um dos tipos mais frequentes e importantes de barreira não tarifária (42).

Desta forma, para que produtos como alimentos, medicamentos, artigos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, saneantes e produtos de uso médico, hospitalar, laboratorial e odontológico possam circular livremente pelo Mercosul, é necessária a harmonização da regulamentação sanitária de forma a permitir os fluxos comerciais. Este trabalho de harmonização é realizado pelas comissões temáticas que formam cada Subgrupo de Trabalho (SGT) do Mercosul (42).

A área da Saúde no Mercosul, sob a responsabilidade do SGT 11, tem debatido em fóruns regionais e internacionais, temas relacionados à produção e ao acesso aos medicamentos, os determinantes sociais da saúde, os sistemas de saúde universais, a implantação do regulamento sanitário internacional, o fortalecimento da atenção primária em saúde, a política de inovação tecnológica, entre outros temas incorporados na agenda regional (57).

Como avanços no campo farmacêutico obtidos nas negociações do Mercosul, podem ser citados: o estabelecimento de um roteiro harmonizado para inspeções sanitárias em indústrias farmacêuticas e farmoquímicas; a implantação de um regime de inspeções conjuntas (42); e a sinalização do desejo de construção da Farmacopeia do Mercosul, para que o bloco econômico tenha regras comuns para a produção e análise de medicamentos e aquisição de insumos farmacêuticos (58).



Além disso, algumas iniciativas vêm sendo elaboradas no sentido de promover a articulação entre as cadeias produtivas de diversas áreas, entre elas a de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos (Mercofito), onde os países do Mercosul possuem inegável experiência, fruto da rica biodiversidade e do acúmulo de conhecimentos tradicionais e acadêmicos. A rede Mercofito prevê a criação de um fundo de pesquisa e articulações políticas de integração das experiências da cadeia produtiva de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos e a implementação da fitoterapia nos sistemas de saúde dos países membros.

#### **4.4.5 A Cooperação Internacional para Regulamentação de Medicamentos Fitoterápicos (IRCH)**

A Cooperação Internacional para Regulamentação de Medicamentos Fitoterápicos (IRCH), do inglês International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines, é uma rede global de autoridades reguladoras responsáveis pela regulamentação de medicamentos fitoterápicos. A IRCH foi criada em 2006, a partir das discussões iniciadas em uma reunião da OMS em Ottawa, no Canadá, em 2005, com o apoio da Health Canada. Sua missão é proteger e promover a saúde e a segurança da população por meio de melhorias na regulamentação de medicamentos fitoterápicos. A adesão é aberta a qualquer autoridade reguladora responsável pela regulamentação de medicamentos fitoterápicos. A partir da adesão, o país nomeia seu ponto focal, que fará parte de todas as discussões do grupo em suas reuniões anuais e através de fóruns permanentes (59).

Atualmente, os países membros da IRCH são: Armênia, Austrália, Brasil, Brunei Darussalam, Canadá, China, Gana, Hungria, Índia, Indonésia, Japão, Malásia, México, Omã, Paquistão, Coreia, Arábia Saudita, Cingapura, Emirados Árabes Unidos, Reino Unido e EUA. Além desses países, tomam assento no grupo algumas organizações regionais, como o Parlamento Latinoamericano, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Associação das Nações do Sudeste Asiático (59).

Até o momento foram realizadas cinco reuniões da IRCH, sendo que a última aconteceu em novembro de 2011, em Guangzhou, na China. Em 2012, há previsão de que a reunião aconteça no Brasil.

#### 4.5 HISTÓRICO DA REGULAMENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL

São considerados medicamentos fitoterápicos aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações técnico-científicas ou evidências clínicas (9).

Os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não são considerados medicamentos fitoterápicos aqueles que incluem em sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais (9).

Além disso, os medicamentos fitoterápicos podem ser simples, quando constituídos de apenas um ativo derivado de planta medicinal, ou compostos ou em associação, quando constituídos de mais de um derivado vegetal ativo.

Devido ao crescimento da utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos e sua boa aceitabilidade pela população, surge a necessidade dos órgãos responsáveis controlarem e regulamentarem este setor no Brasil. O Brasil possui, desde 1967, regulamento específico para o registro destes medicamentos.

Historicamente, o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil teve cinco dispositivos regulatórios específicos: a Portaria nº 22, de 30 de outubro de 1967, do extinto Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMF), a Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995, da também extinta Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, e as RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000, RDC nº 48, de 16 de março de 2004, e a atual RDC nº 14, de 31 de março de 2010, publicadas pela Anvisa (9, 17, 60-63).

A Portaria nº 22/1967, embora não tivesse o mesmo detalhamento técnico das normas atuais, continha os aspectos essenciais ao registro de medicamentos fitoterápicos, como a exigência de identificação botânica das espécies vegetais utilizadas, padrões de qualidade e identidade e provas de eficácia terapêutica e de segurança de uso, ou seja, basicamente todos os aspectos pertinentes ao registro de um medicamento fitoterápico (17). A comprovação da segurança e eficácia era possível somente através da apresentação de resultados favoráveis de ensaios pré-clínicos e clínicos. Ainda neste regulamento já havia a preocupação com a questão das associações de espécies vegetais, às quais se referia como polifitoterapia (63).

Naquela época, as solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos eram apresentadas ao órgão competente do MS sem comprovação completa de qualidade, segurança e eficácia. Como a análise das solicitações de registros restringia-se a algo meramente administrativo e cartorial, devido a precariedade da estrutura de vigilância sanitária no país, muitos medicamentos fitoterápicos foram registrados e renovados sucessivas vezes sem a verificação desses requisitos, primordiais a qualquer medicamento.

A Portaria nº 6/1995, por sua vez, já estava bem mais próxima dos regulamentos atuais (60). Ela estabeleceu prazos para a execução e comprovação da eficácia (10 anos), e segurança (5 anos) dos medicamentos fitoterápicos. A questão das associações de espécies vegetais recebeu tratamento particularmente severo, impossibilitando, na prática, o registro das mesmas, a menos que apresentassem ensaios de segurança e eficácia, estabilidade e que demonstrassem que os efeitos colaterais e reações adversas eram de intensidade igual ou menor que os de cada componente vegetal isoladamente (60). A Portaria também classificou os medicamentos fitoterápicos em isentos de registro, aplicável àqueles produtos constantes dos códigos oficiais aceitos pela Secretaria de Vigilância Sanitária; novos, aqueles que comprovassem segurança e eficácia através de estudos toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos e clínicos; e similares, que deveriam comprovar similaridade a outro medicamento fitoterápico já registrado.

A RDC nº 17/2000, que na realidade foi uma transposição de informações da Portaria nº 6/1995, com algumas adaptações, apresentou como principal novidade a possibilidade de comprovação de segurança e eficácia dos produtos através de diferentes maneiras, levando-se em consideração o uso tradicional e o aproveitamento dos estudos científicos já realizados para as espécies vegetais. Os

medicamentos fitoterápicos foram, então, subdivididos em quatro classes: isento de registro, similar, novo e tradicional (61).

O medicamento fitoterápico isento de registro foi definido como aquele cuja formulação fixa estivesse inscrita na Farmacopeia Brasileira (FB) ou demais códigos oficiais aceitos pela Anvisa, e que tivesse eficácia e segurança comprovadas (61).

O medicamento fitoterápico novo era aquele cuja eficácia, segurança e qualidade eram comprovadas cientificamente através de ensaios toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos e clínicos, de acordo com as exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), podendo servir de referência para o registro de medicamentos fitoterápicos similares, ou seja, aqueles obtidos a partir da mesma matéria-prima vegetal, na mesma concentração de princípio ativo ou marcadores, com mesma via de administração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica de um medicamento fitoterápico considerado como referência (61).

O medicamento fitoterápico tradicional foi definido como aquele 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 era 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 medicamento fitoterápico tradicional havia três opções: a) por meio de levantamento bibliográfico que comprovasse ausência de risco tóxico ao 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; b) por meio de levantamento em literatura técnico-científica, atingindo a pontuação mínima de seis pontos, conforme as regras dispostas na resolução; ou c) por meio dos parâmetros determinados para o registro das 13 plantas presentes no Anexo I da RDC nº

6 L P S O L I ( 6 1 ) . D G R ' W D P E p P F K D P D G R G H 3 5

Com a publicação da RDC nº 17/2000, a questão das associações foi minimizada, sendo admitido o registro destas desde que fossem apresentadas comprovações referentes aos mesmos requisitos exigidos para os produtos baseados em apenas uma espécie vegetal.

A RDC nº 48/2004 foi uma pequena revisão da RDC nº 17/2000. No entanto, a partir de sua publicação o conceito de fitoterápico foi alterado e não foi mais permitido o registro de medicamentos com emprego direto da planta medicinal ou da droga vegetal como ativo (62). Além disso, algumas importantes modificações estruturais foram feitas: os anexos da resolução anterior foram acrescidos e transformados em quatro RE: a RE nº 88, de 16 de março de 2004, que contemplou D<sup>3</sup>/LVWD GH UHIHURQFLDV ELEOLRJUiILFDV SDUD DYD O ILWRWH (64) e a RE nº 89, de 16 de março de 2004, que contemplou D<sup>3</sup>/LVWD GH UHJLVWUR VLP SOLILFD (65), a RE nº 90, de 16 de março de 2004, FRQWHQGR R<sup>3</sup>\*XLD SDUD D UHDOLJD o m R-clida de VWXGR ILWRWH (66) e a RE nº 91, de 16 de março de FRQWHQGR R<sup>3</sup>\*XLD realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de ILWRWH (67). Com a publicação da RE nº 89/2004, a lista de registro simplificado, foi modificada e ampliada de 13 para 34 espécies vegetais.

As diferentes classes de medicamentos fitoterápicos existentes foram extintas, mas não as diferentes formas de comprovação de segurança e eficácia, e determinou-se o fim da isenção de registro, sendo que passou a valer a denominação única de fitoterápicos para aqueles anteriormente classificados em medicamentos fitoterápicos similares, novos e tradicionais.

O fim dos medicamentos fitoterápicos similares constituiu-se de certa forma, coerência técnica, pois estudos de bioequivalência e testes in vitro, que comprovam a correlação com a biodisponibilidade, ainda não são até o momento totalmente aplicáveis aos medicamentos fitoterápicos, visto que são misturas complexas, com centenas de constituintes, e na maioria das vezes, a ação farmacológica se dá pelo sinergismo de seus constituintes e não pela ação de uma ou mais substâncias isoladas, como no caso dos medicamentos sintéticos (68). Além disso, para grande parte das plantas, não se conhece todos os ativos responsáveis por sua atividade.

Outro grande avanço foi a determinação, como aspecto essencial ao registro, do cumprimento das BPFC pela empresa fabricante do medicamento. Foi marcante a preocupação da RDC nº 48/2004 com o CQ da matéria-prima vegetal e do produto final.

Com o aprimoramento da tecnologia farmacêutica na área de fitoterápicos, foi possível estabelecer um melhor CQ baseado na moderna tecnologia de

identificação, determinação e quantificação de compostos químicos, facilitando a comprovação da segurança, eficácia e reprodutibilidade (2).

Como reflexo dos compromissos assumidos pela Anvisa perante a PNPMF e a PNPIC, desde 2008 as normas relacionadas às plantas medicinais e fitoterápicos estão sendo revisadas e atualizadas.

Em dezembro de 2008, a RE nº TXH FRQWHPSODYD D<sup>3</sup>/LVV VLPSOLILFDGR GH PHGLFDPHQWRV atualizados e atualizada pelo SGA F R V I R IN nº 5, de 11 de dezembro de 2008, com o acréscimo de duas espécies vegetais (69). Também foi publicada a RDC nº 95, de 11 de dezembro de 2008 (70) que padronizou os textos de bulas de medicamentos fitoterápicos simples obtidos de 13 espécies vegetais (*Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Cimicifuga racemosa*, *Cynara scolymus*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora incarnata*, *Paullinia cupana*, *Peumus boldus*, *Serenoa repens* e *Valeriana officinalis*). A RDC nº 95/2008 foi revogada pela RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009 (71), que atualizou a forma e o conteúdo dos textos de bulas de medicamentos, mantendo os textos das bulas-padrão que foram adequados quanto à sua forma. As 13 bulas-padrão e mais outras cinco, posteriormente publicadas (*Aesculus hippocastanum*, *Glycine Max*, *Piper methysticum*, *Rhamnus purshiana* e *Senna alexandrina*), estão hoje disponíveis no portal da Anvisa, no bulário eletrônico. Os fabricantes de medicamentos fitoterápicos simples obtidos a partir destas 18 espécies devem adotar integralmente os textos das bulas-padrão conforme dispostos no bulário eletrônico da Anvisa.

Em abril de 2010, foi atualizada a RE nº 88/2004, que passou a vigorar sob a denominação de IN nº 5, de 31 de março de 2010, com a inclusão de 18 novas referências, passando o seu conteúdo de 17 para 35 obras referenciadas (72).

A recém-publicada RDC nº 14/2010 é a legislação em vigor que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e difere da anterior principalmente ao apontar alternativas ao CQ de cada etapa de produção destes medicamentos; ao permitir o registro de medicamento fitoterápico contendo drogas vegetais como ativo, desde que seja apresentada comprovação de segurança e eficácia através de ensaios pré-clínicos e clínicos para a forma farmacêutica específica que se pretende registrar; ao exigir o teste para avaliação de aflatoxinas, para os casos em que monografias oficiais ou a literatura apontem necessidade; e ao incluir, enquanto não

seja publicado regulamento específico, a possibilidade de registro de fungos multicelulares e algas conforme o texto da norma (9).

Também foi revisada e atualizada a RDC nº 210, de 4 de agosto de 2003 (73), que determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das BPFC de medicamentos, passando a valer a RDC nº 17/2010, que traz um título específico, Título VIII, sobre as BPFC de medicamentos fitoterápicos, considerando a necessidade de direcionamento específico para o controle destes medicamentos (74).

#### 4.6 O REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS PELA ANVISA

Recentemente publicada, a RDC nº 14/2010 estabelece controles e define etapas a serem observadas desde o processamento da matéria-prima vegetal, passando pela produção e finalmente o controle do medicamento fitoterápico acabado. Assim, o processamento do material vegetal perpassa etapas que vão desde a coleta da planta medicinal, que vem a ser a espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos; a droga vegetal, que é a planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada; e o derivado vegetal, que é o produto da extração da planta medicinal in natura ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros (9).

A RDC nº 14/2010 estabelece que anteriormente à solicitação de um registro, a empresa deve notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o Guia para a notificação de lotes-piloto de medicamentos, conforme a IN nº 6, de 18 de abril de 2007. A produção de lotes-piloto busca reproduzir ao máximo as condições técnicas, operacionais e de processos de fabricação do lote industrial do produto que será avaliado, pela Anvisa, para liberação do registro (75). Apenas no caso de solicitação de registro de medicamentos importados essa etapa prévia de notificação é

dispensável, tendo em vista que o controle da produção dos lotes-piloto será de responsabilidade do país de origem do produto.

O dossiê de registro de um medicamento fitoterápico é composto por uma parte documental, o relatório técnico, o relatório de produção e CQ e o relatório de eficácia e segurança.

Assim, a empresa que solicita um registro deve protocolar um processo para cada candidato a medicamento fitoterápico, com relatórios separados para cada forma farmacêutica, apresentando os seguintes documentos: formulários de petição (FP), com a caracterização e identificação completa do derivado vegetal e medicamento que se pretende registrar; comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou isenção, quando for o caso; cópia da licença de funcionamento da empresa (alvará sanitário), atualizada, ou protocolo da solicitação da renovação; cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT), atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia; cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto; cópia do Certificado de BPFC, atualizado, emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o medicamento fitoterápico será fabricado; e relatório técnico (9). A parte documental fornece informações sobre o medicamento fitoterápico a ser registrado e sobre a empresa, além de servir de comprovação de que esta possui condições técnicas e operacionais para a fabricação e controle do produto em questão.

Além disso, o relatório técnico a ser submetido para avaliação da Anvisa deve conter informações como: nomenclatura botânica completa e parte da planta utilizada (para cada uma das espécies vegetais contidas na formulação do produto); layout de bula, rótulo e embalagem, conforme RDC nº 47/2009 (71) e RDC nº 71, de 22 de setembro de 2009 (76), respectivamente; documentação referente a cada local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação; relatório de produção e CQ; e relatório de eficácia e segurança.

O relatório de produção deve conter informações tais como: forma farmacêutica; descrição detalhada (qualitativa e quantitativa) da formulação; tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos; descrição de todas as etapas do processo de produção, contemplando os equipamentos utilizados; metodologia de controle do processo produtivo; e descrição dos critérios de identificação do lote industrial (9).



No CQ, a empresa deve garantir a ausência de contaminação das matérias-primas pelo agente causador da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), popularmente conhecida como mal da vaca louca; apresentar resultados do estudo de estabilidade de três lotes-piloto, de acordo com a RE nº 1, de 29 de julho de 2005 (77); e referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela Anvisa, de acordo com a RDC nº 37, de 6 de julho de 2009 (78). Quando não forem utilizadas referências farmacopeicas reconhecidas pela Anvisa, deve ser apresentada descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no CQ, com métodos analíticos validados de acordo com o "Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos", RE nº 899, de 29 de maio de 2003 (79).

A RDC nº 14/2010 estabelece requisitos específicos, baseados na garantia da qualidade, exigindo a reprodutibilidade dos medicamentos fitoterápicos produzidos. A norma exige que seja apresentada documentação referente ao CQ de cada etapa de produção: droga vegetal, derivado vegetal e medicamento fitoterápico.

Como novos testes, a RDC nº 14/2010 exige a avaliação de indícios de contaminação da matéria-prima por aflatoxinas, a ser realizada quando citada em monografia específica em farmacopeia reconhecida ou quando houver citação em literatura científica da necessidade de avaliação ou de contaminação da espécie por aflatoxinas, e a realização de testes físico-químicos nos derivados vegetais (9).

Assim, quando a empresa fabricante do medicamento fitoterápico for também produtora do derivado vegetal, ou quando a droga vegetal for empregada como ativo no medicamento fitoterápico, deve ser apresentado laudo de análise da droga vegetal (9).

Neste sentido, e para se verificar a autenticidade do material botânico, deve ser realizada análise sensorial ou organoléptica, identificação botânica, através de análise macroscópica e microscópica, e prospecção fitoquímica ou caracterização cromatográfica, através do perfil cromatográfico da espécie vegetal (9).

Além disso, deve ser informado o local de coleta ou colheita e apresentado o método de estabilização, quando este for empregado, secagem, conservação, método para eliminação de contaminantes, quando utilizado, e a pesquisa de eventuais alterações (9). É válido ressaltar que esta análise não se aplica a extratos vegetais, pois depende do grau de divisão da droga, que deve permitir a identificação das características macroscópicas e/ou microscópicas da planta medicinal.

Deve ser avaliada a pureza e integridade, incluindo aqui testes como o de cinzas totais e cinzas insolúveis em ácido clorídrico, além da presença de matérias estranhas, a pesquisa por contaminantes microbiológicos e metais pesados e umidade (9).

Como parte do CQ do derivado vegetal, a norma estabelece que deve ser apresentado laudo contendo informações acerca dos solventes, excipientes ou veículos utilizados na extração do derivado e a razão aproximada da quantidade de droga vegetal submetida a extração e a quantidade de derivado vegetal obtida. Tomando-se assim o cuidado necessário, pois, dependendo da metodologia e solventes empregados, o perfil de substâncias passíveis de serem extraídas poderá apresentar-se bem variável (9).

O derivado vegetal necessita também passar por avaliação relativa à pureza e à integridade, como pesquisa de contaminantes microbiológicos e metais pesados e resíduos de solventes, para aqueles derivados que não são obtidos por extração com etanol e/ou água. Caso seja empregado algum método para eliminação de contaminantes, este deverá ser informado e a pesquisa por eventuais alterações deverá ser processada (9).

A identificação e a caracterização físico-química do derivado devem ser comprovadas através de prospecção fitoquímica ou perfil cromatográfico; caracterização organoléptica, resíduo seco, pH, teor alcoólico e densidade (no caso de emprego de derivados líquidos); umidade ou perda por dessecação, solubilidade e densidade aparente (para derivados secos); densidade, índice de refração, rotação óptica (para óleos essenciais) e índices de acidez, de éster e de iodo (para óleos fixos) (9).

Para o produto acabado, ou seja, o medicamento fitoterápico, devem ser apresentados os resultados dos testes realizados com um lote do medicamento de acordo com a forma farmacêutica.

A análise quantitativa dos marcadores relativos a cada espécie vegetal presente na formulação também é exigência em cada uma das etapas de produção. Alternativamente ao controle quantitativo de marcadores, pode ser apresentado, desde que relacionado com a atividade farmacológica, método validado de controle biológico da droga vegetal, do derivado vegetal e do medicamento fitoterápico (9).

Um dos principais facilitadores introduzidos pela RDC nº 14/2010 está relacionado aos medicamentos fitoterápicos compostos. A norma prevê que para

associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível, poderão ser apresentados os perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação (análise qualitativa), complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie (análise quantitativa) (9).

Os testes referentes ao CQ, quando terceirizados, devem ser executados em laboratórios certificados em Boas Práticas Laboratoriais (BPL) ou por empresas fabricantes de medicamentos que tenham Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) (9).

Com a publicação da RDC nº 14/2010, não houve restrição às formas anteriormente estabelecidas pela RDC nº 48/2004 para comprovação de segurança e eficácia. Assim sendo, um medicamento fitoterápico é considerado seguro e eficaz ao atender a uma das seguintes possibilidades: pontuação em literatura técnico-científica; levantamentos etnofarmacológicos ou de utilização; apresentar evidências a partir de ensaios toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos e clínicos; ou ainda, SUHVHQ o D Q D <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHURWRLP S(Q),LWF BGRSLFR

A pontuação em literatura deve ser comprovada pela apresentação de, no mínimo, seis pontos em estudos referenciados na "Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos", IN nº 5/2010, composta por 35 obras. Os pontos são conferidos de acordo com o nível da evidência clínica de eficácia e segurança, conforme escala descrita: três pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo A; dois pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo B; um ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo C; e meio ponto a cada inclusão em publicação técnico-científica indexada, brasileira e/ou internacional, que contenha informações relativas à segurança de uso e às indicações terapêuticas propostas. São consideradas para pontuação as edições das obras indicadas na norma ou suas versões atualizadas (9, 72).

Outra forma de comprovar segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos é através da tradição de uso, por meio de estudo etnofarmacológico ou etno-orientado de utilização e documentações técnico-científicas, como a FB (9). A RDC nº 14/2010 estabelece que estes estudos devem ser avaliados conforme os seguintes critérios: a) Indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo; b) Indicação para doenças de baixa gravidade; c) Coerência das indicações

terapêuticas propostas com as comprovadas pelo uso tradicional; d) Ausência de risco tóxico ao usuário; e) Ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros; e f) Comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 20 anos.

Quando a segurança e a eficácia de um medicamento fitoterápico forem comprovadas por tradicionalidade de uso, deve ser inserida a frase "Medicamento registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado" na bula, embalagem e material publicitário do medicamento (9, 71).

A terceira forma possível para se comprovar segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos é através da realização de estudos toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos, conforme RE nº 233/96 (66), e a realização de estudos de toxicidade pré-clínicos, conforme Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 (80), Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997 (81), ambas do CNS, RDC nº 39, 5 de junho de 2008 (82) e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica (BPPC).

Os ensaios de toxicidade aguda, subcrônica e crônica, além de estudo de genotoxicidade e avaliação toxicológica de medicamentos fitoterápicos de uso tópico. Os ensaios devem ser conduzidos com amostras padronizadas do derivado vegetal ou do medicamento fitoterápico, utilizando-se da mesma via de administração proposta para o medicamento (66), conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Ensaio de toxicidade para medicamentos fitoterápicos

Ensaio de Toxicidade	Dose	Animais	Duração do ensaio	Aplicação
Aguda	única ou fracionada administrada no período de 24 horas	mamíferos, 6 machos e 6 fêmeas	24 horas	para todos os medicamentos
Subcrônica	doses repetidas, no mínimo 3	mamíferos roedores, no mínimo 10 machos e 10 fêmeas e não-roedores, no mínimo 3 machos e 3 fêmeas	4 semanas	para medicamentos com indicação de uso de até 30 dias por ano
Crônica	doses repetidas, no mínimo 3	mamíferos roedores, no mínimo 10 machos e 10 fêmeas e não-roedores, no mínimo 3 machos e 3 fêmeas	12 semanas	para medicamentos com indicação de uso acima de 30 dias por ano ou de uso contínuo



produção e CQ, relatório de eficácia e segurança e, ainda, apresentar toda a documentação referente ao fabricante internacional (9).

Depois de concedido o registro, qualquer alteração ou inclusão a ser realizada no produto ou nos procedimentos relacionados à sua produção e controle deve ser submetida a uma nova avaliação de risco, em cada caso, e aprovadas pela Anvisa previamente à sua implementação pelo fabricante (67).

A Lei nº 6.360/1976, estabelece que a validade de registro de um medicamento é de cinco anos, assim sendo, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro, a detentora deverá apresentar à Anvisa provas de que o produto mantém as características de segurança, eficácia e qualidade. Para tanto, devem ser apresentados os relatórios de segurança e eficácia e relatórios de produção e CQ, em conformidade com a RDC nº 14/2010, caso já não tenham sido apresentados anteriormente (9).

No momento da renovação também deve ser comprovada a existência de um sistema de farmacovigilância para monitoramento de falhas terapêuticas e efeitos colaterais indesejáveis relacionados ao medicamento. De acordo com a RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, devem ser apresentados relatórios de farmacovigilância padronizados de acordo com o Periodic Safety Update Report (PSUR), modelo da ICH adotado internacionalmente, caso eventos adversos relacionados ao uso do medicamento tenham sido relatados (84). Adicionalmente, conforme determina a RDC nº 14/2010, a empresa deve apresentar relatórios de inspeção em farmacovigilância, em conformidade com a RDC nº 14/2010, caso já não tenham sido apresentados anteriormente (9).

Ao final da análise técnica de uma petição de registro, renovação ou pós-registro pela Anvisa, pode ser solicitado à empresa esclarecimentos ou informações sobre a documentação instruída quando do seu protocolo, através do envio de exigência técnica ao interessado. O prazo para cumprimento da exigência é de 30 dias a partir da data da confirmação de seu recebimento pela empresa. Este prazo pode ser prorrogado por período de 60 dias, e para casos específicos, como exigência técnica relacionada a inspeção sanitária e interdição, o prazo pode ser prorrogado por até 90 dias. Ao final deste prazo, a empresa que ainda não se encontra apta a cumprir a exigência formulada integralmente, poderá ainda solicitar

arquivamento temporário da solicitação. O arquivamento temporário é o ato formalizado mediante requerimento por meio do qual o interessado solicita o sobrestamento de petição que resulte abertura de processo, à vista de razões fundamentadas, não podendo ultrapassar o prazo de um ano a contar do seu requerimento. O arquivamento temporário de processo não interrompe, suspende ou prorroga os prazos para efeitos de revalidação de registro, nem cancela as obrigações decorrentes de exigências técnicas efetivadas. Portanto, para as petições de renovação de registro os prazos somente podem ser prorrogados até a data de vencimento do registro. Ao final deste prazo, a empresa deve solicitar o desarquivamento da solicitação, o que acarretará no prosseguimento da análise, e apresentar o cumprimento a todos os itens solicitados na exigência. O não cumprimento da exigência técnica acarreta o indeferimento da petição. O indeferimento vem a ser o ato produzido pela Anvisa seja pela conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório, seja pela insuficiência da documentação técnica exigida (86).

## 5 METODOLOGIA

No intuito de identificar, descrever e avaliar aspectos atuais concernentes ao registro de medicamentos fitoterápicos no país, foram investigados o perfil dos produtos registrados, as razões de indeferimento das solicitações de registro e renovação de registro e a percepção da sociedade, setor produtivo, meio acadêmico, e outros, em relação a atualização da principal norma que regulamenta o registro sanitário destes produtos.

Assim, para a condução deste trabalho, foram realizadas pesquisa e análise documental exploratória retrospectiva, utilizando abordagem qualitativa funcionalista.

### 5.1 TIPO DE ESTUDO

A pesquisa qualitativa fundamentada no materialismo histórico-dialético parte da descrição do fenômeno na sua aparência e essência, buscando as causas da existência dele e procurando explicar sua origem, suas relações e suas mudanças (87).

Portanto, esta pesquisa trata-se de um estudo exploratório por proporcionar maior familiaridade com o problema, tornando-o mais explícito.

A análise qualitativa permite ampliar a experiência do pesquisador acerca do objeto de estudo e descrever exaustivamente os fatos e fenômenos de determinada realidade (88).

Assim, a análise documental desponta como uma sequência de ações que permitem estudar e analisar um ou vários documentos para descobrir as circunstâncias que podem a eles estar relacionadas (89, 90).

Os documentos são registros escritos que podem ser usados como fonte de informações sobre o comportamento humano que permitem a compreensão das relações interpessoais e situações que expressam as formas de vida e de trabalho. A definição a seguir esboça aquilo que normalmente é entendido como documentos:



Documentos são artefatos padronizados na medida em que ocorrem tipicamente em determinados formatos como: notas, relatórios de caso, contratos, rascunhos, certidões de óbito, anotações diários, estatísticas, certidões, sentenças, cartas ou pareceres de especialistas (91).

A análise documental permite ainda uma visão aprofundada do documento primário em seu estado inicial, bruto.

Além disso, a riqueza e a estabilidade das informações contidas em documentos os tornam passíveis de re-análises, que sustentam e ou ratificam/validam os resultados obtidos (92).

## 5.2 COLETA DE DADOS

Todas as informações deste trabalho, constituídas de dados primários, foram obtidas a partir dos pareceres técnicos de indeferimento (PTI) de registros e renovações de registro de medicamentos fitoterápicos emitidos pela Anvisa no período de março de 2005 a março de 2010, do sistema Datavisa, do suplemento Anvisa no Diário Oficial da União (DOU) e das contribuições recebidas pela Anvisa entre 27 de maio e 26 de junho de 2009, oriundas da CP nº 31, de 26 de maio de 2009 (93).

### 5.2.1 Levantamento dos medicamentos fitoterápicos registrados

Considerando que de acordo com Flick (2009), os documentos normalmente estão disponíveis como textos, na forma impressa, podendo também estar na forma de arquivos eletrônicos (por exemplo, um banco de dados) (94), inicialmente foi feito um levantamento objetivando traçar, através de dados quali-quantitativos, o perfil dos registros válidos de medicamentos fitoterápicos no Brasil.

Para tanto, com base na lista de substâncias de origem vegetal cadastradas no banco de dados da Anvisa, foi realizado um levantamento através dos nomes populares e científicos das espécies vegetais no sistema Datavisa e no suplemento

Anvisa no DOU, através do link <[www.in.gov.br](http://www.in.gov.br)>, de todos os medicamentos fitoterápicos com registro válido em 31 de julho de 2011.

O Datavisa, Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, é um sistema interno, de acesso restrito, de cadastramento de dados utilizado pela Anvisa, e reúne dados sobre o cadastro de produtos e empresas e controla a tramitação e arquivamento de documentos na Agência. Produtos sob regulamentação da Anvisa têm sua composição descrita neste sistema. No caso de medicamentos, há informações sobre a composição de sua formulação, formas farmacêuticas e apresentações registradas, empresa detentora do registro, validade do registro e especificações de embalagem, cuidados de conservação, restrições de venda, etc. Através deste sistema, é possível acessar toda a documentação técnica com o histórico dos produtos, como: pareceres técnicos, comunicações da Agência com as empresas (realizadas através de ofícios), entre outras.

O Suplemento Anvisa faz parte da legislação da Agência e é publicado geralmente às segundas-feiras no DOU.

Nesta etapa do trabalho foram verificadas variedades e sinonímias botânicas e populares das espécies vegetais pesquisadas. Também foram coletadas informações relativas aos medicamentos fitoterápicos registrados, formas farmacêuticas, composição qualitativa, empresas detentoras e vencimento de registros.

Os medicamentos fitoterápicos com registro válido em 31 de julho de 2011 foram, então, classificados em simples e compostos, e em seguida, as espécies vegetais com medicamentos fitoterápicos simples registrados foram avaliadas quanto à sua classificação terapêutica, de acordo com a Portaria nº 64, de 28 de dezembro de 1984 (95), e restrição de uso e venda, conforme RDC nº 138/2003 (83). As espécies registradas como medicamentos fitoterápicos compostos, em associação, não foram classificadas, pois a categoria terapêutica é variável e dependente da associação em questão.

Logo após, foi verificada a distribuição geográfica das espécies vegetais com derivados registrados, conforme busca disponível no Missouri Botanical Garden, através do link <[www.mobot.org](http://www.mobot.org)>.

Por fim, foi avaliada a distribuição de registros por empresas, seu porte, conforme enquadramento adotado pela Anvisa (96) e localização geográfica.

Para esta etapa, foram adotados como critérios de exclusão:

- a) medicamentos registrados contendo substâncias de origem vegetal, não classificados como medicamentos fitoterápicos (como por exemplo, medicamentos específicos, medicamentos dinamizados ou medicamentos novos); e
- b) registros de medicamentos fitoterápicos expirados na data de 31 de julho de 2011.

### **5.2.2 Levantamento das razões de indeferimentos de registros e renovações de registro de medicamentos fitoterápicos**

Utilizando da ferramenta disponível no Datavisa de geração eletrônica de relatórios gerenciais, foi realizada uma busca com o objetivo de identificar, por meio de análise retrospectiva dos processos indeferidos, todos os números de expedientes referentes a solicitações de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos analisadas e que foram publicadas em DOU, no período entre março de 2005 e março de 2010, F R P R V W D W X V G H 3 F R e n o t a X t G D I ± L Q G H I H d u l s e a R, áquelas solicitações que, depois de sua análise concluída, foram consideradas como em desacordo com a legislação sanitária vigente.

O período considerado, de março de 2005 a março de 2010, justifica-se pelo fato de ser o período de vigência da norma anterior à RDC nº 14/2010, a RDC nº 48/2004, considerada à época, como a mais rígida do ponto de vista técnico, quando comparada às normas anteriores para o registro de medicamentos fitoterápicos.

De posse desses dados, no mesmo sistema Datavisa, foram realizadas buscas pelas páginas do sistema referentes a cada um desses expedientes, que correspondem, na verdade, a cada um dos medicamentos indeferidos. Nestas páginas foram identificados os PTI que embasaram o indeferimento da solicitação. Estes PTI foram então avaliados quanto às razões relacionadas que levaram ao indeferimento das solicitações de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos protocoladas por indústrias farmacêuticas junto à Anvisa.

Os PTI são constituídos de cinco partes fundamentais: identificação da empresa e do medicamento em questão, descrição detalhada da solicitação (no caso deste trabalho, registro ou renovação de registro), breve relato de toda a

documentação submetida à análise, conclusão do parecerista ± servidor da Anvisa ocupante do cargo de especialista em regulação e vigilância sanitária ± com os argumentos que embasaram a decisão pelo indeferimento da solicitação e assinatura do especialista responsável pela análise do pleito e de seus superiores hierárquicos, co-responsáveis pela análise.

Foram também identificadas as espécies vegetais recorrentes entre aquelas com solicitações de registro e renovação de registro indeferidas.

Para esta etapa, foram adotados como critérios de exclusão:

a) PTI que mesmo identificados como relacionados a medicamentos fitoterápicos, não se referiam a esta classe de medicamentos (condição verificada após análise do documento);

b) PTI não localizados através do Datavisa (processo virtual) e de busca no processo físico; e

c) PTI relacionados a expedientes criados para possibilitarem a publicação de registro ou renovação de registro após análise do recurso administrativo com manifestação favorável ao impetrante da ação.

### **5.2.3 Avaliação das contribuições recebidas pela Anvisa na Consulta Pública nº 31/2009**

A CP nº 31, publicada em 27 de maio de 2009, teve a finalidade de apresentar ao setor regulado e à sociedade em geral a proposta de nova Resolução que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos junto à Anvisa, em substituição, a título de revisão e atualização, da então RDC nº 48/2004 (93).

Sendo assim, com o objetivo de avaliar as contribuições recebidas pela Anvisa, foram coletados do processo da CP nº 31/2009 todos os formulários para envio de contribuições em CP (FCCP) recebidos pela Anvisa entre 27 de maio e 26 de junho de 2009, período em que a CP esteve aberta a contribuições da sociedade (93).

Foram, então, coletados dos FCCP os seguintes dados: número de contribuições, número de participantes por unidade da federação e segmentos a que

pertencem, forma de conhecimento e opinião sobre a CP. Os dados relacionados aos segmentos, forma de conhecimento e opinião foram coletados através de perguntas diretas com múltiplas alternativas para escolha do participante. O modelo de FCCP encontra-se no Anexo A. Foi, ainda, realizada análise do conteúdo técnico das contribuições recebidas em CP.

### 5.3 ANÁLISE QUALITATIVA DE DOCUMENTOS INSTITUCIONAIS

A técnica de análise documental se baseia na análise minuciosa do conteúdo dos documentos selecionados.

Segundo Bardin (1988), esta técnica se caracteriza como:

um conjunto de operações que através do tratamento das informações contidas nos documentos acumulados objetiva a representação condensada e de forma conveniente da informação. Com o uso de procedimentos de sistematização busca o armazenamento de informações de modo variável e facilita o acesso às mesmas, para que se obtenha o máximo de dados (aspecto quantitativo) e com o máximo de pertinência (aspecto qualitativo) (97).

Assim, todos os documentos foram submetidos à leitura a fim de captar, refletir e associar os conteúdos do material, tais como informações, esquemas lógicos e quadros teóricos (97, 98).

Na etapa seguinte, onde foi dada continuidade à exploração do material, foram feitos recortes em unidades de contexto e de registro, de forma a possibilitar a classificação dos diversos trechos do conteúdo documental dos PTI e FCCP em uma das categorias indicadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Recortes para classificação do conteúdo documental em análise

<b>Relatório documental</b>	<b>Relatório técnico</b>	<b>Relatório de produção</b>	<b>Controle da qualidade</b>	<b>Relatório de estabilidade</b>	<b>Segurança e eficácia</b>	<b>Boas Práticas de Fabricação</b>
<p>Formulário de Petição (FP) 1 e 2;</p> <p>Alvará sanitário;</p> <p>Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT);</p> <p>Notificação de lote piloto.</p>	<p>Modelo de bula;</p> <p>Modelo de rotulagem;</p> <p>Nome comercial;</p> <p>Restrição de venda/ uso.</p>	<p>Fórmula qualitativa e quantitativa;</p> <p>Critérios de identificação do lote industrial;</p> <p>Etapas da produção;</p> <p>Metodologia de controle do processo produtivo.</p>	<p>Laudo de análise da droga e derivado vegetal e medicamento, incluindo as especificações e laudo do fornecedor da matéria-prima.</p> <p>Referência farmacopeica ou validação de metodologia analítica;</p> <p>Controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET);</p> <p>Análise quantitativa;</p> <p>Análise qualitativa;</p> <p>Análise microbiológica;</p> <p>Controle dos excipientes.</p>	<p>Análise quantitativa;</p> <p>Análise qualitativa;</p> <p>Limites microbianos;</p> <p>Temperatura, umidade e frequência de realização dos testes;</p> <p>Outros ensaios dependentes da forma farmacêutica;</p> <p>Relatório incompleto.</p>	<p>Pontuação em literatura técnico-científica;</p> <p>Ensaio pré-clínicos e clínicos;</p> <p>Tradicionalidade de uso;</p> <p>Presença na lista de registro simplificado;</p> <p>Racionalidade de associações.</p>	<p>Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC).</p>

A abordagem funcionalista, objetivista, assume a existência de uma realidade única e externa ao pesquisador, sendo que há algo concreto a ser capturado. Nesse sentido, os dados já existem no mundo, cabendo ao pesquisador a tarefa de coletá-los para explicar um mundo estruturado por leis que podem ser identificadas, manipuladas ou controladas para dar suporte à teoria científica (99).

Desta forma, não cabe ao pesquisador a produção de dados, mas sim a sua observação objetiva, com a finalidade de explicar e prever, de forma parcimoniosa, o fenômeno, enfatizando generalizações e universalidade. Assim, os dados coletados podem ser tratados por técnicas precisas e bem estabelecidas de mensuração.

Após a fase de exploração, os conteúdos recolhidos irão se constituir em dados quantitativos e/ou análises reflexivas, conforme quadro acima.

A fim de garantir a organização do material coletado para a análise documental, foram adotadas algumas normas de validação do procedimento (97, 98):

**Exaustividade:** adotando a seleção de documentos que contemplam o objeto do estudo.

**Representatividade:** amostragem de todos os PTI de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos, informações sobre os medicamentos fitoterápicos registrados e FCCP.

**Pertinência:** os documentos pesquisados tornam-se capazes de responder, através de informações neles contidas, aos objetivos do estudo.

Em seguida, foram comparadas as sugestões recebidas em CP com as razões de indeferimento de registro e renovação de registro, no sentido de possibilitar uma reflexão acerca da percepção do ente regulado e da sociedade em geral frente às dificuldades concretas encontradas pela indústria farmacêutica no momento da elaboração do processo de registro de medicamentos fitoterápicos.

Com base nestas informações, foi possível traçar o perfil dos registros de medicamentos fitoterápicos no Brasil, qualificar e quantificar as razões de indeferimento e as principais queixas dos setores especializados (indústrias farmacêuticas, profissionais de saúde, academia, entre outros) e da sociedade em geral.

#### 5.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Na análise de documentos institucionais, algumas questões se esboçam no tocante ao tratamento ético da identidade dos sujeitos produtores, as citações de referências espaço-temporais e de siglas designando órgãos envolvidos na produção do documento (100).

Assim, no escopo da análise documental, torna-se relevante definir o tratamento ético da identidade.

O caráter qualitativo, quase sempre, tem como ponto de vista e premissa básica a percepção do dito como elemento caracterizador do foco em investigação, sem, para tanto, haver uma necessidade de se revelar a identidade nomeada dos locutores. A revelação da identidade torna-se relevante para a pesquisa, quando o foco de investigação centra-se na análise de sujeitos específicos, como acontece nos estudos de caso (100).

O propósito da pesquisa é investigar a situação atual dos registros de medicamentos fitoterápicos. Assim sendo, não há necessidade, neste caso, de se explicitar o nome das empresas envolvidas e nem o nome dos medicamentos, porque o foco não está relacionado ao tratamento que determinada instituição dá a sua documentação regulatória sanitária. Além disso, expor o nome de empresas e produtos desloca o foco da investigação para o trabalho realizado em determinada instituição. Esse cuidado, além de resguardar o pesquisador e a instituição de quaisquer implicações de natureza ética, enfatiza a focalização da análise dos dados em si, intensificando sua relevância para a pesquisa.



## 6 RESULTADOS

### 6.1 LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS

Os dados coletados do sistema Datavisa e do suplemento Anvisa no DOU mostraram que havia, em 31 de julho de 2011, 382 medicamentos fitoterápicos com registro sanitário válido no Brasil. Destes, 357 (93,45%) são medicamentos fitoterápicos simples e 25 (6,55%) são associações fitoterápicas, conforme Figura 1.

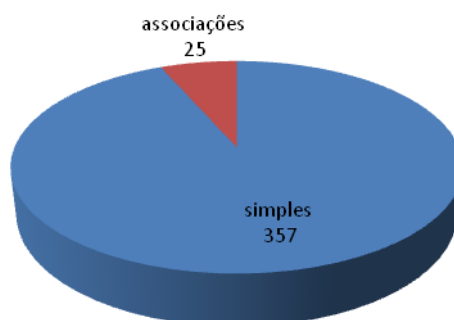


Figura 1 - Número de medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil em julho de 2011

Os 382 medicamentos fitoterápicos com registro válido apresentam-se, principalmente, sob as formas farmacêuticas cápsula (42%), comprimido (25%), solução oral (13%) e xarope (10%), conforme Figura 2, e são provenientes de derivados de 98 espécies vegetais. São 74 espécies vegetais com derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples e 43 espécies com medicamentos fitoterápicos compostos. Para 20 espécies há derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples e compostos. As espécies com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples são apresentadas na Tabela 2.

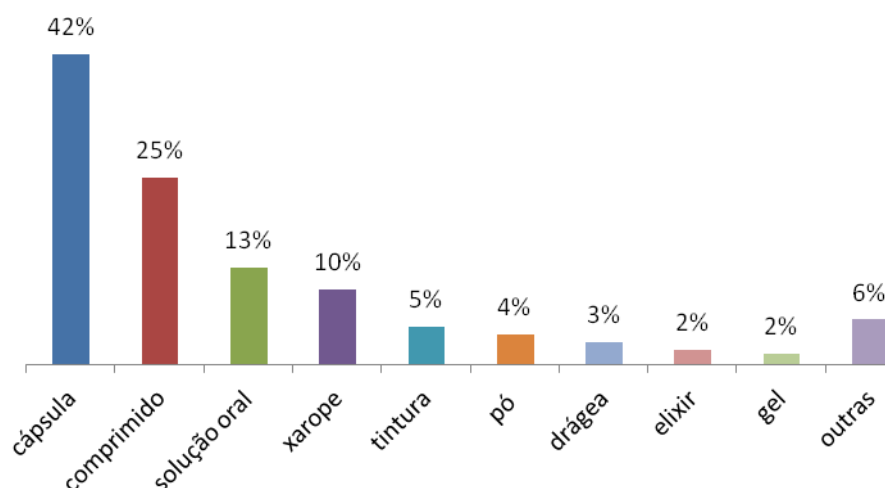


Figura 2 - Formas farmacêuticas registradas em julho de 2011

Tabela 2 - Espécies vegetais com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples em julho de 2011

Espécie vegetal (nomenclatura botânica e popular)	Número de registros
<i>Aesculus hippocastanum</i> (Castanha da Índia)	23
<i>Mikania glomerata</i> (Guaco)	21
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	20
<i>Cynara scolymus</i> (Alcachofra)	17
<i>Cassia angustifolia</i> , <i>Cassia senna</i> e <i>Senna alexandrina</i> (Sene)	17
<i>Valeriana officinalis</i> (Valeriana)	17
<i>Passiflora incarnata</i> (Maracujá)	16
<i>Peumus boldus</i> (Boldo)	16
<i>Maytenus ilicifolia</i> (Espinheira-Santa)	14
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	14
<i>Plantago psyllium</i> (Psílio)	12
<i>Hypericum perforatum</i> (Hipérico)	10
<i>Glycine max</i> (Soja)	8
<i>Harpagophytum procumbens</i> (Garra do diabo)	8
<i>Rhamnus purshiana</i> (Cáscara sagrada)	8

\**Cassia angustifolia*, *Cassia senna* e *Senna alexandrina* são sinonímias botânicas.

Dentre as espécies vegetais com derivados registrados, 36,7% apresentam-se distribuídas geograficamente na Ásia, outros 36,7% na Europa, 26,5% na América do Sul, 20,5% na América Central ou do Norte, 14,3% na África e 2,1% na Oceania, conforme Figura 3. Especificamente no tocante ao Brasil, 18,4% das espécies com derivados registrados encontram-se distribuídas no país.

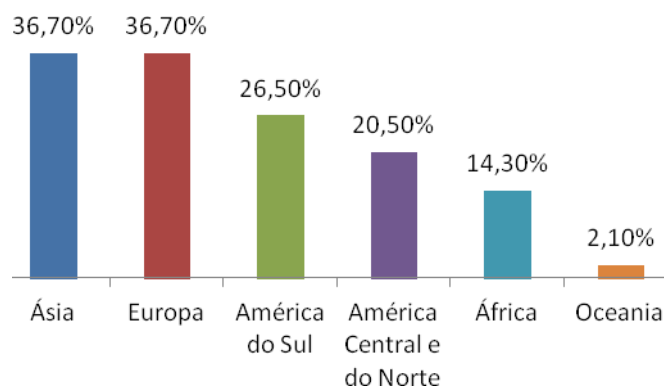


Figura 3 - Distribuição geográfica das espécies vegetais com derivados registrados em julho de 2011

Conforme Tabela 3, as espécies vegetais brasileiras com o maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples são *Mikania glomerata* e *Passiflora incarnata*, seguidas por *Maytenus ilicifolia* e *Paullinia cupana*.

Tabela 3- Espécies vegetais brasileiras com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples e indicação/ação terapêutica

Espécie vegetal (nomenclatura botânica e popular)	Número de registros	Indicação/ação terapêutica
<i>Mikania glomerata</i> (Guaco)	21	Expectorante, broncodilatador
<i>Passiflora incarnata</i> (Maracujá)	16	Ansiolítico leve
<i>Maytenus ilicifolia</i> (Espinheira-Santa)	14	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal
<i>Paullinia cupana</i> (Guaraná)	4	Psicoestimulante/astenia

Conforme a Portaria nº 64/1984 (95) e a RDC nº 138/2003 (83), as espécies vegetais com derivados registrados como fitoterápicos simples foram organizadas de acordo com a classificação terapêutica principal comprovada no momento do registro e com a restrição de uso e venda (Tabela 4).

Tabela 4 - Classificação terapêutica principal e restrição de uso e venda dos medicamentos fitoterápicos simples registrados em julho de 2011 (continua)

<b>Categoria terapêutica</b>	<b>Espécies vegetais (nomenclatura botânica)</b>	<b>Restrição de uso e venda</b>
Analgésicos contra enxaqueca	Tanacetum parthenium	Sob prescrição médica
Analgésicos	Salix alba	Sem prescrição
Andrógeno	Tribulus terrestris	Sob prescrição médica
Ansiolíticos simples	Passiflora incarnata, Melissa officinalis, Matricaria recutita	Sem prescrição
	Valeriana officinalis* e Piper methysticum*	*Sob prescrição médica
Antiagregante plaquetário	Ginkgo biloba	Sob prescrição médica
Antialérgicos	Petasites hybridus	Sob prescrição médica
Antiarrítmico	Crataegus oxyacantha	Sob prescrição médica
Antidepressivos	Hypericum perforatum	Sob prescrição médica
Antiespasmódico	Atropa belladonna, Matricaria recutita, Melissa officinalis, Mentha x piperita, Peumus boldus	Sem prescrição
	Papaver somniferum*	*Sob prescrição médica
Anti-hemorroidários (tópico)	Hamamelis virginiana	Sem prescrição
Anti-hipertensivo	Rauwolfia serpentina	Sob prescrição médica
Antilipêmicos	Oryza sativa	Sob prescrição médica
Antiinflamatórios (oral)	Borago officinalis, Boswellia serrata, Harpagophytum procumbens, Oenothera biennis, Uncaria tomentosa	Sob prescrição médica
Antiinflamatórios (tópico)	Capsicum annum, Matricaria recutita, Uncaria tomentosa Cordia verbenacea*	Sem prescrição *Sob prescrição médica
Antiparasitários	Mentha crisper	Sob prescrição médica
Antissépticos urinários simples	Arctostaphylus uva-ursi	Sob prescrição médica
Antiulcerosos	Maytenus ilicifolia	Sem prescrição
Antivaricosos de ação sistêmica, inclusive anti-hemorroidário	Aesculus hippocastanum, Hamamelis virginiana	Sem prescrição
	Pinus pinaster*, Melilotus officinalis*	*Sob prescrição médica
Antivertiginoso	Ginkgo biloba	Sob prescrição médica
Cicatrizante (tópico)	Aloe vera, Symphytum officinale	Sem prescrição
	Stryphnodendron barbatiman*	*Sob prescrição médica
Climatério (coadjuvante no alívio dos sintomas)	Cimicifuga racemosa, Glycine max, Trifolium pratense	Sob prescrição médica
Colagogos e coleréticos	Peumus boldus, Cynara scolymus, Rosmarinus officinalis	Sem prescrição
Diuréticos	Equisetum arvense	Sem prescrição

Tabela 4 - (conclusão) Classificação terapêutica principal e restrição de uso e venda dos medicamentos fitoterápicos simples registrados em julho de 2011

<b>Categoria terapêutica</b>	<b>Espécies vegetais</b>	<b>Restrição de uso e venda</b>
Estimulantes do apetite	Cinchona calisaya	Sem prescrição
Expectorantes	Mikania glomerata, Sambucus nigra, Glycyrrhiza glabra, Eucalyptus globulus, Chephaelis ipecacuanha, Nasturtium officinale,	Sem prescrição
	Ananas comosus*, Hedera helix*, Mentha x piperita*	*Sob prescrição médica
Imunomodulador	Echinacea purpurea	Sob prescrição médica
Colagogo, colerético e hepatoprotetor	Silybum marianum	Sem prescrição
Iodoterapia	Fucus vesiculosus	Sob prescrição médica
Laxante irritantes ou estimulantes	Senna alexandrina, Rhamnus purshiana, Operculina alata	Sem prescrição
Laxantes incrementadores do bolo intestinal	Plantago psyllium	Sem prescrição
Moduladores do apetite e produtos para dietas especiais	Garcinia cambogia	Sob prescrição médica
Outros produtos com ação na pele e mucosas	Arnica montana	Sem prescrição
Outros produtos com ação no trato urinário	Pygeum africanum, Serenoa repens	Sob prescrição médica
Outros produtos com ação sobre o aparelho cardiovascular	Centella asiatica, Vitis vinifera, Camelia sinensis Vaccinium myrtillus*	Sem prescrição *Sob prescrição médica
Outros produtos para o aparelho respiratório	Sambucus nigra, Polygala senega	Sem prescrição
	Pelargonium sidoides*	*Sob prescrição médica
Outros produtos para uso em ginecologia e obstetrícia	Vitex agnus-castus	Sob prescrição médica
Produtos ginecológicos antiinfeciosos tópicos simples	Schinus terebenthifolius	Sob prescrição médica
Proteção, aparência e cicatrização de pele e mucosas	Polypodium leucotomos	Sem prescrição
Psicoanaléptico	Paullinia cupana, Panax ginseng, Pfaffia glomerata	Sem prescrição
	Rhodiola rosea*	*Sob prescrição médica
Vasodilatadores	Ginkgo biloba	Sob prescrição médica

Além das espécies apresentadas anteriormente, há ainda outras 23 espécies vegetais com derivados registrados exclusivamente como medicamentos fitoterápicos compostos. São elas: *Aconitum napellus*, *Aloe ferox*, *Anthemis nobilis*, *Caryophyllus aromaticus*, *Cassia fistula*, *Cereus peruvianus*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Coriandrum sativum*, *Erythrina mulungu*, *Gentiana lutea*, *Humulus lupulus*, *Jateorhiza palmata*, *Myroxylon balsamum*, *Passiflora alata*, *Peltodon radicans*, *Persea gratissima*, *Physalis angulata*, *Piptadenia colubrina*, *Ptychopetalum olacoides*, *Rheum palmatum*, *Tamarindus indica*, *Trichilia catigua* e *Zingiber officinale*.

Em julho de 2011 havia 78 empresas com registros de medicamentos fitoterápicos válidos junto a Anvisa. Deste total, a maioria encontra-se geograficamente localizada na região Sudeste do país (61,53%), seguida pela região Sul (21,80%), conforme Figura 4.

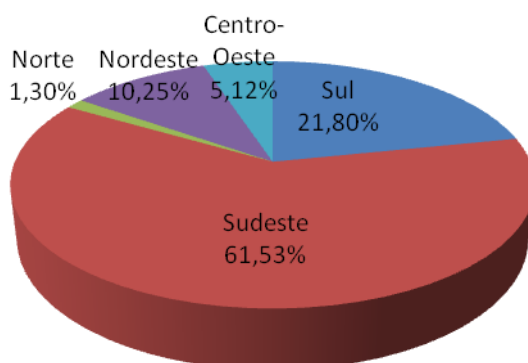


Figura 4 - Empresas detentoras de registro de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011 por região do Brasil

Quando é feita a distribuição do número de medicamentos fitoterápicos registrados por região de origem da empresa detentora do registro, também é a região Sudeste aquela com o maior número de produtos registrados (53,60%), seguida pela região Sul (36,70%), conforme Figura 5.

As quatro empresas detentoras dos maiores números de registros de medicamentos fitoterápicos no Brasil possuem juntas mais de um quarto de todos os registros válidos até julho de 2011. Destas, apenas uma detém mais de 10% dos registros válidos.

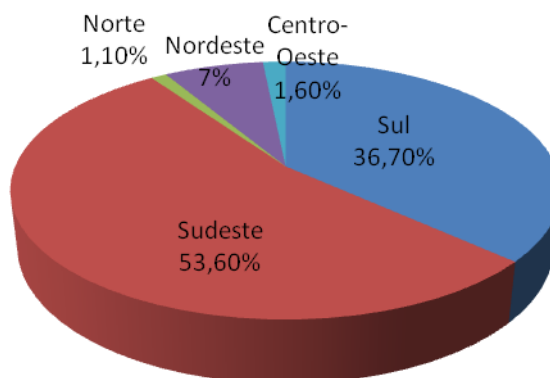


Figura 5 - Registros de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011 por região do Brasil

Dentre as 78 empresas detentoras de registros de medicamentos fitoterápicos, 60,25% são consideradas pela Anvisa como de grande porte, 21,80% são de médio porte, 15,38% de pequeno e 2,57% são microempresas, conforme Figura 6.

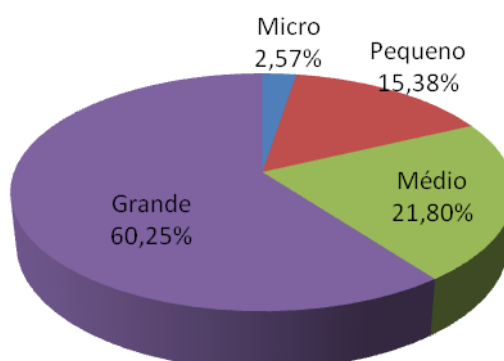


Figura 6 - Porte das empresas detentoras de registros de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011

Considerando a estratificação por números de registros válidos, 54% dos registros pertencem a empresas de grande porte, 28,35% a empresas de médio porte, 16,30% a empresas de pequeno porte e 1,35% a microempresas, conforme Figura 7.

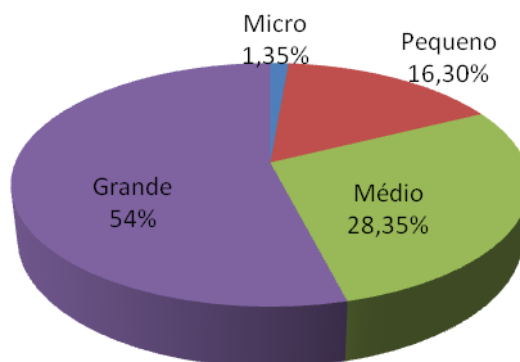


Figura 7 - Registros de medicamentos fitoterápicos válidos em julho de 2011 por porte das empresas detentoras

## 6.2 LEVANTAMENTO DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTOS EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Para o período considerado, março de 2005 a março de 2010, houve 717 publicações no DOU relacionadas às petições de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos. Deste total, 335 estavam relacionadas às petições de registro e 382 às de renovação de registro (Tabela 5).

Tabela 5 - Registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos (2005-2010)

Tipo de solicitação	Número de deferimentos (%)	Número de indeferimentos (%)	Total (%)
Registro	202 (60%)	133 (40%)	335 (100%)
Renovação de registro	190 (50%)	192 (50%)	382 (100%)
<b>Total</b>	<b>392</b>	<b>325</b>	<b>717</b>

Aproximadamente 55% (392) das publicações do período foram de deferimentos e 45% (325) de indeferimentos (Figura 8), sendo que para as petições de registro o índice de deferimentos foi de 60%, e para as de renovação 50%.



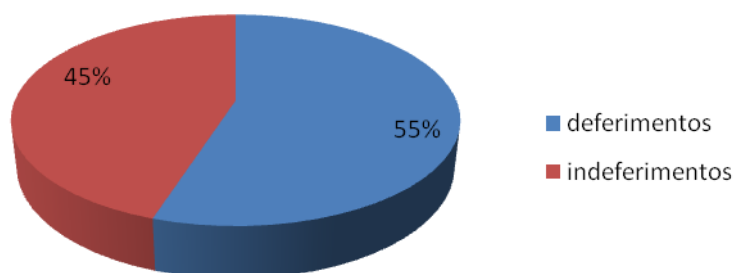


Figura 8 - Deferimentos e indeferimentos em medicamentos fitoterápicos (2005-2010)

### 6.2.1 Indeferimentos de solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos

Foram encontrados 133 expedientes relacionados a solicitações de registro indeferidas no período. Na Figura 9 é indicado o número de deferimentos e indeferimentos ano a ano, considerando o período avaliado.

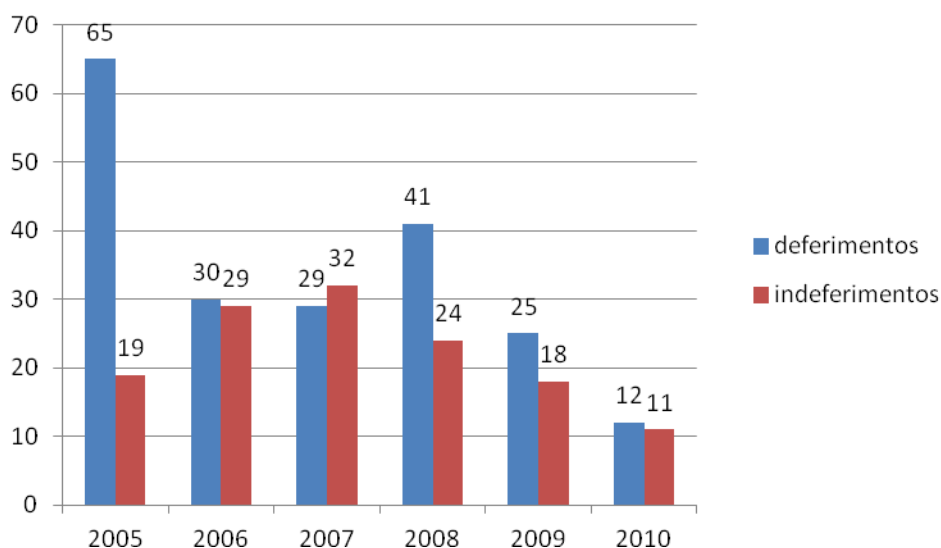


Figura 9 - Número de deferimentos e indeferimentos das solicitações de registro por ano

No entanto, dois expedientes cadastrados como relacionados a medicamentos fitoterápicos não pertenciam a esta classe de medicamentos. Tratavam-se de mistura de ativos derivados vegetais e vitaminas, hoje classificados

como medicamentos específicos. Por este motivo os dois expedientes foram excluídos da análise documental realizada e dos dados apresentados a seguir.

Assim sendo, do total de 131 indeferimentos relacionados a medicamentos fitoterápicos, 85% (112) estão relacionados a medicamentos fitoterápicos simples e outros 15% (19) a fitoterápicos compostos (Figura 10).

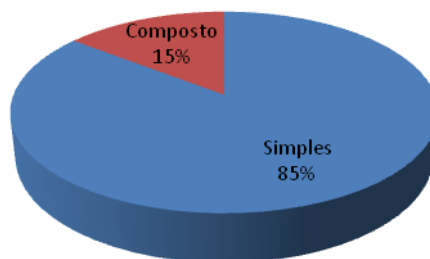


Figura 10 - Perfil das solicitações de registro indeferidas (2005-2010)

Os 112 indeferimentos de solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos simples estão relacionados diretamente a 45 espécies vegetais, a uma espécie de fungo e uma de alga (Tabela 6).

Dos 19 indeferimentos relacionados aos medicamentos fitoterápicos compostos, quatro referem-se à associação *Cynara scolymus* + *Peumus boldus* e dois à associação *Passiflora incarnata* + *Crataegus oxyacantha* + *Salix Alba*, sendo estas as associações prevalentes entre os indeferimentos.

A Tabela 7 aponta o número de espécies vegetais encontradas em cada uma das 19 associações indeferidas.

Tabela 6 - Espécies com derivados indeferidos (registro de medicamentos fitoterápicos simples)

<b>Espécie</b>	<b>Indeferimentos</b>	<b>Espécie</b>	<b>Indeferimentos</b>
Ginkgo biloba	13	Valeriana officinalis	2
Mikania glomerata	9	Uncaria tomentosa	2
Panax ginseng	7	Agaricus blazei*	1
Glycine max	5	Baccharis trimera	1
Maytenus ilicifolia	4	Borago officinalis	1
Passiflora incarnata	4	Centella asiatica	1
Peumus boldus	4	Citrus aurantium	1
Piper methysticum	4	Garcinia cambogia	1
Aesculus hippocastanum	3	Glycyrrhiza glabra	1
Arnica montana	3	Harpagophytum procumbens	1
Atropa belladonna	3	Macadamia integrifolia	1
Paullinia cupana	3	Matricaria chamomilla	1
Senna alexandrina	3	Mentha piperita	1
Cimicifuga racemosa	2	Phyllanthus niruri	1
Cinchona calisaya	2	Picrasma crenata	1
Cynara scolymus	2	Rhamnus purshiana	1
Fucus vesiculosus*	2	Ruscus aculeatus	1
Hamamelis virginiana	2	Solanum melogena	1
Hedera helix	2	Statice brasiliensis	1
Hypericum perforatum	2	Sylibum marianum	1
Operculina alata	2	Tanacetum parthenium	1
Rheum palmatum	2	Tribulus terrestris	1
Serenoa repens	2	Vitis vinifera	1
Trifolium pratense	2		
<b>Total de indeferimentos</b>			<b>112</b>

\* Agaricus blazei é um fungo multicelular e Fucus vesiculosus é uma alga.

Tabela 7 - Número de espécies vegetais nas associações indeferidas (registro de medicamentos fitoterápicos compostos)

<b>Número de medicamentos fitoterápicos compostos indeferidos</b>	<b>Número de espécies vegetais associadas</b>
7	2
5	3
4	4
2	5
1	9
<b>Total = 19</b>	<b>Média de espécies por medicamento fitoterápico composto indeferido = 3,36</b>

De acordo com a análise realizada, a principal razão de indeferimento das solicitações de novos registros de medicamentos fitoterápicos está relacionada ao CQ das matérias-primas ou produto acabado (42%), seguida da ausência de cumprimento das exigências técnicas formuladas pela Anvisa (29%), relatório contendo os estudos de estabilidade (21,5%), comprovação da segurança de uso e eficácia terapêutica do medicamento (21,5%), não comprovação da certificação em BPFC (18,5%), relatório técnico do medicamento (17%), cumprimento de exigência fora do prazo ou ausência de desarquivamento do processo de registro (17%), relatório documental (6%) e relatório de produção (2,5%), conforme disposto na Figura 11.

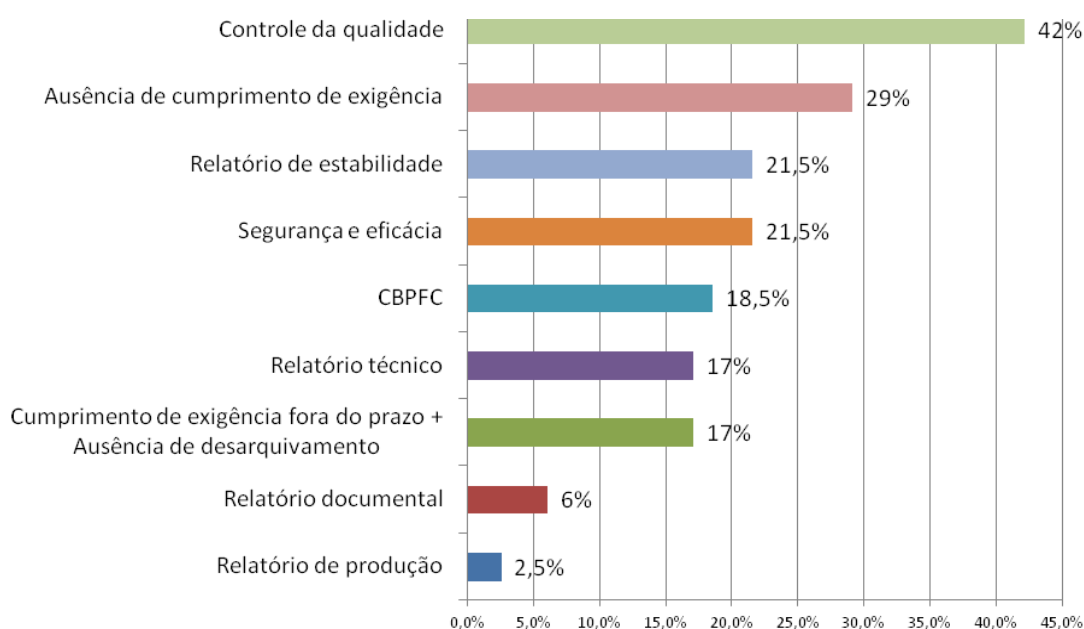


Figura 11 - Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos

As Figuras a seguir mostram, de forma estratificada, as principais razões de indeferimento das solicitações de novos registros para medicamentos fitoterápicos simples (Figura 12) e compostos (Figura 13).

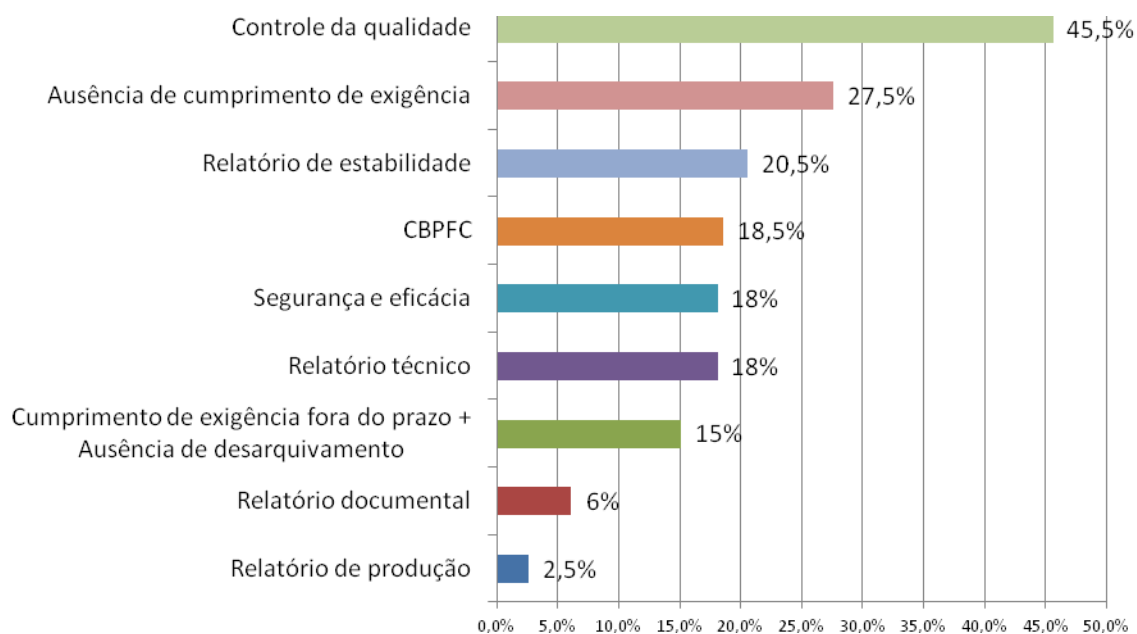


Figura 12 - Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos simples

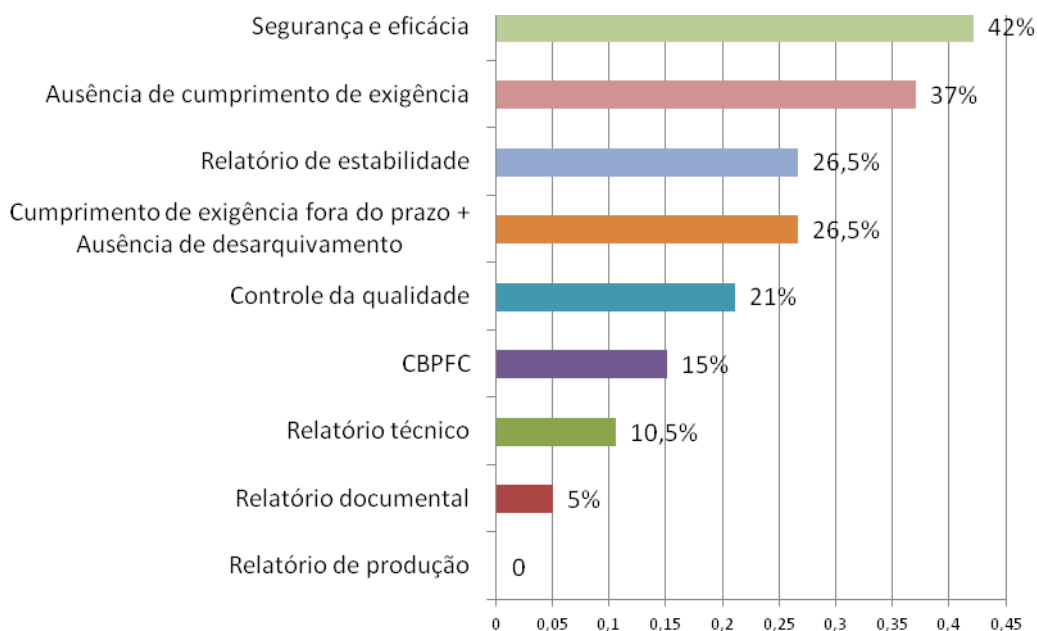


Figura 13 - Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos compostos

Dentre as razões de indeferimento relacionadas ao CQ das matérias-primas, 77% estavam relacionadas a problemas na análise quantitativa e 43,5% à análise qualitativa do derivado vegetal, seguidas de problemas relacionados aos excipientes

que compõem a formulação (6%), laudos de fornecedores (6%), controle da EET (4%) e, finalmente, a análise microbiológica das matérias-primas (2%), conforme mostrado na Figura 14.

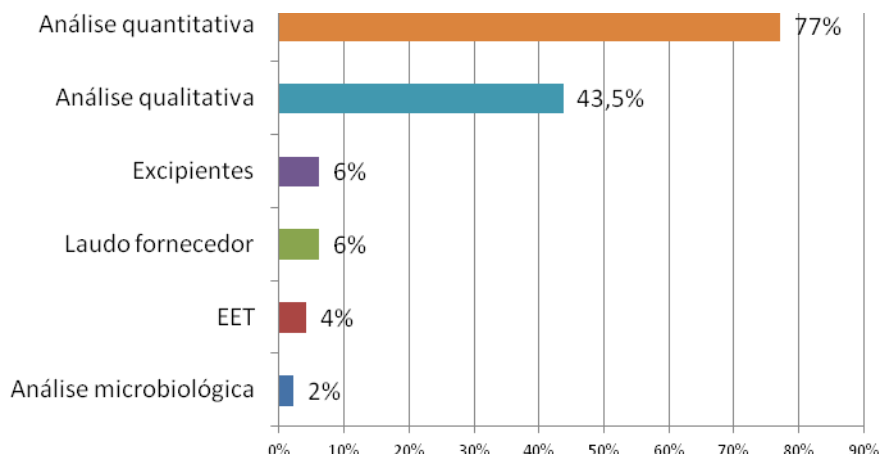


Figura 14 - Indeferimentos de registro relacionados ao controle da qualidade das matérias-primas

Foi observado que a validação da metodologia analítica quantitativa das matérias-primas constituiu uma razão recorrente de indeferimento, sendo a causa direta de 21,5% dos indeferimentos das solicitações de registro. Sendo assim, os resultados da avaliação apontam que algumas não conformidades foram concomitantes e que dos 21,5%, mais da metade (57%), estavam relacionados a ausência da comprovação de especificidade/seletividade ou linearidade do método analítico empregado, seguidos pela ausência de comprovação da precisão ou exatidão (53,5%), robustez (47%) e problemas relacionados ao padrão analítico empregado no processo - seu grau de pureza e caracterização (21,5%), de acordo com a Figura 15. Além disso, problemas relacionados aos cromatogramas gerados pelo estudo, como má qualidade da imagem e método, tempo de retenção variável para uma mesma substância, valor de área variável para uma mesma concentração, ausência de sinais característicos de determinada espécie e presença de sinais não identificados, foram detectados em 43% dos casos.

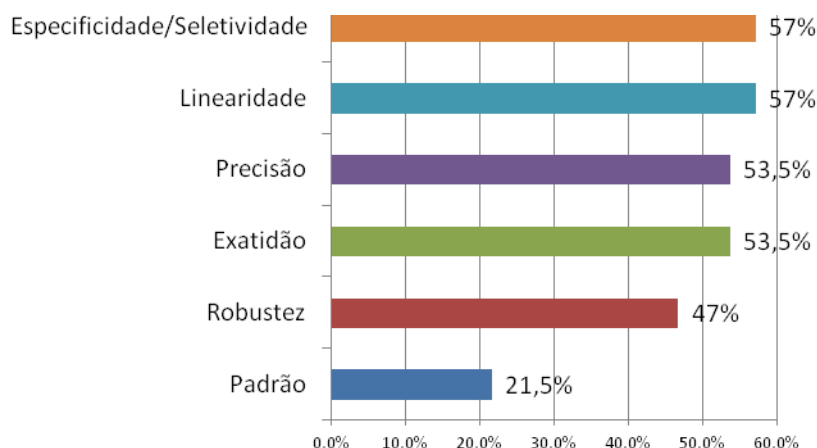


Figura 15 - Indeferimentos de registro relacionados à validação de metodologia analítica de matérias-primas

Dentre as razões de indeferimento relacionadas ao CQ do produto acabado, o medicamento, 87,5% estavam relacionadas à análise quantitativa, 39,5% à análise qualitativa, 10,5% a especificações do medicamento, e 2% às análises microbiológicas (Figura 16).

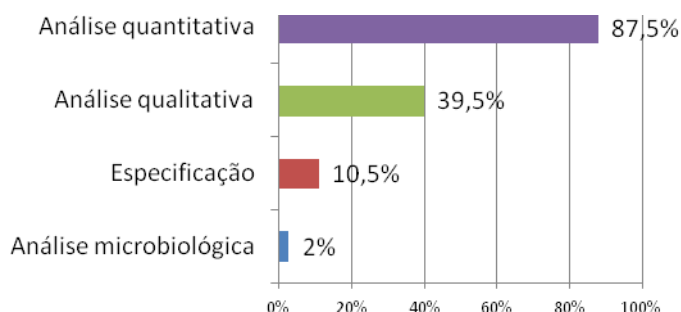


Figura 16 - Indeferimentos de registro relacionados ao controle da qualidade do produto acabado

A validação da metodologia analítica quantitativa para o medicamento também foi uma razão recorrente de indeferimento, estando presente em 26,5% dos indeferimentos das solicitações registro. Os parâmetros linearidade (68,5%) e exatidão (65%) aparecem como os principais problemas detectados, seguidos por especificidade/seletividade (54,5%), precisão (48,5%), robustez (45,5%) e problemas com o padrão utilizado (20%), de acordo com a Figura 17. Problemas relacionados aos cromatogramas gerados pelo estudo, como má qualidade da imagem e método,

tempo de retenção variável para uma mesma substância, valor de área variável para uma mesma concentração, ausência de sinais característicos de determinada espécie e presença de sinais não identificados, foram detectados em 31,5% dos casos.

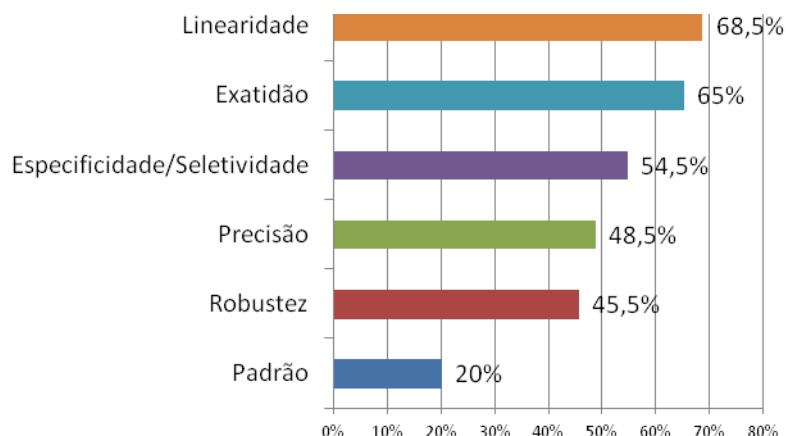


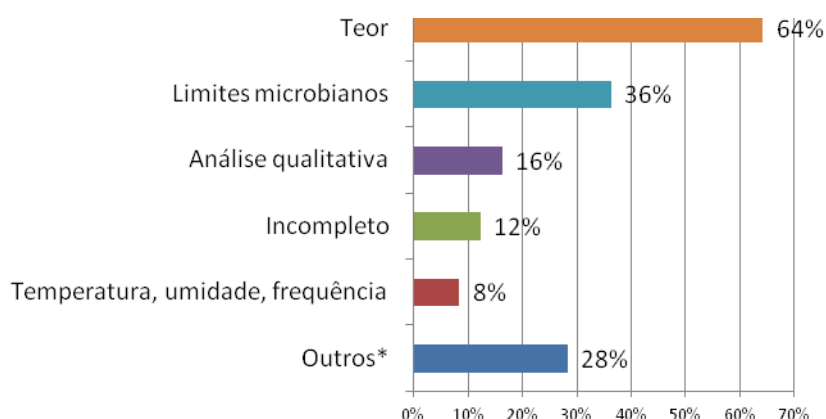
Figura 17 - Indeferimentos de registro relacionados à validação de metodologia analítica do produto acabado

O relatório contendo os estudos de estabilidade do medicamento também foi apontado como importante razão de indeferimento. As Figuras 18 e 19 apontam as principais causas de indeferimentos dentre aquelas relacionadas à estabilidade acelerada e de longa duração. Para as duas condições de estudo, o teor (64% e 72%, respectivamente) e os limites microbianos (36% e 32%, respectivamente) são apontados como as principais causas de indeferimentos. No estudo de estabilidade acelerada, as razões de indeferimentos relacionadas ao teor e limites microbianos são seguidas pela análise qualitativa (16%), apresentação de estudo incompleto (12%), condições de estudo fora dos parâmetros estabelecidos pela RE nº 1/2005 ± temperatura, umidade e frequência de realização dos testes (8%) e outros (28%). Por sua vez, no estudo de longa duração, a sequência de razões de indeferimentos que se seguem são condições de estudo fora dos parâmetros estabelecidos (12%), apresentação de estudo incompleto (12%), análise qualitativa (8%) e outros (24%).

Com relação aos indeferimentos motivados por problemas na comprovação da segurança e da eficácia (21,5%), aproximadamente um terço dos casos (35,5%) estão relacionados à tentativa de comprovação através do registro simplificado (IN nº 5/2008), seguido por 25% com levantamento inadequado de dados da literatura

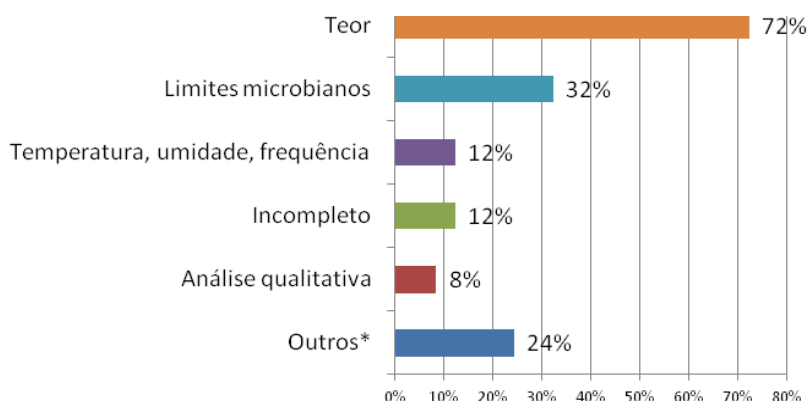


(IN nº 5/2010), 22% com estudos clínicos e 7% por tradicionalidade de uso. Além disso, 18% dos casos de indeferimento estão ligados à ausência de comprovação da segurança de uso, eficácia terapêutica ou racionalidade de associações de derivados vegetais. Assim sendo, um mesmo indeferimento pode estar relacionado a mais de uma das razões apontadas na Figura 20, já que dados de literatura e de tradicionalidade de uso, por exemplo, podem não comprovar a racionalidade de determinada associação.



\*Enquadram-se como "Outros"; a soma de testes adicionais, não explicitados na figura, exigidos pela RE nº 1/2005, tais como pH, perda de peso em produtos de base aquosa, claridade em soluções, dureza, entre outros.

Figura 18 - Indeferimentos de registro relacionados à estabilidade acelerada



\*Enquadram-se como "Outros"; a soma de testes adicionais, não explicitados na figura, exigidos pela RE 1/2005, tais como pH, perda de peso em produtos de base aquosa, claridade em soluções, dureza, entre outros.

Figura 19 - Indeferimentos de registro relacionados à estabilidade de longa duração

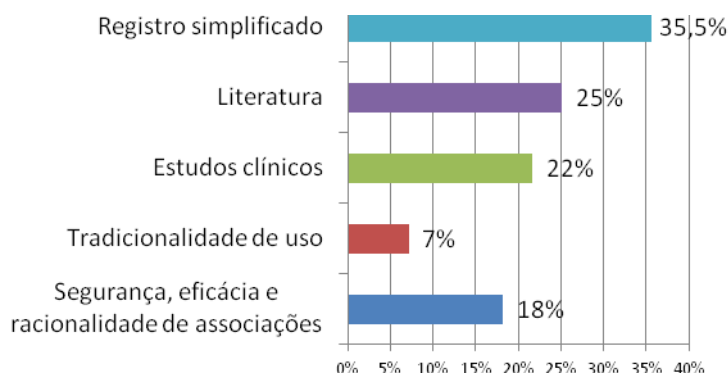


Figura 20 - Indeferimentos de registro relacionados à segurança e eficácia

Dentre os indeferimentos motivados por problemas no relatório técnico (17%), 72,5% estão relacionados ao texto de bula apresentado, 36% ao nome comercial sugerido para o medicamento, 22,5% ao modelo de rotulagem e 4,5% a não observância quanto à restrição de uso e venda do medicamento, conforme dados da Figura 21.

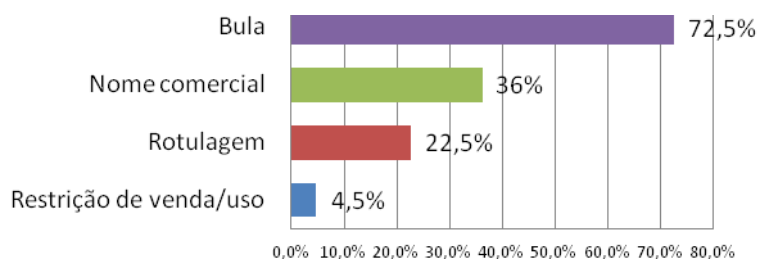


Figura 21 - Indeferimentos de registro relacionados ao relatório técnico

O relatório documental é responsável pelo indeferimento de 6% das novas solicitações de registro. Deste percentual, 63,5% corresponde a problemas de preenchimento nos FP, 27% à desatualização ou não apresentação do Alvará sanitário, 18% à não comprovação da notificação de lote-piloto e 9% à desatualização ou não apresentação do CRT (Figura 22).

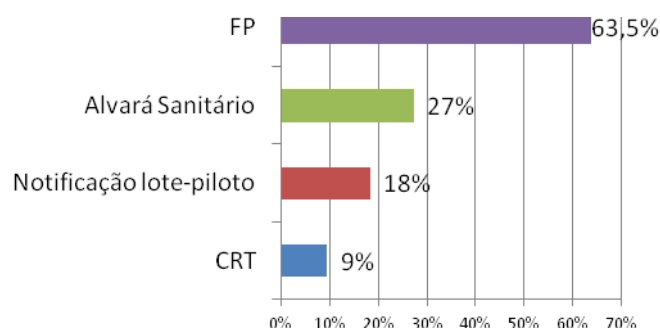


Figura 22 - Indeferimentos de registro relacionados ao relatório documental

O relatório de produção foi responsável pelo indeferimento de apenas 3 solicitações de registro, o que corresponde a aproximadamente 2,5% dos expedientes analisados.

### 6.2.2 Indeferimentos de solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos

Foram encontrados 192 expedientes relacionados a solicitações de renovação de registro indeferidas no período. Na Figura 23 é indicado o número de deferimentos e indeferimentos ano a ano, considerando o período avaliado.

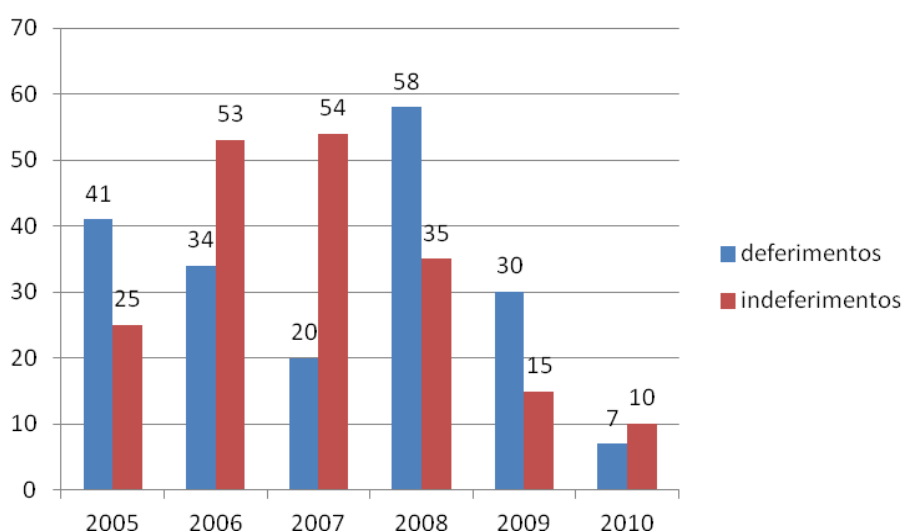


Figura 23 - Número de deferimentos e indeferimentos das solicitações de renovação de registro por ano

No entanto, dos 192 expedientes encontrados, três foram criados para possibilitar a publicação da renovação de registro do medicamento após análise do recurso administrativo interposto pela solicitante da renovação, conforme decisão da Coordenação de Instrução e Análise de Recursos (COREC) em novo procedimento que passou a ser adotado pela GGMed em 2009, 10 não pertenciam a classe de medicamentos fitoterápicos e para um dos expedientes não foi localizado parecer no Datavisa e, em consulta à Unidade Central de Documentação (UNDOC), foi detectado que o processo encontrava-se desaparecido. Neste caso, os 14 expedientes foram excluídos da análise documental realizada e dos dados apresentados a seguir.

Assim sendo, dos 178 indeferimentos, 74% (132) estão relacionados a medicamentos fitoterápicos simples e outros 26% (46) a compostos (Figura 24).

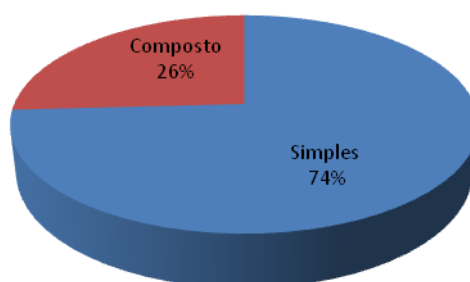


Figura 24 - Perfil das solicitações de renovação de registro indeferidas (2005 a 2010)

Os 132 indeferimentos de solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos simples estão relacionados diretamente a 42 espécies vegetais e a uma espécie de fungo (Tabela 8).

Dos 46 indeferimentos relacionados aos medicamentos fitoterápicos compostos, quatro referem-se à associação *Passiflora incarnata* + *Crataegus oxyacantha* + *Salix alba* e três à associação *Mikania glomerata* + *Nasturtium officinale* + *Aconitum napellus* + *Cephaelis ipecachuanha* + *Polygala senega* + *Myroxylon balsamum*, sendo estas as associações prevalentes entre os indeferimentos.

A Tabela 9 aponta o número de espécies vegetais encontradas em cada uma das 46 associações indeferidas.

Tabela 8 - Espécies com derivados indeferidos (renovação de registro de medicamentos fitoterápicos simples)

<b>Espécie</b>	<b>indeferimento</b>	<b>Espécie</b>	<b>indeferimento</b>
Ginkgo biloba	17	Cereus grandiflorus	1
Panax ginseng	10	Chondrodendron platyphyllum	1
Senna alexandrina	10	Cineraria maritima	1
Hypericum perforatum	9	Crataegus oxyacantha	1
Cynara scolymus	8	Fucus vesiculosus*	1
Piper methysticum	8	Glycine max	1
Cimicifuga racemosa	6	Luffa operculata	1
Aesculus hippocastanum	5	Matricaria recutita	1
Centella asiatica	4	Maytenus ilicifolia	1
Paullinia cupana	4	Mentha crispa	1
Peumus boldus	4	Mentha x piperita	1
Valeriana officinalis	4	Pelargonium sidoides	1
Vitis vinifera	4	Pfaffia glomerata	1
Echinacea purpurea	3	Salix alba	1
Harpagophytum procumbens	3	Schinus terebinthifolius	1
Tanacetum parthenium	3	Serenoa repens	1
Eucalyptus globulus	2	Silybum marianum	1
Rhamnus purshiana	2	Syzygium jambolanum	1
Vitex agnus-castus	2	Trifolium pratense	1
Arnica montana	1	Triticum vulgare	1
Borago officinalis	1	Uncaria tomentosa	1
Cephaelis ipecachuanha	1		
<b>Total de indeferimentos</b>			<b>132</b>

\* Fucus vesiculosus é uma alga.

Tabela 9 - Número de espécies vegetais nas associações indeferidas (renovação de registro de medicamentos fitoterápicos compostos)

<b>Número de medicamentos fitoterápicos compostos indeferidos</b>	<b>Número de espécies vegetais associadas</b>
12	2
17	3
8	4
2	5
3	6
2	7
1	8
1	13
<b>Total = 46</b>	<b>Média de espécies por medicamento fitoterápico composto indeferido = 3,69</b>

Conforme dados apurados e avaliados, a principal razão de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos está relacionada ao CQ das matérias-primas ou produto acabado (56%), seguida da ausência de cumprimento das exigências técnicas formuladas pela Anvisa (27%), relatório contendo os estudos de estabilidade (26%), comprovação da segurança de uso e eficácia terapêutica do medicamento (19%), relatório técnico do medicamento (18,5%), não comprovação da certificação em BPFC (16,5%), relatório de produção (6%), relatório documental (5,5%), cumprimento de exigência ou solicitação da renovação do registro fora do prazo (5,5%) e realização de qualquer alteração no produto ou em seu processo de fabricação sem anuência prévia da Anvisa (3,5%), conforme disposto na Figura 25.

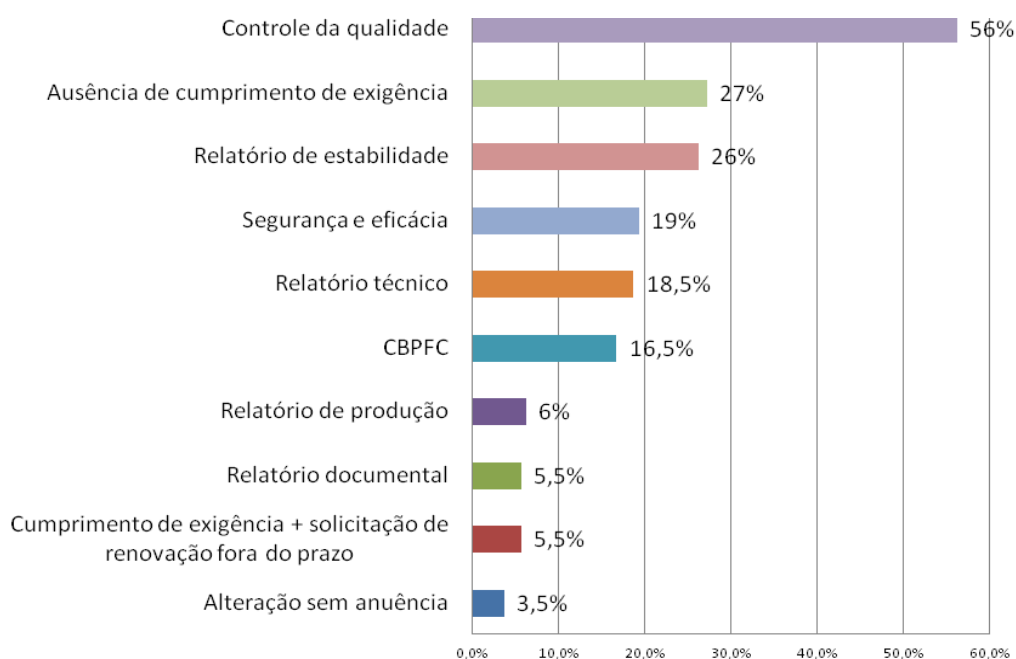


Figura 25 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos

As figuras a seguir mostram, de forma estratificada, as principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro para medicamentos fitoterápicos simples (Figura 26) e compostos (Figura 27).

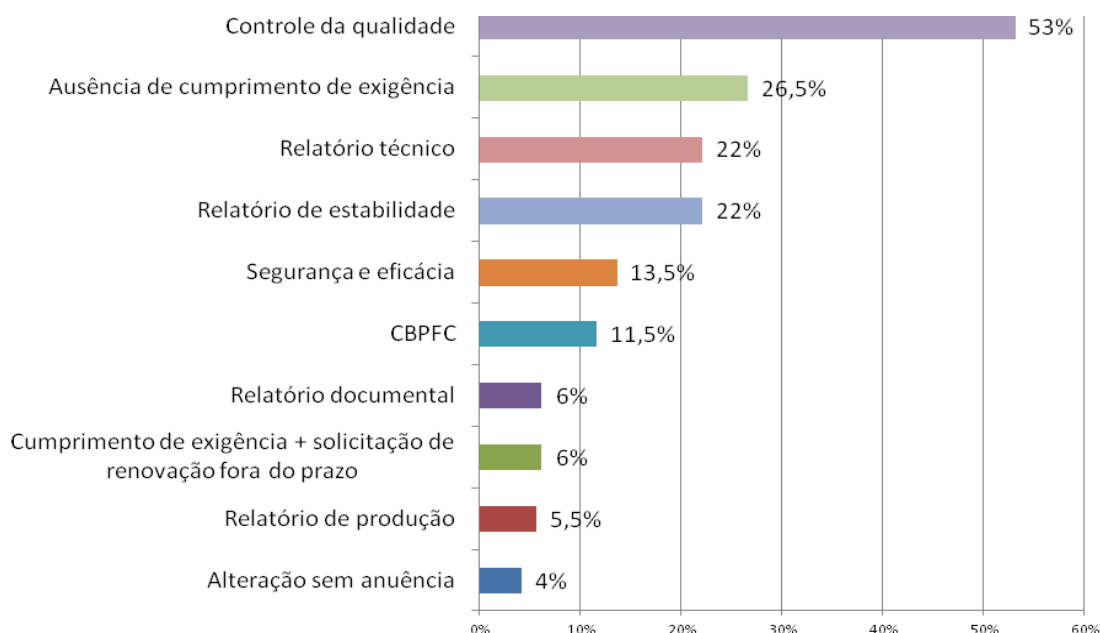


Figura 26 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos simples

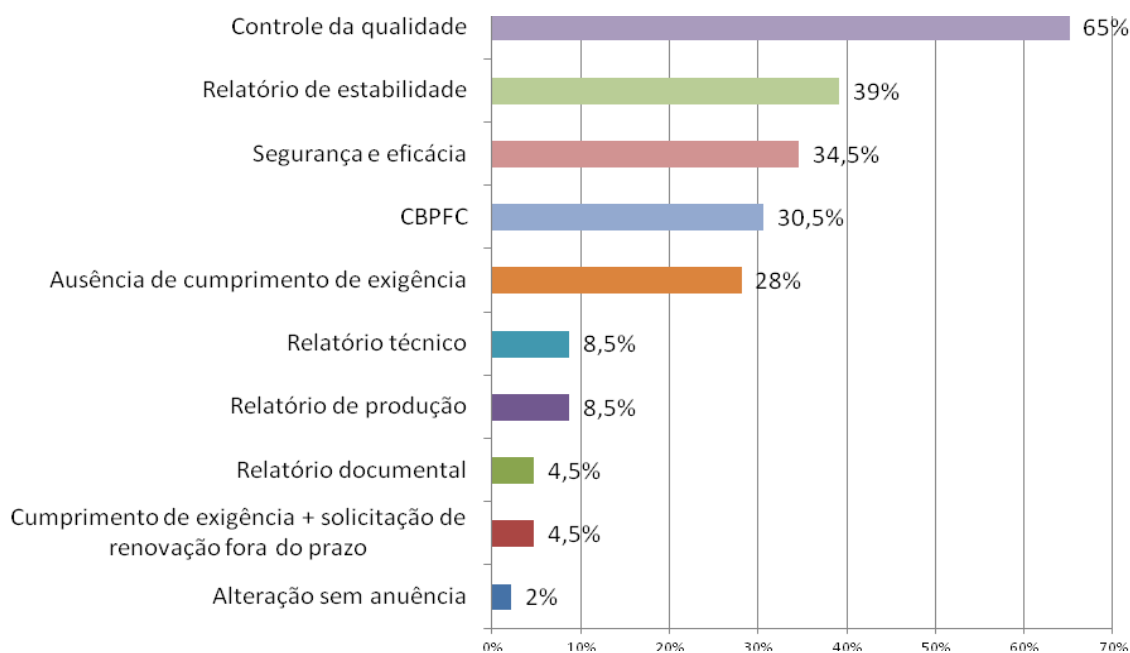


Figura 27 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos compostos

Dentre as razões de indeferimento relacionadas ao CQ das matérias-primas, 80,5% estão relacionadas a problemas na análise quantitativa e 37% a análise qualitativa do derivado vegetal, seguidas de problemas relacionados aos laudos de

fornecedores (11,5%), excipientes que compõem a formulação (5,5%), controle da EET (5,5%) e, finalmente, a análise microbiológica das matérias-primas (4,5%), conforme mostrado na Figura 28.

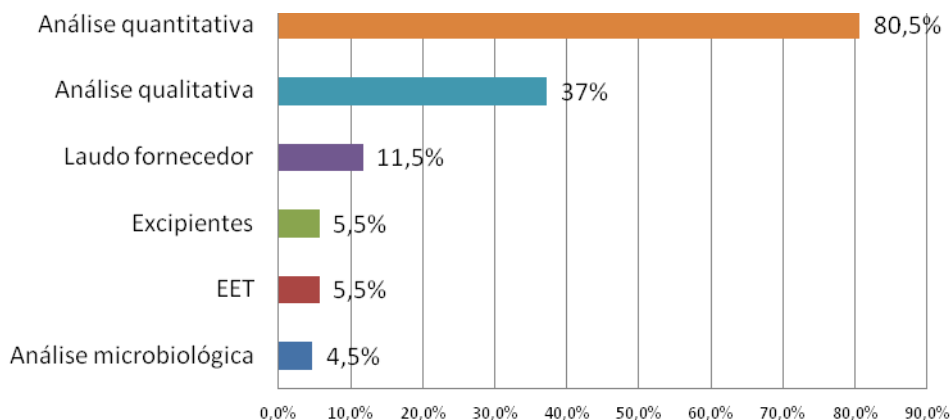


Figura 28 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao controle da qualidade das matérias-primas

Também para as renovações de registro, a validação da metodologia analítica quantitativa dos derivados vegetais foi uma razão recorrente de indeferimento. Ela foi causa de 36% dos indeferimentos das solicitações de renovação de registro. Sendo assim, os resultados da avaliação apontam que deste total, 78% estavam relacionados a não comprovação da linearidade do método analítico empregado, seguidos por problemas relacionados ao padrão empregado no processo - seu grau de pureza e caracterização (75%), especificidade/seletividade (73,5%), precisão (67%), pela não comprovação da robustez (65,5%) ou da exatidão (65,5%), de acordo com a Figura 29. Além disso, problemas relacionados aos cromatogramas gerados pelo estudo, como má qualidade da imagem e método, tempo de retenção variável para uma mesma substância, valor de área variável para uma mesma concentração, ausência de sinais característicos de determinada espécie e presença de sinais não identificados, foram detectados em 76,5% dos casos.



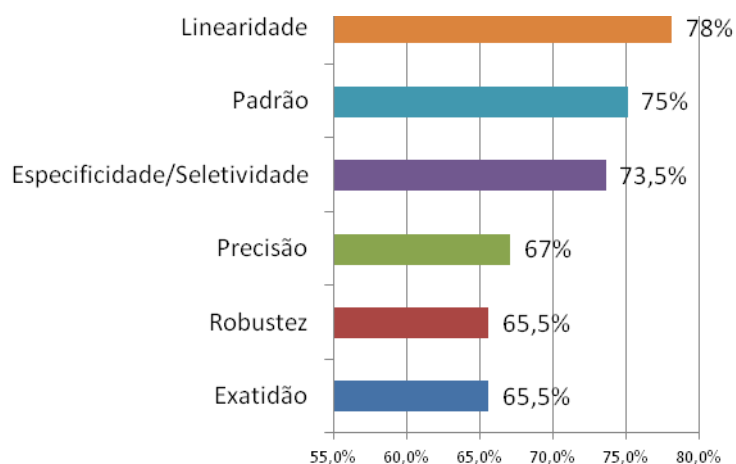


Figura 29 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à validação de metodologia analítica de matérias-primas

Dentre as razões de indeferimento relacionadas ao CQ do produto acabado, o medicamento, 94,5% estavam relacionadas à análise quantitativa, 35,5% análise qualitativa, 7,5% especificações do medicamento, e 4,5% análises microbiológicas (Figura 30).

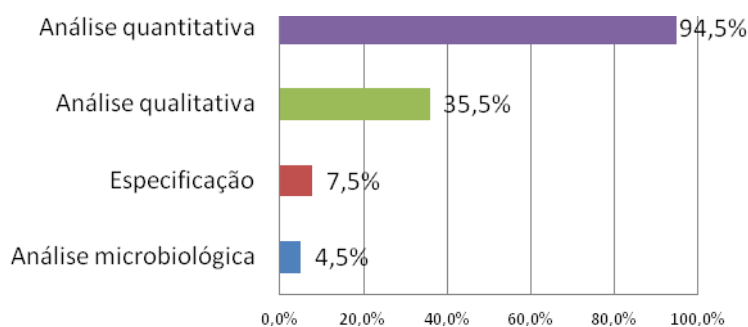


Figura 30 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao controle de qualidade do produto acabado

A validação da metodologia analítica quantitativa para o medicamento também foi uma razão recorrente de indeferimento, estando presente em mais da metade dos indeferimentos das solicitações de renovação de registro avaliadas (51%). Os parâmetros linearidade (82,5%) e especificidade/seletividade (81,5%) aparecem como os principais problemas detectados, seguidos por problemas com o padrão analítico utilizado (79%), exatidão (72,5%), precisão (69%) e robustez (69%), conforme mostra a Figura 31. Problemas relacionados aos cromatogramas gerados

pelo estudo, como má qualidade da imagem e método, tempo de retenção variável para uma mesma substância, valor de área variável para uma mesma concentração, ausência de sinais característicos de determinada espécie e presença de sinais não identificados, foram detectados em 79% dos casos.

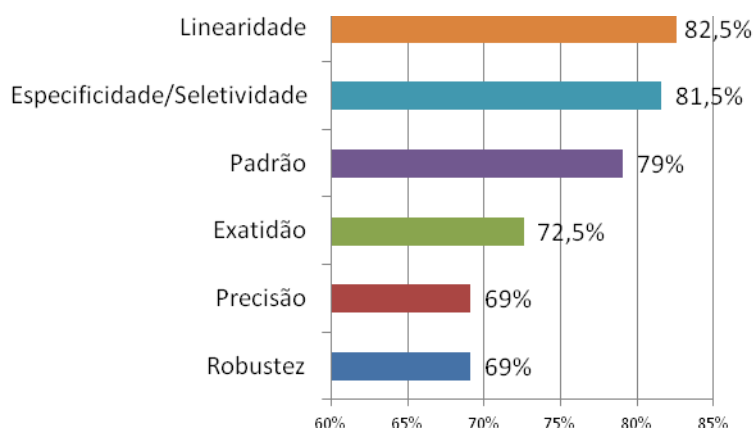


Figura 31 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à validação de metodologia analítica do produto acabado

O relatório contendo os estudos de estabilidade do medicamento também foi apontado como importante razão de indeferimento, sendo causa de 26% dos indeferimentos.

Destes 26%, quase todos estavam com problemas tanto no estudo de estabilidade de longa duração (95,5%), quanto no estudo de estabilidade acelerada (93,5%). Além disso, 32% dos indeferimentos por problemas no relatório de estabilidade estavam relacionados aos estudos de estabilidade de acompanhamento, conforme é mostrado na Figura 32.

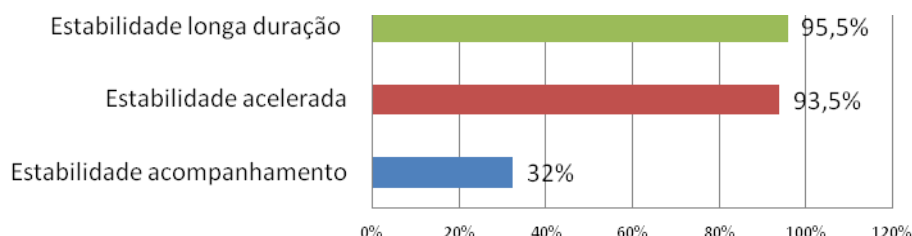
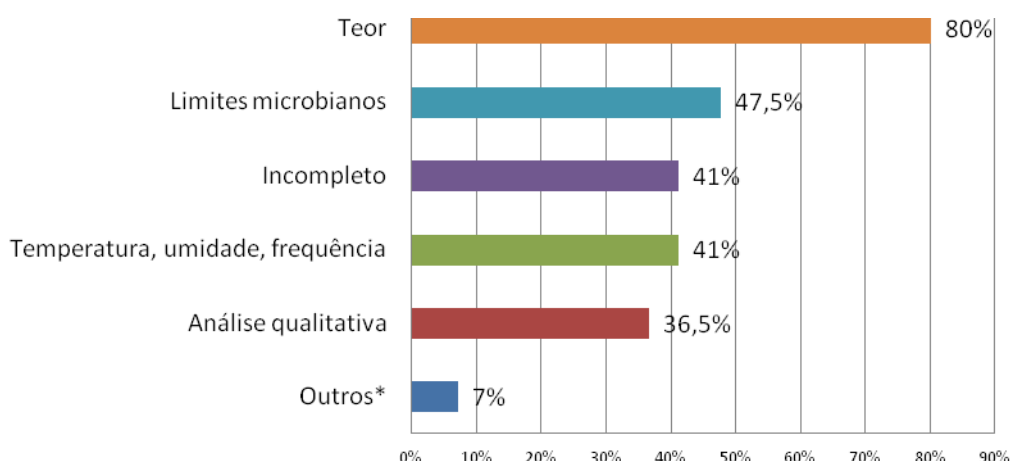


Figura 32 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados aos estudos de estabilidade

As Figuras 33 e 34 apontam as principais causas de indeferimentos dentre aquelas relacionadas à estabilidade acelerada e de longa duração. Para as duas condições de estudo, o teor (80%) e os limites microbianos (47,5% e 46,5%, respectivamente) são apontados como as principais causas de indeferimentos. No estudo de estabilidade acelerada, as razões de indeferimentos relacionadas ao teor e limites microbianos são seguidas por apresentação de estudo incompleto (41%), condições de estudo fora dos parâmetros estabelecidos pela RE nº 1/2005 ± temperatura, umidade e frequência de realização dos testes (41%), análise qualitativa (36,5%) e outros (7%). Já no estudo de longa duração, a sequência de razões de indeferimentos que se seguem são condições de estudo fora dos parâmetros estabelecidos (42%), apresentação de estudo incompleto (40%), análise qualitativa (35,5%) e outros (4,5%).

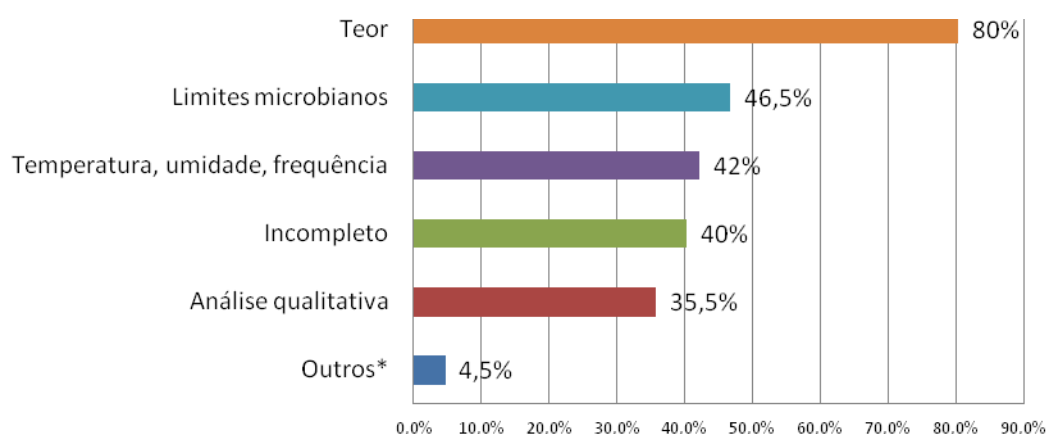


\*Enquadram-se como "Outros"; a soma de testes adicionais, não explicitados na figura, exigidos pela RE 1/2005, tais como pH, perda de peso em produtos de base aquosa, claridade em soluções, dureza, entre outros.

Figura 33 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à estabilidade acelerada

Com relação aos indeferimentos motivados por problemas na comprovação da segurança e da eficácia (19%), aproximadamente um terço dos casos (35,5%) estão relacionados à tentativa de comprovação através de levantamento de dados da literatura (IN nº 5/2010), seguidos por 32,5% de estudos clínicos, 29,5% por meio do registro simplificado (IN nº 5/2008), e 9% tradicionalidade de uso. Além disso, 35,5% dos casos de indeferimento estão ligados a não comprovação da segurança de uso, eficácia terapêutica ou racionalidade de associações de derivados vegetais.

Assim sendo, um mesmo indeferimento pode estar relacionado a mais de uma das razões apontadas na Figura 35, já que dados de literatura e de tradicionalidade de uso, por exemplo, podem não comprovar a racionalidade de determinada associação.



\*Enquadram-se como 'Outros', a soma de testes adicionais, não explicitados na figura, exigidos pela RE 1/2005, tais como pH, perda de peso em produtos de base aquosa, claridade em soluções, dureza, entre outros.

Figura 34 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à estabilidade de longa duração

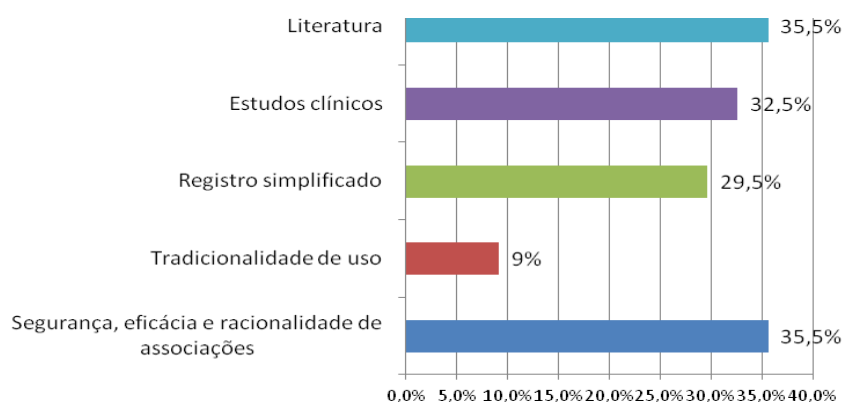


Figura 35 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados à segurança e eficácia

Dentre os indeferimentos motivados por problemas no relatório técnico (18,5%), 66,5% estão relacionados ao texto de bula apresentado, 46% ao modelo de rotulagem, 15% ao nome comercial sugerido para o medicamento e 3% a não observância quanto à restrição de uso e venda do medicamento, conforme dados da Figura 36.

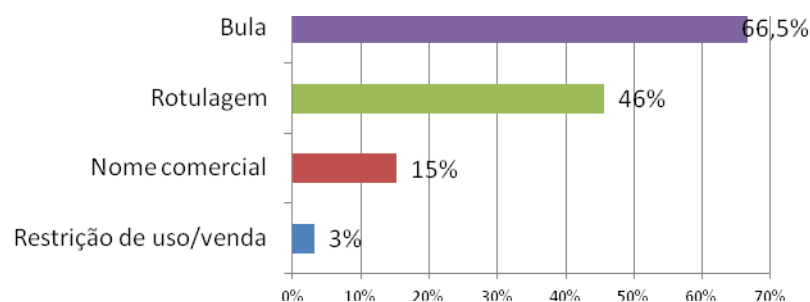


Figura 36 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao relatório técnico

O relatório de produção foi responsável pelo indeferimento de 11 solicitações de renovação de registro, o que corresponde a 6% dos expedientes analisados. Já o relatório documental, pelo indeferimento de apenas 10 solicitações, o que corresponde a 5,5% dos expedientes analisados.

### 6.3 AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES RECEBIDAS PELA ANVISA NA CONSULTA PÚBLICA Nº 31/2009

Após período de CP de 30 dias, a Anvisa recebeu até a data de 26 de junho de 2009, contribuições de 20 participantes. No entanto, das contribuições recebidas, as de cinco dos participantes não se aplicam ao assunto em discussão, o registro de medicamentos fitoterápicos.

O perfil dos participantes por região do país é apresentado na Figura 37. Dos 20 participantes, nove são da região Centro Oeste (5 de Goiás e 4 do Distrito Federal), seis do Sudeste (5 de São Paulo e 1 do Rio de Janeiro), três da região Sul (1 do Paraná, 1 do Rio Grande do Sul e 1 de Santa Catarina), e, finalmente, dois do Nordeste (1 do Ceará e 1 de Pernambuco). Não houve contribuições recebidas da região Norte do Brasil no período em que a CP esteve aberta a discussão.

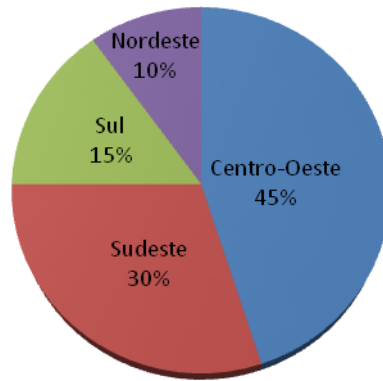


Figura 37 - Participação na CP nº 31/2009 por região brasileira

A maioria dos participantes está ligada às associações ou entidades representativas do setor regulado (35%), seguidos por aqueles ligados aos órgãos ou entidades do Governo (30%), academia ou instituições de ensino e pesquisa (15%), profissionais de saúde (10%), entidades de classe ou categorias profissionais de saúde (5%), e empresários ou proprietários de estabelecimento empresarial (5%), conforme Figura 38.



Figura 38 - Participação na CP nº 31/2009 por segmento da sociedade

De forma geral, e com diferentes graus de concordância, todos os participantes manifestaram ser favoráveis à proposta em discussão (Figura 39). Sendo que 45% declararam ser parcialmente favoráveis, 30% favoráveis e 25% fortemente favoráveis.

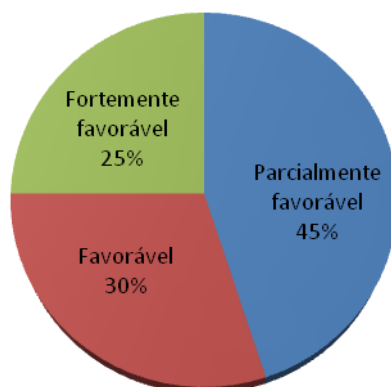


Figura 39 - Opinião sobre a proposta em discussão na CP nº 31/2009

Mais da metade dos participantes (55%) relataram ter tomado conhecimento da discussão através do portal da Anvisa na internet, 45% através de amigos, colegas ou profissionais de trabalho, 30% através do DOU, 25% de outros portais e sites na internet, 15% através de comunicações diretas da Anvisa, como ofícios ou cartas, 5% jornais e revistas e outros 5% através de associações, entidades de classe ou instituições representativas de categoria ou setor da sociedade civil. Como mostrado na Figura 40, muitos dos participantes informaram ter tomado conhecimento por mais de uma das fontes de comunicação.

Ao todo, dos 20 FCCP recebidos, havia 201 sugestões de nova redação, inclusão ou exclusão na proposta em discussão.

Grande parte dos comentários (38%) se ateve à forma de redação e organização do texto em discussão, como sugestões de harmonização de termos e reorganização de parágrafos, itens e subitens.

Com relação ao conteúdo técnico das 201 contribuições recebidas, 21% estavam relacionadas ao CQ, 14,5% à segurança e eficácia, 10% às definições utilizadas, 4,5% aos dizeres de bula, 2,5% à parte documental, 2% ao prazo para adequação à nova norma a ser publicada ao final da CP, 1,5% ao nome comercial, 1% à estabilidade, relatório de produção e critérios para produtos importados e 3% a

outros temas que não se aplicam ao assunto em discussão, ou seja, o registro de medicamentos fitoterápicos (Figura 41).

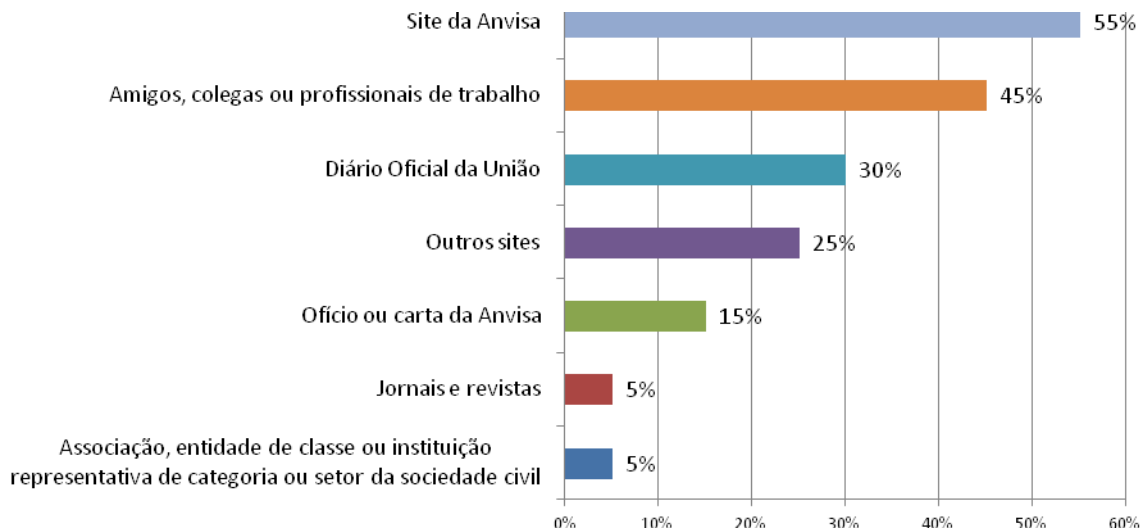


Figura 40 - Forma de conhecimento da CP nº 31/2009 pelos participantes

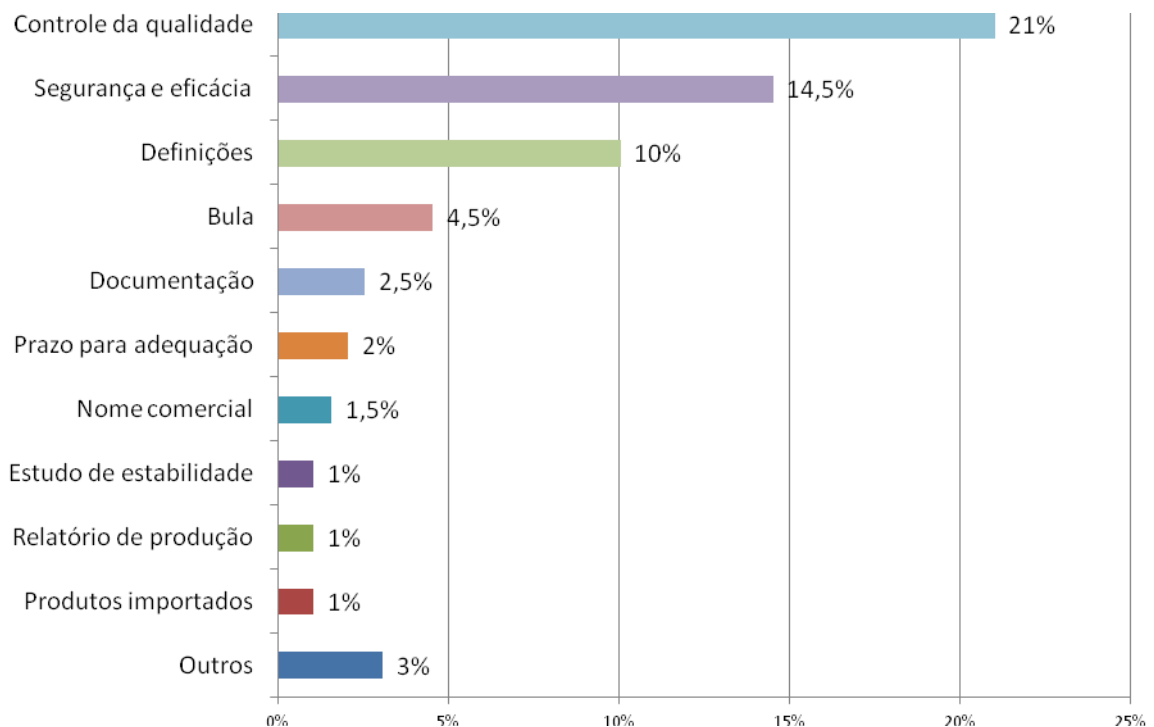


Figura 41 - Conteúdo técnico das contribuições recebidas na CP nº 31/2009



## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS NO BRASIL

Este levantamento, realizado a partir de fontes primárias da Anvisa, é uma atualização do trabalho publicado em 2008 por Carvalho e colaboradores (20). Este trabalho, além de cumprir com o compromisso feito à época (atualizar os números relativos aos medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil, tendo em vista a dinâmica de todo o processo de novas concessões de registros, renovações e cancelamentos de registros pela Anvisa), também fornece dados sobre o comportamento do setor de medicamentos fitoterápicos nos primeiros cinco anos após a publicação da PNPMF e da PNPIC (7, 8).

No estudo anterior foram avaliados os dados dos medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil até março de 2008. O estudo apontou que à época havia 512 medicamentos fitoterápicos registrados, sendo 432 simples e 80 compostos. Os dados comparados entre os dois estudos, de metodologia similar, mostram uma diminuição no número de medicamentos fitoterápicos registrados, bem como uma queda expressiva no número de registros válidos de medicamentos fitoterápicos compostos ou em associações, conforme pode ser observado na Figura 42.

Essa diminuição no número de medicamentos fitoterápicos no mercado pode ser devida a não comprovação da qualidade dos produtos, segundo requisitos da legislação sanitária brasileira, ou à ausência de comprovação de segurança e eficácia destes medicamentos, principalmente para os medicamentos fitoterápicos compostos, conforme demonstrado nos resultados da avaliação dos indeferimentos de renovações de registro neste trabalho.

Tendo em vista que a RDC nº 17/2000 estabeleceu que a indústria deveria comprovar a eficácia dos medicamentos fitoterápicos já registrados até a data de 31/01/2005 (61), e que a RDC nº 48/2004, além de revogar a RDC nº 17/2000, estabeleceu que os relatórios de segurança e eficácia somente seriam exigidos para os medicamentos em processo de renovação de registro protocolados após 360 dias de sua publicação (62), muitos medicamentos fitoterápicos tiveram seus registros

renovados até março de 2005 sem a completa comprovação de sua segurança e eficácia, o que promoveu a extensão do prazo de adequação, como também para a apresentação do relatório de segurança e eficácia até março 2010.

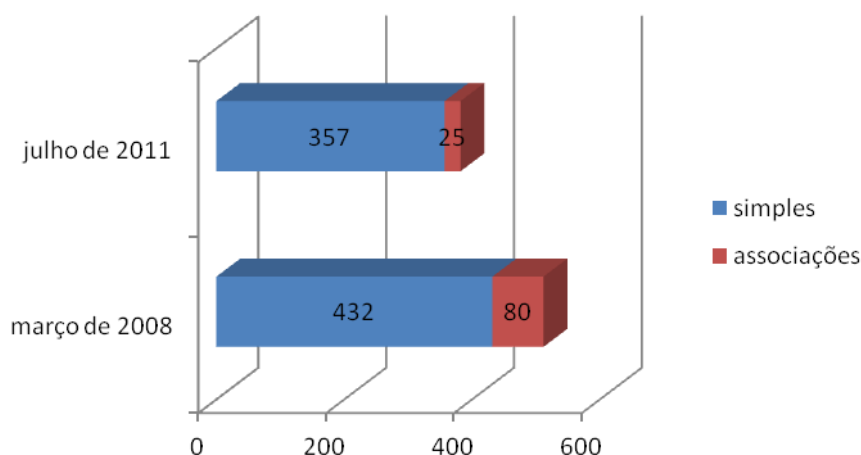


Figura 42 - Comparativo entre o número de medicamentos fitoterápicos com registro válido em março de 2008 (20) e julho de 2011

O número de medicamentos fitoterápicos compostos com registro sanitário válido apresentado neste trabalho corresponde a 6,5% do total de medicamentos fitoterápicos registrados e pode ser considerado muito pequeno.

Essa redução expressiva do número das associações fitoterápicas no mercado não é fato novo e já havia sido apontada por Freitas (2007) em um estudo que avaliou a estrutura do mercado de medicamentos fitoterápicos no Brasil (101). A autora relatou que, em 2003, havia 100 indústrias comercializando 398 medicamentos fitoterápicos referentes a 60 classes terapêuticas, dos quais 226 eram medicamentos fitoterápicos simples e 172 em associações. No mesmo estudo, comparou os dados obtidos em 2003 com novo levantamento de 2006 e observou que, nesta data, foram comercializados 377 medicamentos fitoterápicos, sendo 238 simples e 129 em associações.

No entanto, tendo em vista que as indústrias farmacêuticas nem sempre comercializam todos os produtos registrados, e que os resultados de Freitas (2007) referem-se ao número de produtos comercializados, é difícil comparar seus dados com aqueles resultantes do estudo de Carvalho e colaboradores (2008), que se referem ao número de produtos registrados.

Contudo, assim como Freitas (2007), outros autores creditam a queda no número de registro de associações à legislação sanitária brasileira que privilegiaria o registro de medicamentos fitoterápicos simples (102, 103). Considerando o derivado vegetal e o medicamento fitoterápico um fitocomplexo, composto por inúmeras substâncias provenientes do metabolismo primário e secundário dos vegetais, torna-se evidentemente complexas as análises qualitativas e quantitativas exigidas, pela legislação, para o CQ. Quando são associados um ou mais derivados vegetais, torna-se ainda mais complexa a análise do produto. Somam-se às dificuldades encontradas para as análises de CQ dos medicamentos fitoterápicos compostos, a necessidade de comprovação de segurança, eficácia e racionalidade terapêutica para a associação e não para cada espécie em separado.

Porém, é importante destacar que tal achado (redução do número de associações) não se resume ao universo dos medicamentos fitoterápicos, mas segue uma tendência mundial que abarca também os medicamentos produzidos a partir de substâncias isoladas, de origem vegetal ou não (104).

Desta forma, foi possível notar, durante a coleta de dados para este levantamento, que seis medicamentos fitoterápicos anteriormente classificados como compostos ou em associações passaram por adequação de suas formulações com supressão de espécies vegetais ativas, conforme previsto na legislação vigente, e agora somam-se aos medicamentos fitoterápicos simples. Além disso, uma parcela significativa dos medicamentos anteriormente enquadrados como fitoterápicos compostos não se enquadravam no conceito de medicamento fitoterápico, pois tratavam-se de associações de derivados vegetais a vitaminas e/ou minerais, e ainda, a substâncias isoladas de origem natural e/ou sintética. Estes medicamentos eram enquadrados como fitoterápicos compostos devido ao fato de até 2011 não haver uma norma específica que os contemplasse. Desta forma, acabaram dando entrada com pedido de registro ou renovação de registro na Anvisa como medicamento fitoterápico. No entanto, em 2011, com a publicação da RDC nº 24/2011 eles foram enquadrados como medicamentos específicos (15) e por essa razão foram excluídos deste estudo.

Além disso, os dados apresentados por Freitas (2007) e Carvalho e colaboradores (2008) foram coletados à época de vigência da RDC nº 17/2000 e da RDC nº 48/2004, e até mesmo este levantamento foi realizado, em grande parte, considerando as diretrizes da RDC nº 48/2004. Estas normas deram às associações

o mesmo tratamento dado aos medicamentos fitoterápicos simples. Entretanto, de forma a tratar com a especificidade necessária os medicamentos fitoterápicos em associações, para os casos em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não seja possível, a RDC nº 14/2010 permite a apresentação de justificativa técnica detalhada, acompanhada dos perfis cromatográficos e determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos. Há também a possibilidade de emprego do controle biológico, como alternativa ao controle químico com marcadores (9). Essas alternativas podem favorecer o aparecimento de novas associações

Este estudo mostrou que grande parte dos medicamentos fitoterápicos (mais de 70%) possui registro de apresentações sob formas farmacêuticas sólidas. A produção de medicamentos fitoterápicos sob formas farmacêuticas sólidas se dá, em grande parte, com o emprego de extratos vegetais secos. Dentre as vantagens da utilização deste tipo de matéria-prima estão a maior estabilidade química, físico-química e microbiológica, e a facilidade de padronização (105). Os dados relacionados às formas farmacêuticas registradas praticamente não sofreram alterações em relação ao trabalho anterior (20).

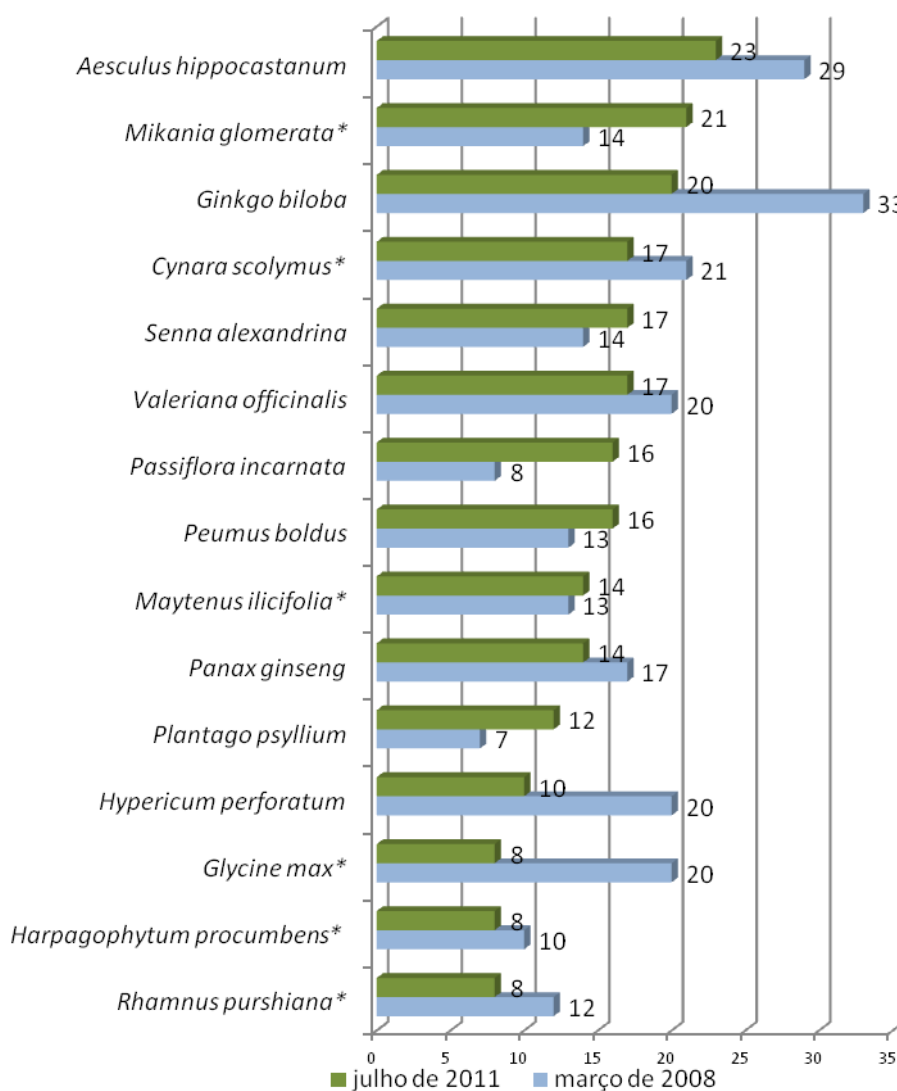
Das 10 espécies vegetais com o maior número de derivados registrados, três são nativas (*Mikania glomerata*, *Passiflora incarnata* e *Maytenus ilicifolia*). As outras são espécies exóticas, como *Aesculus hippocastanum*, espécie com maior número de derivados registrados, *Ginkgo biloba* e *Cynara scolymus*. Há também espécies exóticas, porém adaptadas ao solo e clima brasileiros, como *Glycine max*.

Os dados apontam que a maior parte dos medicamentos fitoterápicos utilizados pela população brasileira é oriunda de derivados de espécies vegetais exóticas e de uso universal. Levando-se em consideração que no Brasil a maioria dos insumos farmacêuticos empregados na produção de medicamentos é importada de países desenvolvidos ou em desenvolvimento, como China, Índia, Israel e Coréia, grande é a dependência externa do setor farmacêutico brasileiro (3). Tal fato tem sido causa de um aumento crescente no déficit comercial do setor farmacêutico nacional (3). Dessa forma, o emprego em grande escala de espécies vegetais exóticas na produção de medicamentos fitoterápicos além de não resolver o problema do déficit comercial do setor farmacêutico brasileiro, ajuda a agravá-lo.

Em relação às plantas brasileiras, existem poucos dados de pesquisas sistematizadas, que forneçam, para uma mesma planta medicinal, informações

químicas, farmacológicas, toxicológicas e de desenvolvimento de formulações para fabricação de medicamentos (24). Desta forma, não há informações completas sobre muitas das espécies nativas que validem sua segurança, eficácia e qualidade de modo a subsidiar o registro a partir delas. No entanto, quase 20% das espécies com derivados registrados são nativas ou adaptadas.

A Figura 43 traça um comparativo entre as espécies vegetais com maior número de derivados com registros válidos em março de 2008 (20) e julho de 2011.



\*Espécies constantes da lista de distribuição pelo SUS, conforme Portaria nº 4.217/GM/MS (106).

Figura 43 - Comparativo entre as espécies vegetais com o maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos em março de 2008 (20) e julho de 2011

É possível notar uma diminuição no número de registros de derivados de quase todas as espécies, exceto as espécies *Mikania glomerata* e *Maytenus ilicifolia*, que fazem parte dos medicamentos fitoterápicos distribuídos pelo SUS desde 2007 (107), e *Senna alexandrina*, *Passiflora incarnata*, *Peumus boldus* e *Plantago psyllium*. É possível observar ainda que dos oito medicamentos fitoterápicos que são atualmente distribuídos pelo SUS (106), seis estão entre aqueles com o maior número de derivados registrados.

Desta forma, é notável a influência das ações da PNPMF e da PNPIC, na produção desses medicamentos fitoterápicos em escala industrial e, conseqüentemente, no crescimento do mercado.

Pôde ser observado também que dentre as 15 espécies com maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples, apenas três (*Plantago psyllium*, *Glycine max* e *Harpagophytum procumbens*) não figuram entre DTXHODV SUHVHQWHV QD<sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHQWRV IL (69), sendo que das três, duas (*Glycine max* e *Harpagophytum procumbens*) figuram entre as oito espécies com medicamentos distribuídos pelo SUS (106).

Assim p SRVVtYHO LQIHULU TXH D<sup>3</sup>/LVWD GH PHGL UHJLVWUR V (69) ~~OrbiseFitDra~~ é uma importante ferramenta para as indústrias farmacêuticas do setor. Do mesmo modo, significativa também é sua importância para se atingir boa parte dos objetivos da PNPMF e da PNPIC.

Outra constatação deste estudo que é corroborada pelos estudos anteriores (20, 101) está relacionada à concentração das indústrias fabricantes de medicamentos fitoterápicos na região Sudeste do Brasil. Segundo Freitas (2007), em 2003 havia 100 indústrias que comercializavam medicamentos fitoterápicos, e em 2006 esse número subiu para 103 indústrias. Segundo Carvalho e colaboradores (2008) (20), em 2008, o número de indústrias com medicamentos fitoterápicos registrados era de 119. Neste trabalho, foi detectado que 78 indústrias possuem registro de medicamentos fitoterápicos. Os dados demonstram que houve uma queda acentuada no número de empresas atuantes no setor. Entretanto, os dados também apontam que quase todas as empresas que conseguiram se estabelecer, hoje fazem parte dos grupos das grandes e médias empresas. Tais fatos devem estar sobremaneira ligados aos inúmeros processos de fusão e incorporação entre empresas do setor farmacêutico nos últimos anos. Em busca de competitividade, maximização dos lucros e de alternativas para driblar o alto custo da atividade

industrial farmacêutica, muitas empresas farmacêuticas têm se unido ou sido adquiridas por seus concorrentes mais poderosos (3, 108).

As empresas de médio porte são aquelas com faturamento anual que varia de valores superiores a R\$ 2.400.000,00 (dois milhões e quatrocentos mil reais) até R\$ 20.000.000,00 (vinte milhões de reais) e as de grande porte são aquelas com faturamento anual acima de R\$ 20.000.000,00 (vinte milhões de reais) (96). Pelos dados obtidos, pode-se concluir que hoje a grande parte das empresas do setor está apta financeiramente, em maior ou menor proporção, a investir em pesquisa, desenvolvimento e inovação, de forma a tornarem-se cada vez mais competitivas. Entretanto, tal situação não deixa de ser motivo de preocupação, pois poderá levar ao desaparecimento das indústrias farmacêuticas nacionais de menor porte.

Assim como nos estudos anteriores (20, 101), os dados deste trabalho apontam para uma concentração de mercado no setor de medicamentos fitoterápicos. As quatro empresas detentoras dos maiores números de registros de medicamentos fitoterápicos no Brasil possuem juntas mais de um quarto de todos os registros válidos. Destas, uma empresa detém mais de 10% de todos os registros válidos.

Como as ferramentas disponibilizadas pela Anvisa para consulta dos medicamentos registrados não possibilitam a consulta por classes de medicamentos ou categorias terapêuticas, e ainda, como o sistema não exclui dos relatórios os produtos cujo registro encontra-se expirado, este tipo de levantamento demanda um esforço enorme e não pode ser atualizado continuamente, como o deveria ser, tendo em vista o processo dinâmico do registro de produtos na Agência.

## 7.2 INDEFERIMENTOS EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Os dados deste levantamento, realizado a partir de fontes primárias da Anvisa, são os primeiros a serem publicados no país considerando o universo de espécies vegetais com fins medicinais.

O grande número de indeferimentos, 45% das solicitações de registro e renovação de registro, mostra dificuldade da indústria farmacêutica em cumprir com

os requisitos estabelecidos para o registro de medicamentos fitoterápicos no país, a alta regulamentação do setor e também a ausência de investimentos, durante muitos anos, por parte da indústria farmacêutica brasileira em pesquisa e tecnologia.

Os dados dos indeferimentos relacionados às renovações de registro (50% das solicitações indeferidas) corroboram o fato de haver aumento na rigidez regulatória, considerando os requisitos estabelecidos pela RDC nº 48/2004 quando comparada aos regulamentos técnicos anteriores, e a ausência de investimento por parte da indústria farmacêutica em seus produtos já disponíveis no mercado.

O número elevado de indeferimentos pode estar também relacionado à extinção dos medicamentos fitoterápicos isentos de registro e ao impedimento do emprego direto da droga vegetal como ativo, quando da publicação da RDC nº 48/2004.

Das solicitações de registro e renovação indeferidas no período, apenas 10 estavam relacionadas a produtos que empregavam diretamente a droga vegetal como ativo. Portanto, há fortes indícios de que o fator regulatório que mais contribuiu para estes indeferimentos foi o fim da isenção de registro para os medicamentos fitoterápicos produzidos a partir de espécies vegetais contidas na FB ou em outros compêndios reconhecidos pela Anvisa.

Por meio da análise das Figuras 9 e 23 é possível verificar que tanto para as solicitações de registro quanto para as de renovação, no ano de 2005, o número de deferimentos foi relativamente superior ao de indeferimentos. A partir de 2006, para as solicitações de registro, a relação entre o número de deferimentos e indeferimentos manteve-se praticamente constante e equivalente a aproximadamente 50%, excetuando-se no ano de 2008, em que o número de deferimentos foi relativamente maior, chegando a 63%. No entanto, para as solicitações de renovação de registro, foi verificado que nos anos de 2006, 2007 e 2010 o número de indeferimentos, 61%, 73% e 59%, respectivamente, mostrou-se consideravelmente superior ao de deferimentos. Para os anos de 2008 e 2009, entretanto, os indeferimentos foram expressivamente inferiores, atingindo o quantitativo de 37% e 33%, respectivamente.

Um fato que pode ajudar a explicar o número de indeferimentos a partir de 2006 é a publicação pela Anvisa, no segundo semestre de 2005, de dois editais de notificação para as empresas do setor fitoterápico (109, 110). Os editais nada mais eram do que uma notificação às empresas neles listadas, para que estas se



manifestassem quanto à manutenção do interesse na análise das petições antigas (protocoladas anteriormente à publicação da RDC nº 48/2004) relacionadas a medicamentos fitoterápicos que se encontravam na Anvisa aguardando análise técnica. O objetivo de tal medida foi racionalizar os procedimentos de revisão de processos cuja análise técnica ainda não havia sido finalizada. Nos dois editais publicados foram listadas 955 petições. No entanto, as empresas manifestaram a manutenção do interesse na análise de apenas 60 petições. Para a análise destas petições, as empresas deviam apresentar adequação à RDC nº 48/2004 no prazo de 30 dias. Assim, muitas petições e processos foram encerrados e indeferidos, principalmente pelo fato de as empresas terem pouco tempo para adequarem vários processos ou petições ao novo regulamento ao mesmo tempo.

As espécies vegetais mais frequentes entre aquelas com derivados indeferidos, tanto para as solicitações de registro quanto para as de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos simples (Tabelas 6 e 8), coincidem com aquelas que possuem o maior número de derivados registrados como medicamentos fitoterápicos simples (Tabela 2).

Como o sistema Datavisa não possibilita a identificação direta da espécie vegetal por meio do número do processo ou do expediente protocolado, torna-se extremamente trabalhoso tomar conhecimento, por exemplo, do número de solicitações de registro e renovação de derivados de *Ginkgo biloba* protocoladas na Anvisa em determinado período. Tal dado seria importante para que se pudesse identificar o percentual de indeferimentos em relação ao número de solicitações de registro e renovação de derivados de determinada espécie vegetal.

Atualmente, o acesso a tal dado somente seria possível se realizada a análise de cada um dos processos e pareceres elaborados no período, o que demonstra a dificuldade de acesso a informações importantes para empresas e profissionais que compõem o SNVS.

Deste modo, somente é possível estabelecer uma relação entre o número de registros válidos e o número de indeferimentos de medicamentos fitoterápicos simples para derivados de determinadas espécies vegetais (Tabela 10).

Tabela 10 - Relação entre o número de registros e o de indeferimentos de medicamentos fitoterápicos simples para derivados de algumas espécies vegetais

<b>Espécie vegetal</b>	<b>Número de registros (jul/2011)</b>	<b>Número de indeferimentos (mar/2005 a mar/2010)</b>
Aesculus hippocastanum	23	8
Mikania glomerata	21	9
Ginkgo biloba	20	30
Cynara scolymus	17	10
Cassia angustifolia, Cassia senna e Senna alexandrina	17	13
Valeriana officinalis	17	6
Passiflora incarnata	16	4
Peumus boldus	16	8
Maytenus ilicifolia	14	5
Panax ginseng	14	17
Hypericum perforatum	10	11
Glycine max	8	6
Harpagophytum procumbens	8	4
Rhamnus purshiana	8	3

Contudo, infelizmente, estes dados foram coletados em períodos de tempo diferentes, o que dificulta relacioná-los. Entretanto, é possível notar que a frequência de indeferimentos relacionados a derivados de Ginkgo biloba, Panax ginseng e Hypericum perforatum no período avaliado foi superior aos casos de deferimentos de novas solicitações de registro e renovação.

Para os fitoterápicos compostos, a associação mais indeferida, com seis indeferimentos, é a composta por Passiflora incarnata + Crataegus oxyacantha + Salix alba, que coincide com aquela com o maior número de registros.

Com relação às principais razões de indeferimento, elas estão relacionadas, em ordem decrescente de frequência, ao CQ, ausência de cumprimento de exigência, relatório de estabilidade, segurança e eficácia, CBPFC, relatório técnico, cumprimento de exigência fora do prazo + ausência de desarquivamento, relatório documental e relatório de produção.

É possível notar certa semelhança entre as frequências para razões de indeferimento que dizem respeito a registro e a renovação. Para os dois casos, as principais razões estão relacionadas ao CQ, ausência de cumprimento de exigência,

relatório de estabilidade e segurança e eficácia. Contudo, ao se estratificar estes dados entre medicamentos fitoterápicos simples e compostos, é possível verificar que apesar da dificuldade de transpor o gargalo relativo ao CQ, há certa dificuldade dos medicamentos fitoterápicos compostos em comprovar segurança e eficácia, principalmente nos casos de novas solicitações de registro (Figura 13). Tal fato pode estar relacionado à flexibilização da legislação, que permite a comprovação por tradicionalidade de uso. Assim, produtos em renovação podem conseguir comprovar segurança e eficácia por meio do tempo de mercado, o que pode não ser factível para um novo registro.

É possível notar também que é muito frequente a desistência do pleito pela empresa solicitante, tendo em vista que 29% dos casos de indeferimento das novas solicitações de registro e 27% dos indeferimentos das solicitações de renovação estão relacionados ao não cumprimento de exigência técnica. Isso quer dizer que dos 309 indeferimentos de registro e renovação analisados neste trabalho, 86 foram devidos pela à ausência do cumprimento da exigência técnica.

De menor ocorrência, mas não menos importante, é o cumprimento de exigência fora do prazo ou ausência de solicitação de desarquivamento de petições (17% dos casos de indeferimento de solicitações de registro). E para os casos de indeferimentos de renovações de registro, o número chega a 5,5% relacionados a cumprimento de exigência ou solicitação de renovação de registro fora do prazo.

Tais dados podem estar relacionados ao nível das solicitações em exigência, bem como ao despreparo de muitas indústrias farmacêuticas para trabalhar com a especificidade que o medicamento fitoterápico requer. Conforme será discutido mais adiante, para muitos casos, a exigência demanda novo desenvolvimento analítico, nova validação de metodologias, novo estudo de estabilidade, entre outras alterações. Isso, muitas vezes, inviabiliza o cumprimento de exigência no prazo estipulado pela legislação sanitária e/ou levam as empresas à desistência do pleito. Portanto, é indispensável ao setor produtivo que, ao desenvolver um produto, tenha vasto conhecimento da legislação sanitária específica para medicamentos fitoterápicos, de forma a instruir as petições da forma mais correta e completa possível.

Outro dado importante é que seis indeferimentos de solicitações de renovação de registro foram devidos à alteração nas características do medicamento sem prévia anuência da Anvisa. Conforme descrito anteriormente, quaisquer

modificações nas características do medicamento, tais como alterações ou inclusões, devem ser precedidas de protocolo junto a Anvisa, seguindo sempre o disposto na RE nº 91/2004 (67). Além disso, a Lei nº 6.360/1976 (46) prevê que qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa da Anvisa.

Em um estudo anterior (111), foi demonstrado que a frequência de ocorrência de indeferimentos e arquivamentos das petições de registro e renovação dos medicamentos obtidos de fontes naturais (vegetais e animais) análogos a produtos alimentícios e cosméticos no período de 2000 a 2005 estavam relacionadas ao CQ e a segurança e eficácia. Neste levantamento, foram considerados como análogos a produtos alimentícios, os medicamentos produzidos a base derivados passíveis de registro também como alimento, tais como óleo de fígado de bacalhau, óleo de peixe, *Glycine max*, *Allium sativum*, gelatina, *Oenothera biennis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Plantago psyllium* ou *Plantago ovata* e *Paullinia cupana*, e análogos a cosméticos, medicamentos produzidos a base derivados passíveis de registro também como cosmético, tais como *Arnica montana*, *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Hamamelis virginiana*, *Matricaria chamomilla* ou *Matricaria recutita* e *Symphytum officinale*. Apesar de o resultado final coincidir em grande parte com os deste trabalho, não se aplica a comparação direta aos dois casos, pois naquele trabalho foram selecionadas algumas espécies para avaliação, além de terem sido considerados alguns derivados de origem animal.

A seguir são tecidas algumas considerações técnicas, tomando por base a legislação sanitária vigente e orientações prestadas pela Anvisa, relacionadas às razões de indeferimento encontradas e aos recortes utilizados neste trabalho.

### **7.2.1 Indeferimentos relacionados ao controle da qualidade**

Problemas relacionados ao CQ, sejam da matéria-prima ou do produto acabado, foram, de forma expressiva, os mais frequentes entre as razões de indeferimento encontradas neste trabalho. Cerca de metade das solicitações de

registro e renovação indeferidas no período apresentou ao menos um problema relacionado ao CQ. Apenas para as solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos compostos, o CQ não foi a principal causa de indeferimento.

Para a matéria-prima, os indeferimentos estiveram relacionados, em ordem decrescente de frequência, a: análise quantitativa, análise qualitativa e laudo do fornecedor do derivado vegetal empregado como ativo, controle dos excipientes empregados na formulação do medicamento, EET e análise microbiológica do derivado vegetal.

Para o produto acabado, o medicamento fitoterápico, os indeferimentos estiveram relacionados, em ordem decrescente de frequência, a: análise quantitativa, análise qualitativa, problemas nas especificações do medicamento e análise microbiológica.

Assim, é nítida a dificuldade encontrada para padronizar e quantificar produtos de origem vegetal.

Segundo a OMS (2011), a maioria dos eventos adversos relacionados ao uso de fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos é atribuível à falta de qualidade de muitos desses produtos (112). Portanto, torna-se fundamental garantir a qualidade no acesso aos fitoterápicos. A qualidade não está relacionada, obviamente, apenas aos resultados dos testes de laboratório, mas a um conjunto de práticas, como planejamento da produção, cultivo da planta medicinal, emprego das BPF e da garantia da qualidade (113).

Devido a existência de variedade de nomenclaturas populares para espécies vegetais diferentes, antes de tudo, é preciso garantir que se esteja trabalhando com a espécie correta. Assim, é importante o conhecimento da espécie pelos trabalhadores do campo, distribuidores do material vegetal e fornecedores de insumos vegetais. Além disso, é necessário dispor de técnicas macro e microscópicas que confirmem a identidade de cada amostra (114).

Desenvolver um método analítico para aplicação em materiais de origem vegetal não é tarefa simples e demanda, além de vasto conhecimento, tempo e recursos. O principal desafio a ser vencido é o de trabalhar a extração das substâncias de interesse a partir de uma matriz complexa. Vencida esta etapa, outra dificuldade é a variação da composição química do material vegetal, dependente de clima, época do ano, localidade, processos de coleta, manuseio e processamento. Essa variação de composição dificulta sobremaneira a padronização do material e a

reprodutibilidade dos resultados dos ensaios entre diferentes lotes. Outro desafio é a ausência de descrição da maioria das espécies nativas ou em uso em códigos oficiais e oficializados. Por último, a falta de substâncias ou padrão de referência para a realização dos ensaios também é uma dificuldade a ser vencida (103, 114).

Assim, considerando a frequente variação na composição da matéria-prima vegetal, a padronização torna-se uma importante aliada na tentativa de tornar constantes os efeitos terapêuticos de seus subprodutos, além de oferecer segurança aos usuários. Dessa forma, torna-se fundamental a determinação dos constituintes químicos, e de um marcador químico para a espécie vegetal.

Como algumas substâncias são características de determinadas espécies, elas irão auxiliar na análise qualitativa do material (caracterização e identificação), sendo que uma ou um conjunto delas, de preferência as relacionadas com o efeito terapêutico, serão definidas como marcadores para as análises quantitativas.

Considerando o ambiente natural onde crescem as plantas e todo o processo de manipulação e processamento do material vegetal, importante também é o controle sobre os contaminantes microbiológicos, metais pesados, materiais estranhos, defensivos agrícolas, resíduos de solventes e micotoxinas.

Assim, é fundamental, para todo ensaio de CQ, que sejam observadas as BPFC e que seja feita uma amostragem adequada do material a ser analisado, garantindo assim a representatividade da análise frente ao conteúdo de todo o lote e a validade dos testes.

As metodologias empregadas deverão estar descritas detalhadamente e presentes em farmacopeias ou compêndios reconhecidos pela Anvisa, conforme descrito na RDC nº 37/2009 (78). Quando a metodologia empregada não constar nos compêndios oficiais, deve ser feita a validação com o objetivo de demonstrar que ela é apropriada para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, quantitativa e/ou semi-quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. Para tanto, o método deve apresentar os parâmetros especificados para validação de métodos analíticos explicitados na RE nº 899/2003 (79).

Além da FB, são consideradas oficializadas as últimas edições das seguintes farmacopeias e seus formulários: Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Americana, Farmacopeia Argentina, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Européia,

Farmacopeia Francesa, Farmacopeia Internacional (OMS), Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana e Farmacopeia Portuguesa (78).

A legislação admite que não há necessidade de validação das metodologias farmacopeicas. No entanto, é interessante observar que, durante o processo de produção de um derivado vegetal e de um medicamento, inúmeras são as etapas que poderão interferir no resultado da análise, como: a forma de extração a partir da planta, o solvente utilizado, a adição de excipientes, forma farmacêutica, etc.. Portanto, é primordial que se avalie a aplicabilidade de determinada metodologia farmacopeica frente a casos reais e a necessidade de se realizar algumas alterações, o que inevitavelmente acarreta a obrigatoriedade de validação. Por exemplo, caso o derivado vegetal em análise tenha sido extraído da planta com o mesmo solvente utilizado na metodologia farmacopeica e não possua adição de excipientes, a metodologia pode ser considerada validada, desde que seja comprovada sua adequabilidade ao caso em específico. Contudo, qualquer alteração na obtenção do derivado ou adição de algum excipiente na etapa de produção do derivado ou do medicamento que leve a uma composição diferente, requer a validação integral da metodologia analítica, de acordo com a RE nº 899/2003 (79).

Ao se empregar determinada metodologia oficial, é importante observar a que etapa da produção ela se refere: droga vegetal, derivado ou produto final. Assim, uma metodologia para o derivado vegetal não pode ser utilizada para o produto final sem antes passar por validação (115).

Os maiores problemas relacionados à análise qualitativa, detectados neste trabalho foram: seleção de marcadores inadequados e resultados fora da faixa de aceitação.

Conforme discutido anteriormente, o desenvolvimento de métodos analíticos para produtos de origem vegetal é uma tarefa demasiadamente complexa, tendo em vista a natureza do material e os fatores que afetam sua composição química. Contudo, atualmente, com o desenvolvimento da tecnologia, algumas técnicas despontam pela sua aplicabilidade a estes produtos, seja isoladamente ou acopladas (116).

No entanto, ainda persiste uma série de dificuldades a serem superadas, tais como: para um número considerável de espécies vegetais não há marcadores definidos para ser empregados nas análises de CQ (68); número ainda pequeno de

monografias farmacopeicas para derivados vegetais e seus produtos finais; o emprego das modernas tecnologias que, apesar de dar credibilidade ao produto, oneram o medicamento fitoterápico; o número insuficiente de profissionais qualificados a trabalhar no desenvolvimento analítico; entre outros.

Os marcadores são compostos ou classe de compostos químicos que devem, preferencialmente, manter correlação com o efeito terapêutico (9). No entanto, como para muitas espécies os compostos ativos são desconhecidos, deve-se selecionar um de seus constituintes de forma a padronizar a preparação e que este sirva de parâmetro para o CQ. Assim, durante o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico e seleção do marcador, é importante considerar os dados que serão apresentados para embasar a segurança e eficácia do produto. Por exemplo, ao se utilizar dados de literatura, é importante ter em mente que a padronização empregada nos estudos de segurança e eficácia deve ser semelhante à proposta da empresa para o medicamento, de forma a tornar a justificativa de doses e sistema posológico racional.

Outro fator que dificulta as análises quantitativas de CQ para medicamentos fitoterápicos e sua etapas intermediárias é a estreita faixa de aceitação de variação do teor de marcador que é +/- 10% em relação ao valor rotulado no produto. Esta é a mesma faixa aplicada a medicamentos sintéticos e torna-se um problema quando não se trabalha com fornecedores qualificados ou quando há mais de um grupo de marcadores a serem quantificados, como é o caso dos ginkgoflavonóides e terpenolactonas de Ginkgo biloba.

Até a publicação da RDC nº 14/2010, não era aceito o doseamento de uma substância única para associações de espécies vegetais ou o estabelecimento de um marcador contido em mais de uma das espécies presentes na associação. Era necessário que se determinasse e quantificasse um marcador específico para cada uma das espécies da associação. Tal fato acarretou o indeferimento de inúmeras solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos compostos. Contudo, a RDC nº 14/2010 trouxe como novidade alternativa para as associações em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não seja possível. Para estes casos, é possível que se apresente justificativa técnica detalhada acompanhada dos perfis cromatográficos e a determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos.



Além disso, outra importante alternativa apresentada pela RDC nº 14/2010, visando transpor a dificuldade de se trabalhar as técnicas de quantificação com produtos de origem vegetal, é a possibilidade de substituir a análise quantitativa pelo controle biológico da atividade da droga vegetal, derivado e medicamento fitoterápico. Como para muitas das espécies os princípios ativos são desconhecidos e utiliza-se como padrão para seu CQ marcadores, o controle biológico pode acabar sendo uma alternativa viável e mais apropriada na comprovação da atividade do medicamento fitoterápico (117, 118).

Como parte da análise qualitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, segunda maior razão de indeferimento ligada ao CQ, a Anvisa solicita que seja apresentado, tanto para o derivado vegetal, quanto para o produto acabado, perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica. Essas duas formas servem basicamente para auxiliar na identificação da espécie vegetal em questão e na diferenciação dela de outras espécies relativamente próximas. O perfil cromatográfico é o padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilita a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies (9). A prospecção fitoquímica, por sua vez, são testes de triagem, qualitativos ou semi-quantitativos, que utilizam reagentes de detecção específicos para evidenciar a presença de grupos funcionais característicos na matéria-prima vegetal e que auxiliam na identificação da espécie vegetal e sua diferenciação de outras espécies (9).

Por meio do perfil cromatográfico, que pode ser obtido por técnicas cromatográficas, como cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa (CG), técnicas hifenadas, dentre outras, é também possível identificar a presença de adulterantes e contaminantes na amostra em análise, bem como a falsificação do material. No entanto, é importante observar que cromatograma(s) contendo um perfil cromatográfico deve(m) ser capaz(es) de revelar os principais constituintes da espécie, possibilitando sua identificação e diferenciação, e não apenas os princípios ativos ou marcadores. Assim, muitas vezes, as condições para obtenção desse(s) cromatograma(s) podem ser diferentes daquelas estabelecidas para a análise quantitativa e requererem metodologia específica.

Os indeferimentos avaliados neste trabalho e relacionados aos laudos do fornecedor devem-se à ausência de testes e informações importantes, como:

identificação; metais pesados; parte da planta utilizada; solventes e excipientes utilizados na preparação do derivado. Para os casos em que a empresa solicitante do registro ou renovação não seja a produtora do derivado vegetal, e para fins de verificação da droga vegetal utilizada na produção do derivado, deve ser apresentado laudo do fornecedor contendo toda a caracterização do derivado e do material de partida para sua produção.

Assim como as matérias-primas empregadas como ativos nas formulações, os excipientes também devem passar pela etapa de monitoramento lote-a-lote de sua qualidade. Para maioria dos excipientes empregados hoje existem monografias em compêndios oficializados (78) contendo todos os testes a que devem ser submetidos a fim de garantir sua qualidade e a dos medicamentos produzidos a partir deles.

Outro controle previsto na legislação dá-se sobre a utilização de matérias-primas e produtos obtidos a partir de tecidos ou fluidos de animais ruminantes. Visando o controle da EET, é necessário comprovar a origem de uma série de matérias-primas obtidas de ruminantes, tais como estearato de magnésio e gelatina, empregadas costumeiramente na produção de medicamentos. Assim, é necessário apresentar laudo do fornecedor contendo a substância de partida para a sua produção e, em sendo de origem animal, comprovar que este não é proveniente de áreas de risco, conforme estabelecido na RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002 (119).

Para o produto acabado, além das análises qualitativa e quantitativa, problemas relacionados às especificações do medicamento também aparecem como uma das principais razões de indeferimento. Para muitos dos casos não foram realizados todos os testes necessários à garantia da qualidade do medicamento, ou as especificações definidas não se encontravam adequadas, ou as análises conduziram a resultados insatisfatórios e fora dos limites aceitáveis. As especificações servem de base para a avaliação da qualidade do medicamento e das matérias-primas (74) e são estabelecidas pelo fabricante, tomando-se por base a legislação e as farmacopeias. Assim, ao se desenvolver um medicamento, é necessário definir os ensaios a que o produto acabado e suas matérias-primas devem passar e estabelecer os limites de aceitação a fim de garantir sua qualidade.

Desta forma, quando disponível, o fabricante deve utilizar-se das monografias farmacopeicas para matérias-primas e produto acabado, sendo necessário que se

conduza os ensaios e se observe os limites de aceitação estabelecidos pelo compêndio. Quando não houver monografias disponíveis nas farmacopéias reconhecidas, outra possibilidade é a do fabricante estabelecer, observando as exigências regulatórias, os ensaios a ser realizados em cada caso. Para isso, devem ser utilizados os ensaios advindos dos métodos gerais das farmacopéias reconhecidas, respeitando sempre os limites de aceitação definidos no compêndio, e na ausência destes, desenvolver e validar métodos próprios. Um dos grandes problemas reside justamente na ausência de monografias para muitas das espécies vegetais utilizadas atualmente na produção de fitoterápicos, e tal fato se agrava ainda mais ao se considerar que, para produtos finais, o número de monografias existentes é ainda bem inferior.

Assim, tomando-se por base as exigências da RDC nº 14/2010 e da RDC nº 17/2010, as especificações para matérias-primas vegetais e medicamentos fitoterápicos devem incluir, ao menos, as seguintes informações, quando aplicável:

Para a droga vegetal:

- I - testes de autenticidade, caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica;
- II - descrição da droga vegetal em farmacopéias reconhecidas pela Anvisa, ou, em sua ausência, publicação técnico-científica indexada ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado;
- III - testes de pureza e integridade, incluindo:
  - a) cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico;
  - b) umidade e/ou perda por dessecação;
  - c) pesquisa de matérias estranhas;
  - d) pesquisa de contaminantes microbiológicos;
  - e) pesquisa de metais pesados;
  - f) resíduos de pesticidas e fumigantes\*; e
  - g) radioatividade\*;
- IV - método de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando cabível;
- V - método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;

VI - avaliação da ausência de aflatoxinas, a ser realizada quando citada em monografia específica em farmacopéia reconhecida ou quando existir citação em literatura científica da necessidade dessa avaliação ou de contaminação da espécie por aflatoxinas;

VII - local de coleta;

VIII - perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; e

IX - análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico.

\*A RDC nº 14/2010 não explicitou a necessidade de realização de testes para avaliação de resíduos de pesticidas e fumigantes e de radioatividade em materiais vegetais. No entanto, a RDC nº 17/2010 incluiu estes testes entre as informações mínimas a serem fornecidas pelo fabricante. Como é a primeira vez que tais exigências aparecem na legislação nacional e, considerando que foram incluídas após período considerado na avaliação dos indeferimentos, estes pontos não figuram nos resultados deste trabalho.

Para o derivado vegetal:

I - solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado;

II - relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal;

III - testes de pureza e integridade, incluindo:

a) pesquisa de contaminantes microbiológicos;

b) pesquisa de metais pesados; e

c) resíduos de solventes (para extratos que não sejam obtidos por etanol e/ou água);

IV - método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;

V - caracterização físico-química do derivado vegetal incluindo:

a) caracterização organoléptica, resíduo seco, pH, teor alcoólico e densidade (para extratos líquidos);

b) umidade/perda por dessecação, solubilidade e densidade aparente (para extratos secos);

c) densidade, índice de refração, rotação óptica (para óleos essenciais);

d) índice de acidez, de éster, de iodo (para óleos fixos);

VI - avaliação da ausência de aflatoxinas, a ser realizada quando citada em monografia específica em Farmacopéia reconhecida ou quando existir citação em

literatura científica da necessidade dessa avaliação ou de contaminação da espécie por aflatoxinas;

VII - perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; e

VIII - análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico.

Outros testes podem ser adicionados ou substituir os descritos de acordo com monografia farmacopeica respectiva.

\*\*As especificações estabelecidas pelo fabricante relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores (74).

Para o medicamento fitoterápico:

I - perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica;

II - análise quantitativa do(s) marcador(es) específico(s) de cada espécie ou controle biológico;

III - resultados de todos os testes realizados no CQ de acordo com a forma farmacêutica;

a) testes para determinação de contaminação microbiológica;

b) uniformidade de peso, tempo de desintegração, dureza e friabilidade, viscosidade, consistência e tempo de dissolução, quando aplicável;

c) aparência física: cor, odor, forma, tamanho e textura;

d) perda por secagem ou conteúdo de água;

g) testes limite para solventes residuais.

IV - especificações do material de embalagem primária; e

V - controle dos excipientes utilizados na fabricação do medicamento.

Apesar da análise microbiológica aparecer em último lugar entre as razões relacionadas aos indeferimentos em CQ, até a publicação em 2010 da 5ª edição da FB, posterior ao período final da coleta de dados para avaliação dos indeferimentos, não havia, nas edições anteriores, limites microbianos estabelecidos para produtos não estéreis. A 4ª edição da FB determinava que, para todo produto não estéril, deveria ser realizada a contagem de bactérias e fungos totais, sem estabelecer limites de aceitação, além da verificação da ausência dos microrganismos patogênicos *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp e *Escherichia coli*. Dessa forma, a Anvisa sempre orientou que quando não houvesse

monografia do produto estipulando os limites microbianos máximos aceitáveis, deveriam ser considerados os descritos na Farmacopeia Internacional (OMS): fungos totais  $\pm 10^2$  UFC/g ou mL e bactérias totais  $\pm 10^3$  UFC/g ou mL. Contudo, a 5ª edição da FB estabeleceu limites específicos, considerando a etapa de processamento do material vegetal, conforme mostra a Tabela 11.

Tabela 11 - Limites microbianos para produtos não estéreis de origem vegetal, mineral e/ou animal, segundo FB 5ª edição

<b>Etapa de processamento</b>	<b>Contagem total de bactérias aeróbias</b>	<b>Contagem total de fungos/ leveduras</b>	<b>Pesquisa de patógenos</b>
Preparação para uso oral contendo matéria-prima de origem natural	$10^4$ UFC/g ou mL	$10^2$ UFC/g ou mL	Ausência de <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g, ou 10 mL. Limite máximo de $10^2$ bactérias Gram negativa bile tolerante em 1 g, ou mL.
Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a quente	$10^7$ UFC/g ou mL	$10^4$ UFC/g ou mL	Limite máximo de $10^2$ <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Limite máximo de $10^4$ bactérias Gram negativa bile tolerante em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g
Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a frio	$10^5$ UFC/g ou mL	$10^3$ UFC/g ou mL	Limite máximo de $10^1$ <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Limite máximo de $10^3$ bactérias Gram negativa bile tolerante em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g
Extrato seco	$10^4$ UFC/g ou mL	$10^3$ UFC/g ou mL	Ausência de <i>Salmonella</i> spp e <i>Escherichia coli</i> em 10 g
Tintura, Extrato fluido	$10^4$ UFC/g ou mL	$10^3$ UFC/g ou mL	-

Além da Farmacopeia Internacional, outras publicações da OMS recomendadas pela Anvisa para se trabalhar com o CQ de fitoterápicos são os quatro volumes das monografias da OMS para plantas medicinais, WHO monographs on selected medicinal plants (120-123), e o guia para CQ de materiais vegetais, Quality control methods for herbal materials (112).

### 7.2.1.1 Indeferimentos relacionados à validação de métodos analíticos empregados no controle da qualidade

Os dados mostram que a validação de metodologias analíticas é outra grande dificuldade encontrada pelas empresas no momento do registro e renovação. O número de indeferimentos relacionados a todos os parâmetros é expressivo. No entanto, a linearidade, seguida da especificidade/seletividade e da exatidão, são os parâmetros mais recorrentes entre aqueles relacionados aos indeferimentos.

Foi possível notar que a ocorrência de problemas com a validação de metodologias analíticas foi mais frequente entre as renovações de registro e que há uma frequência maior de indeferimentos relacionados à validação de metodologias relacionadas ao produto acabado do que às matérias-primas.

Foi grande também o número de indeferimentos relacionados ao emprego do padrão de referência para CQ da matéria-prima ativa e produto acabado, principalmente pela ausência de laudo do fornecedor, ou laudo sem a caracterização completa da substância.

O padrão de referência pode ser uma substância definida quimicamente (por exemplo, um componente ativo conhecido ou uma substância marcadora ou uma classe de compostos químicos presentes na matéria-prima vegetal) ou um extrato padrão. Deve ser oficializado pela FB ou outros compêndios reconhecidos pela Anvisa. Atualmente, não há padrões para fitoterápicos oficializados pela FB. Neste caso, não havendo substâncias oficializadas por qualquer um dos códigos reconhecidos pela Anvisa (78), admite-se o uso de padrões de referência devidamente caracterizados ou de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados. Para os padrões de referência caracterizados, deve-se apresentar laudo de análise completo, incluindo resultados de análises por ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, infravermelho, ponto de fusão e/ou HPLC. O extrato padrão deve ser referenciado em relação a um padrão primário, para comprovação da identidade e do teor de marcador (74).

A etapa de validação de metodologia analítica é de grande importância para a garantia da qualidade analítica, e além de ser uma das exigências para o registro, é também requisito fundamental para a comprovação de produção conforme as BPFC.

Tem como objetivo demonstrar a qualidade das medições químicas, fornecendo informações confiáveis e interpretáveis, ou seja, é uma forma experimental de estabelecer que o método analítico é apropriado para as aplicações analíticas pretendidas. Assim, além das exigências feitas para os padrões, os equipamentos e materiais utilizados na validação devem estar devidamente calibrados e o analista qualificado. O ensaio realizado deve demonstrar que a metodologia analítica é específica, robusta, sensível, precisa e exata, constituindo fundamental importância para o controle da qualidade dos medicamentos (74, 79).

A especificidade/seletividade é a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes, tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz. Para a análise qualitativa (teste de identificação) é necessário demonstrar a capacidade de seleção do método entre compostos e estruturas relacionadas que podem estar presentes. Isto deve ser confirmado pela obtenção de resultados positivos (preferivelmente em relação ao material de referência conhecido) em amostras contendo o marcador, comparativamente com resultados negativos obtidos com amostras que não contêm o marcador, mas compostos estruturalmente semelhantes. Para análise quantitativa (teor) e análise de impurezas, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras (derivado vegetal ou medicamento fitoterápico) contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais (79). Para medicamentos fitoterápicos e derivados vegetais, a especificidade/seletividade deve ser avaliada nas seguintes matrizes: padrão, amostra e amostra acrescida de impurezas ou excipientes Devendo sempre empregar uma concentração do marcador que esteja contemplada pela faixa de linearidade.

Quando da utilização de métodos cromatográficos, deve-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos de interesse. A pureza dos picos cromatográficos é uma garantia de pureza de uma determinada substância pela ausência, por exclusão, da possibilidade de presença de outras substâncias, mesmo que em pequena quantidade, sobrepostas ao pico do marcador (79). Portanto, deve-se tomar o cuidado de garantir que o espectro de absorção do marcador na amostra de derivado vegetal ou medicamento fitoterápico seja



semelhante ao de seu padrão de referência. Equipamentos com detector de arranjo de fotodiodos acoplado ou de espectrometria de massas são capazes de gerar este tipo de resultado. Contudo, alternativamente, a apresentação de cromatogramas obtidos em comprimentos de onda diferentes, associado à variação de fluxo da fase móvel, mudança de polaridade de solvente e co-injeções, pode ser aceita como indicativo da pureza do pico cromatográfico.

Para métodos espectrofotométricos, é preciso cautela na interpretação de resultados de testes de quantificação em relação a interferentes que absorvem no mesmo comprimento de onda. Possíveis interferentes devem ser avaliados com cautela durante a validação do parâmetro especificidade/seletividade. Assim, de antemão, deve-se garantir que excipientes e impurezas não apresentem absorção no mesmo comprimento de onda.

A especificidade/seletividade é o primeiro passo no desenvolvimento de um método analítico, e quando conduzida de forma inadequada ou quando não se tomam os devidos cuidados com vistas a garantir a pureza dos picos cromatográficos de interesse, esta poderá levar ao comprometimento de todos os outros parâmetros de validação.

A linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica em demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do marcador na amostra, dentro de um intervalo especificado. É recomendado que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, cinco concentrações diferentes. No caso da determinação quantitativa do marcador em matérias-primas ou em formas farmacêuticas, os limites percentuais do teor do marcador que devem estar contidos no intervalo de linearidade devem ser de 80 a 120% da concentração teórica do teste. Caso haja relação linear aparente após exame visual do gráfico obtido, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e desvio padrão relativo. Se não houver relação linear, deve-se realizar transformação matemática (79). O critério aceitável do coeficiente de correlação ( $r$ ) para medicamentos fitoterápicos deve ser, no mínimo, 0,98, mesmo valor considerado para os métodos bioanalíticos (124). No entanto, apenas o valor do coeficiente de correlação não é suficiente para garantir a adequação do ajuste linear à curva de calibração. Modelos de calibração com alto resíduo no sinal analítico ou pontos mal

distribuídos ao longo da faixa de calibração também poderão fornecer um bom coeficiente de correlação, mesmo que uma função linear não seja a melhor descrição para o comportamento entre as variáveis dependente e independente (125). Assim, faz-se necessária a apresentação do gráfico de resíduos de regressão linear. Os pontos do gráfico devem distribuir-se de forma aleatória em torno da reta que corresponde ao resíduo zero, formando uma espécie de mancha de largura uniforme. Dessa forma, é esperado que os erros sejam independentes, de média nula e de variância constante. Para medicamentos fitoterápicos e derivados vegetais, a linearidade deve ser avaliada nas seguintes matrizes: padrão e amostra acrescida de padrão.

Precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Deve ser demonstrada pelos ensaios de repetibilidade e precisão intermediária. A repetibilidade se refere à concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, nove determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, três concentrações, baixa, média e alta, com três réplicas cada, ou mínimo de seis determinações a 100% da concentração do teste. A precisão intermediária se refere à concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Neste caso, recomenda-se um mínimo de dois dias diferentes com analistas diferentes. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo ou coeficiente de variação e o valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do marcador na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5% (79). A precisão, no caso de derivados vegetais e medicamentos fitoterápicos, não é realizada na presença do placebo, pois este é inexistente. Esta é realizada apenas com a amostra.

A exatidão pode ser definida como a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da especificidade, sendo verificada a partir de, no mínimo, nove determinações que contemplem o intervalo linear do procedimento, ou seja, três concentrações, baixa (80%), média (100%) e alta (120%), com três réplicas cada (79). Para medicamentos fitoterápicos,

recomenda-se o ensaio com adição de padrão, onde o padrão de referência deve ser adicionado a uma mistura dos componentes da formulação (excipientes + derivado vegetal) ou amostra do produto final, haja vista que deve ser considerado o efeito da matriz complexa dos fitoterápicos, e que não existe placebo de derivado vegetal e de medicamento fitoterápico. Como em uma matriz complexa geralmente há constituintes que afetam as propriedades da substância a ser determinada, a ideia é realizar as medidas experimentais nas mesmas condições ou mais próximas possíveis das condições da matriz, minimizando os efeitos decorrentes desta. Contudo, o método de adição de padrão deve contemplar concentrações que estejam contempladas pela faixa de linearidade. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente (124).

A robustez de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Indica a confiança do método durante seu uso normal. No decorrer do desenvolvimento da metodologia, deve se considerar a avaliação da robustez. Constatando-se a susceptibilidade do método a variações nas condições analíticas, estas devem ser controladas e precauções devem ser incluídas no procedimento operacional padrão (POP) para condução do ensaio (79).

Dependendo do método analítico a ser validado, os fatores que devem ser considerados são: variação do pH da fase móvel, variação na composição da fase móvel, diferentes lotes ou fabricantes de colunas, temperatura, fluxo da fase móvel, diferentes fabricantes de solventes e velocidade do gás de arraste (79).

As diretrizes da RE nº 899/2003, embora tenham sido elaboradas para aplicação em medicamentos sintéticos, são aplicáveis também, com algumas adaptações, aos medicamentos fitoterápicos. Para estes, no entanto, o estabelecimento de parâmetros de aceitação do método deve levar em consideração as peculiaridades dos fitoterápicos enquanto matrizes biológicas complexas (126), sendo aplicados os valores correspondentes aos métodos bioanalíticos, conforme anteriormente comentado. Contudo, ainda é preciso que os fitoterápicos sejam tratados de acordo com suas especificidades e é possível que com o emprego de uma norma específica para validação de metodologias analíticas aplicadas a estes produtos isso seja conseguido de forma mais efetiva.

## 7.2.2 Indeferimentos relacionados ao relatório de estabilidade

Comparativamente, o percentual de indeferimentos relacionados ao relatório contendo os estudos de estabilidade foi maior para as renovações do que para as novas solicitações de registro. Adicionalmente, tanto para os casos de registro como para os de renovação, o percentual de indeferimentos relacionados à estabilidade dos medicamentos fitoterápicos compostos foi superior ao dos medicamentos fitoterápicos simples. Quando considerados os indeferimentos relacionados à estabilidade na renovação de registro dos medicamentos fitoterápicos compostos, a ocorrência chegou a 39% dos casos.

Para todos os casos, os problemas mais comumente detectados foram nos ensaios de teor, com ocorrência variando de 64% a 80% dos casos relacionados à estabilidade, e de limites microbianos, de 32% a 47,5%.

É possível notar que, para as renovações, também foram comumente encontrados problemas relacionados às condições de temperatura, umidade e frequência em que os estudos foram conduzidos; estudos incompletos e problemas com a análise qualitativa.

Além dos problemas relacionados à análise quantitativa, principalmente para os medicamentos fitoterápicos compostos, e aos limites microbianos, discutidos anteriormente no CQ, a adequação às condições de estudo exigidas pela RE nº 1/2005 foi um problema constante, principalmente para as renovações de registro.

A RE nº 1/2005 revogou a RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 que estabelecia parâmetro de umidade relativa (UR) diferente,  $65\% \pm 5\%$  (77, 127). O estabelecimento deste valor de UR deve-se ao fato de que no final do ano de 2000, o ICH alterou a classificação da zona climática IV, clima quente e úmido, de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/70\% \pm 5\%$  UR para  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\%$  UR. A OMS passou a adotar essa nova classificação, e o Brasil, por meio da RE nº 398/2004 internalizou as condições estabelecidas para zona IV pela OMS. Contudo, foram apresentados cálculos baseados em dados meteorológicos, aplicando a metodologia do ICH, que demonstraram que as atuais condições para estabilidade de longa duração adotadas pela OMS para a zona IV ( $30^{\circ}\text{C}/65\%$  UR) não refletiam as condições climáticas em muitos países que possuem áreas quentes e muito úmidas, como Brasil, Cuba, China, Índia e os países que fazem parte do sudeste asiático (128).

Assim, os representantes dos países nessas reuniões chegaram a conclusão que os parâmetros estabelecidos pelo ICH, reconhecidos pela OMS como zona IV, não atendiam à avaliação da estabilidade nas condições de comercialização e definiram que os novos parâmetros de temperatura e umidade para a zona IV seriam de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$  UR (128). Desse modo e considerando estas condições, foi publicada a RE nº 1/2005. No entanto, considerando o prazo para adequação, a Anvisa aceitou até 31 de julho de 2007, estudos de estabilidade de longa duração com o parâmetro de UR abaixo de 75% (77).

Conforme a RE nº 1/2005, a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem. Assim, os testes de estabilidade de medicamentos têm a função de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade (77).

A legislação brasileira estabelece que o prazo de validade de um medicamento a ser comercializado no país é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração e que, por ocasião do registro, poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou o relatório de estudo de estabilidade acelerado de seis meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração. Além disso, o estudo de estabilidade deve ser executado com o medicamento em sua embalagem primária. Caso a embalagem primária do medicamento seja constituída de material impermeável, o fabricante está isento do controle de umidade durante o estudo (77).

O estudo de estabilidade acelerado, a ser realizado a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$  UR, é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento (77). Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte, por exemplo. O estudo de longa duração, a ser realizado a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$  UR, é projetado para verificar as características físicas, químicas,

biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento. Já o estudo de estabilidade de acompanhamento, a ser realizado a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$  UR, é realizado para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração. Portanto, é requisito para a renovação de registro de medicamentos, e somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração (77). É fundamental demonstrar, através de análise quantitativa, que a quantidade de marcador se mantém estável durante todo o estudo e período de validade do medicamento, bem como, através da apresentação de cromatogramas no período final do estudo de estabilidade, que o perfil cromatográfico apresentado no tempo zero do estudo não foi consideravelmente alterado.

De acordo com a RE nº 1/2005, a frequência para realização dos testes é a seguinte: estudo acelerado - 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável), e, para as demais provas, deve-se apresentar estudo aos 6 meses, comparativo ao momento zero; estudo de longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável), e, para as demais provas, deve-se apresentar estudo no prazo de validade requerido, comparativo ao momento zero, e; estudo de acompanhamento: a cada 12 meses deverão ser realizados todos os testes de um relatório de estudo de estabilidade (77).

Em caso de medicamentos com mesma formulação, mas com tamanhos de recipientes diferentes, os extremos devem ser avaliados, considerando as várias características do recipiente que podem afetar a estabilidade do produto (espessura da parede do recipiente, área de superfície do volume envasado, taxa de SHUPHDELOLGDGH GR YDSRUo GSHHX Dje hUWfuer nSd G H Q G intermediário é representado pelos extremos. Ainda, conforme plano de estudo de estabilidade reduzido de medicamentos, a necessidade de realização de estudo apenas com extremos se aplica à mesma formulação com concentração de ativo diferente e volumes envasados diferentes (129).

Para o estudo de estabilidade de medicamentos fitoterápicos é aceita uma variação no cont H ~ G R G H P D U F D G R U H V e "análise da liberação" e não são solicitados os testes de produtos de degradação e dissolução. Contudo, devem ser apresentados os resultados para o teste de desintegração (130). Tais isenções devem-se ao fato de a execução destes testes ser um tanto quanto complexa para a aplicação a medicamentos fitoterápicos, quando considerado que a matéria-prima para estes medicamentos contém centenas de substâncias químicas, algumas delas presentes em concentrações muito baixas, sendo que muitas não são identificadas (113). Além disso, não haveria como saber se os produtos de degradação seriam o próprio marcador, ou seja, as centenas de substâncias químicas que formam o fitocomplexo, ao se degradarem, poderiam ser responsáveis pela formação do próprio marcador (131).

Também não é solicitado teste de fotoestabilidade, caso a empresa comprove que o medicamento é protegido da luz durante a produção, além de possuir embalagem que impeça a passagem de luz (130).

### **7.2.3 Indeferimentos relacionados à segurança e eficácia**

Os indeferimentos relacionados à comprovação de segurança e eficácia são praticamente semelhantes para registro (21,5%) e renovação (19%). Contudo, foi verificado que a frequência de ocorrência de indeferimentos deste tipo é mais pronunciada em relação aos medicamentos fitoterápicos compostos, chegando a ser a principal razão de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos compostos (42% dos casos). Isso pode ser devido à dificuldade de se encontrar dados disponíveis na literatura e de se aplicar informações de tradicionalidade de uso a associações, e ainda, de se comprovar cientificamente a racionalidade das associações de espécies vegetais em um medicamento. Para as renovações de registro, a não comprovação da segurança, eficácia e racionalidade das associações chega a 35,5% dos casos de indeferimentos relacionados à segurança e eficácia.

Para as novas solicitações de registro, as razões de indeferimento estão ligadas, em ordem decrescente de frequência de ocorrência, a: <sup>3</sup>/LVWD GH medicamentos fitoterápicos de registro sim SOLILFDGR´ SRQWXD om R H técnico-científica, ensaios pré-clínicos e clínicos, tradicionalidade de uso e racionalidade da associação.

E para as renovações de registro, a ordem de frequência decrescente das razões de indeferimento é a seguinte: pontuação em literatura técnico-científica, ensaios pré-FOtQLFRV H FOtQLFRV <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHQV VLPSOLILFDGR´ WUDGLFLRQDOLGDGH GH XVR H UDFLRQ

Infelizmente, como não há qualquer registro pela Anvisa, além do processo físico, da forma escolhida pelas empresas durante o registro e/ou renovação de cada medicamento fitoterápico para comprovação de sua segurança e eficácia, não há como contabilizar a proporção de indeferimentos para cada uma dessas opções e nem apontar a opção mais utilizada. Contudo, considerando que a maioria dos medicamentos fitoterápicos com o maior número de registros é produzida a partir de HVSpFLHV FRQVWDQWHV GD <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHQV VLPSOLILFDGR´ essa seja a forma mais empregada para se comprovar a segurança e eficácia desses medicamentos.

7.2.3.1 A <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHQWRV ILWRWHUİSLFRV GH UH

, QLFLDOPHQWH SXEOLFDGD MXQWR GD 5' & Qž fitoterápicos de registro sim SOLILFDGR´ FRQWLQK Depois, cdhV SpFLHV publicação, em 2004, da RE nº 89/2004, passou a figurar com 34 espécies, e hoje, como IN nº 5/2008, possui 36 espécies.

PaUD ILJXUDU HQWUH DV HVSpFLHV YHJHWDehtv FRQVV ILWRWHUİSLFRV GH UHJLVWUR VLPSOLILFDGR´ XPD SC perfil de indicações terapêuticas de interesse, segurança e eficácia comprovadas, marcador definido e dose (posologia) definida em função do marcador.

Conforme estabelecido pela própria Anvisa, esta lista poderá ser revisada periodicamente e novas plantas podem ser incluídas, com o avanço de estudos



científicos comprovando a segurança e eficácia das mesmas. Além disso, sugestões de inclusões e exclusões de plantas podem ser enviadas à Anvisa para análise.

Dentre as espécies constantes da Rennisus (38), apenas 13 fazem parte da <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHQWRV ILWRWHU iSLFRV ~~GH UHJLVW~~ sativum, Aloe vera, Calendula officinalis, Matricaria recutita, Cynara scolymus, Eucalyptus globulus, Maytenus ilicifolia, Mentha piperita, Mikania glomerata, Passiflora incarnata, Rhamnus purshiana, Salix alba e Zingiber officinale.

Além de Glycine max, mais três espécies que integram a lista de financiamento pelo SUS (106) não fazem parte da <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHQWRV ILWRWHU iSLFRV GH UHJLVW ~~GH UHJLVW~~ Harpagophytum, Psoralea, Scrophularia, Sida, Sida terebenthifolius e Uncaria tomentosa.

Portanto, considerando ser a Rennisus e a lista de financiamento pelo SUS prioridades para o país, é importante que seja avaliada a possibilidade de inclusão pela Anvisa do maior número possível de espécies constantes destas listas, na <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDPHQWRV ILWRWHU iSLFRV GH UHJLVW ~~GH UHJLVW~~

7.2.3.2A <sup>3</sup>/LVWD GH UHIHUrQFLDV ELEOLRJU iILFDV SDUD DY GH PHGLFDPHQWRV ILWRWHU iSLFRV´

Sobre a comprovação de segurança e eficácia através de pontuação em literatura técnico-FLHQW tILFD De referências bibliográficas para avaliação de VHJXUDQ oD H HILFiFLD GH PHGLFDPHQWRV ILWRWHU iSLFRV ~~GH UHJLVW~~ nº 17/2010, por 15 referências. Com a publicação da RE nº 88/2004, a lista passou a figurar com 17 referências, e atualmente, a IN nº 5/2010 é composta por 35 referências que podem ser utilizadas para comprovar a segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos.

Conforme dito anteriormente, a IN nº 5/2010 é composta por três grupos de referências (grupos A, B e C) e a cada um destes grupos é atribuída uma pontuação de acordo com o nível de evidências apresentadas pelo conjunto da obra. Assim, no Grupo A, composto por sete obras, estão aquelas que apresentam o melhor nível de evidência dos dados clínicos e toxicológicos de plantas medicinais e fitoterápicos.

No Grupo B, também composto por sete obras, estão aquelas que apesar de sua qualidade científica ser amplamente reconhecida, apresentam dados mais limitados sobre a eficácia clínica e segurança dos produtos, geralmente baseados em uma revisão mais restrita dos dados disponíveis. E, finalmente, no Grupo C, que compreende 21 obras, estão aquelas com um menor peso de evidência sobre segurança e eficácia.

A comprovação de eficácia, ou seja, a soma de seis pontos, deve ser atingida para cada indicação terapêutica solicitada, sendo que, quando a comprovação da segurança e eficácia for feita pontuando-se apenas com referências da "Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos", pelo menos uma referência deve compreender informações de estudos em seres humanos. Já no caso de a pontuação ser feita apenas com publicação técnico-científica indexada, no mínimo 50% da pontuação obtida deverá originar-se de informações de estudos em seres humanos. E ainda, quando uma referência apenas remete à informação de outra já pontuada, é considerada apenas a pontuação da referência já citada e pontuada (72).

É importante salientar que para que a pontuação seja obtida, as obras apresentadas devem referir-se ao derivado vegetal e não a um componente de origem natural isolado; que este derivado esteja padronizado, ou que, ao menos indique a relação droga vegetal:derivado; e ainda, que o derivado empregado na produção do medicamento a ser registrado seja obtido a partir do mesmo solvente indicado na referência utilizada (72).

Portanto, não é o simples fato de uma determinada espécie vegetal estar presente em uma das obras da IN nº 5/2010 que lhe garante a pontuação referente a ela. Cada informação, como indicação terapêutica, presença de referências clínicas, posologia, dados toxicológicos, farmacológicos, entre outras, é minuciosamente avaliada, podendo a referência ser aceita ou não, dependendo da espécie e das informações que são extrapoladas da referência para o produto que se pretende registrar.

Um dos grandes entraves para o registro de derivados nativos da flora brasileira a partir desta lista, é que no grupo A, o de mais alto nível de evidências, e o que soma mais pontos, não há nenhuma referência nacional, o que dificulta a comprovação de segurança e eficácia de espécies nativas.

### 7.2.3.3 Os estudos de tradicionalidade de uso e etnofarmacológicos

O estudo etnofarmacológico constitui a exploração científica interdisciplinar dos agentes biologicamente ativos, tradicionalmente empregados ou observados pelo homem. A abordagem etnofarmacológica consiste em combinar informações adquiridas junto a usuários da flora medicinal (comunidades e especialistas tradicionais), com estudos químicos e farmacológicos. O método permite a formulação de hipóteses quanto às atividades farmacológicas e às substâncias ativas responsáveis pelas ações terapêuticas relatadas (132).

O reconhecimento do uso tradicional como parte da comprovação da eficácia e segurança de produtos naturais é previsto em algumas legislações internacionais, como no Canadá, México, Austrália e Comunidade Européia, e recomendado pela OMS desde a Conferência de Alma Ata (1978). Além disso, é uma das diretrizes da PNPMF. No entanto, ao contrário do que ocorre hoje no Brasil, nestes países, os produtos registrados como base na tradição de uso não se enquadram na categoria de medicamentos, havendo restrições às alegações que podem ser feitas para os mesmos (132).

Em geral, a etnofarmacologia deve caracterizar o início da pesquisa, orientando o pesquisador sobre a melhor forma de uso da planta e das possíveis indicações terapêuticas que a espécie vegetal possui, sendo necessário que a mesma seja estudada cientificamente, tanto do ponto de vista químico como farmacológico, para que se possa comprovar sua segurança e eficácia (132).

Portanto, o uso tradicional é analisado como mais uma forma de subsidiar a segurança e eficácia, sendo necessária a complementação destes dados com estudos toxicológicos e farmacológicos ou dados destes na literatura.

A RDC nº 14/2010 estabelece que os medicamentos que tenham sua segurança e eficácia comprovadas pela tradicionalidade de uso cumpram com os seguintes critérios:

a) Indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo - a alegação terapêutica do medicamento deve ser para uma doença de uso episódico e não deve abranger aquelas que requerem uso contínuo da medicação;

b) Indicação para doenças de baixa gravidade - medicamentos que tenham sua segurança e eficácia validadas com base no uso tradicional não podem ser indicados para doenças graves ou severas;

c) Coerência das indicações terapêuticas propostas com as comprovadas pelo uso tradicional - deve ser apresentada mais de uma referência para cada indicação terapêutica proposta para o medicamento. Não havendo entendimento de que haja coerência dos dados apresentados com a indicação terapêutica proposta, devem ser apresentados resultados de testes pré-clínicos farmacológicos ou estudos de caso;

d) Ausência de risco tóxico ao usuário - é necessária a avaliação toxicológica, no mínimo pré- F O t Q L F D G H D F R U G R F R P R <sup>3</sup>\* X L D S D U D U H D C clínica de fitoterápicos (66) ou a apresentação de dados pré-clínicos em literatura científica. Para este caso, devem ser apresentados todos os testes exigidos para os estudos de toxicidade aguda e subcrônica, considerando que o período de tempo proposto de uso para o produto deve ser curto, e não apenas a DL<sub>50</sub>;

e) Ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros ± devem ser apresentados dados, como prospecção fitoquímica do derivado vegetal, mostrando que o mesmo não possui substâncias químicas reconhecidamente tóxicas, como, no mínimo, alcalóides pirrolizidínicos, harmala, eritrínicos, glicosídeos cianogênicos e cardiotônicos, em concentração que cause dano ao usuário; e

f) Comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 20 anos ± devem ser apresentadas informações que mostrem que a espécie vegetal proposta como ativo para o medicamento fitoterápico, ou associações de espécies vegetais, tem um uso superior a esse período, como, por exemplo, estudos etnofarmacológicos, referências em publicações, monografias, dissertações e teses defendidas, artigos publicados, documentos de agências regulatórias internacionais, citações em livros, como farmacopeias, mementos e guias fitoterapêuticos, presença em listas oficiais de programas de fitoterapia em municípios e estados e levantamentos de uso dos produtos nesses programas. Para os casos de renovação de registro do medicamento, podem ser apresentadas todas as informações anteriormente citadas e ainda, comprovantes de registro e renovação (certificados, publicação no DOU ou notas fiscais), além de parte do relatório técnico que mostre que não houve modificações na composição do produto e nas indicações

terapêuticas propostas, devendo também ser apresentado um relatório da empresa, com parecer conclusivo que mostre que, ao longo desses anos, não existiram relatos de reações adversas graves e/ou efeitos colaterais graves e/ou intoxicações diretamente ligadas ao uso do medicamento nas condições recomendadas. Para as associações, é necessário apresentar os dados referentes à associação e não às espécies vegetais em separado. Os dados apresentados podem ser de uso da espécie vegetal ou do medicamento no Brasil ou em outros países.

Para fazer uso de uma informação tradicional para comprovar a segurança e eficácia de um medicamento fitoterápico, é necessário que informações de dosagem, via de administração recomendada e método de preparação sejam semelhantes àquelas tradicionalmente utilizadas. Os estudos etnofarmacológicos estão lastreados no uso da planta medicinal, principalmente na forma de infusos e decoctos. Portanto, para que um produto possa ser avaliado considerando este aspecto, este deve seguir o mais proximamente possível a forma de uso tradicional, pois seu perfil químico poderá ser bastante diferente do perfil utilizado no uso tradicional, dependendo da forma e tipo de extração utilizada para obtenção do derivado (132).

Quando um medicamento fitoterápico é registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por condições de uso, a bula, embalagem e material publicitário do medicamento (9).

#### 7.2.3.4 Os ensaios clínicos com medicamentos fitoterápicos

As boas práticas clínicas devem ser aplicadas em todos os estágios de experimentações clínicas para assegurar que os requisitos de qualidade e de ética sejam contemplados (133). O guia para realização de pesquisa clínica publicado pela Anvisa determina que, antes da realização de cada pesquisa, as propostas de estudos sejam aprovadas pela Anvisa com a emissão do Comunicado Especial (CE). Esse documento é necessário para a execução de protocolo de pesquisa no

Brasil de produtos que venham a ser registrados como medicamentos. Essa norma se aplica a todas as pesquisas clínicas com medicamentos Fase I, II e III que possam subsidiar registros e alterações pós-registro de medicamentos. Assim, qualquer pesquisa clínica com espécies vegetais e seus derivados que venha a ser utilizada para registro de medicamentos fitoterápicos deverá ter a anuência prévia da Anvisa. Deve ser solicitada, ainda, a autorização do Comitê de Ética em pesquisa antes do início do estudo, de modo a resguardar a população submetida a ele (82).

Ao contrário dos medicamentos sintéticos, quimicamente definidos, de forma geral, as plantas medicinais e os fitoterápicos têm sido utilizados pela humanidade muito antes de passarem por avaliações experimentais clínicas. No sentido de aproveitar estas informações em protocolos para a avaliação desses produtos, é importante que a composição química e a forma de fabricação mimetizem a formulação utilizada tradicionalmente.

Os ensaios clínicos Fase I e II com medicamentos fitoterápicos são realizados com um número reduzido de participantes e sob supervisão médica rigorosa. Os ensaios de Fase III são executados com maior número de pacientes e frequentemente são realizados antes do registro e do uso do medicamento fitoterápico pela população. Na prática, isto geralmente significa que é preciso realizar os mesmos procedimentos necessários para os ensaios de Fases I e II, mas com maior número de sujeitos de pesquisa. Deve-se também garantir que, para todas as fases dos ensaios clínicos, técnicas estatísticas sejam aplicadas para assegurar que o tamanho da amostra seja suficiente para satisfazer os objetivos fundamentais do estudo (133).

Assim, os estudos de Fase I são projetados para determinar a segurança associada a doses crescentes em voluntários saudáveis, como um teste preliminar dos estudos de Fases II e III. Além disso, os estudos de Fase I avaliam os mecanismos de ação e a ocorrência de efeitos tóxicos (133).

Os estudos de Fase II avaliam a eficácia de uma faixa de doses em indivíduos que apresentam a doença. São tipicamente iniciados a partir da determinação da dose máxima tolerada, previamente determinada em indivíduos saudáveis, na Fase I (133).

Os estudos de Fase III são experimentos expandidos da segurança e da eficácia. São realizados após a constatação de evidências preliminares sugerindo que existe eficácia para a intervenção. Seu objetivo é obter informações adicionais,

que são necessárias para uma ampla avaliação da relação risco-benefício na intervenção e fornecem uma base adequada para o uso clínico do produto. Estudos da Fase III geralmente incluem um número maior de participantes (várias centenas ou milhares) e podem envolver populações humanas com características mais diversificadas do que aquelas utilizadas nos estudos de Fase II. Exigem comparação estatística entre grupo de intervenção e grupo que recebe o tratamento padrão (controle positivo) e/ou grupo de intervenção e grupo que recebe placebo (controle negativo) (133).

Os estudos de Fase I que utilizam voluntários saudáveis são geralmente desnecessários para plantas medicinais e fitoterápicos de uso tradicional. O uso humano prévio envolvendo informações tradicionais de doses geralmente proporciona uma razoável confiança em que tais doses possam ser administradas com segurança a um pequeno número de participantes cuidadosamente monitorados nos experimentos de Fase II (133).

Para alguns fitoterápicos pode existir pesquisa anterior que determine a melhor dose para o tratamento. Para outros, estudos de Fase II envolvendo doses variadas serão necessários antes de se iniciarem os estudos mais extensos de Fase III. Conseqüentemente, se a literatura científica não apresentar dados sobre avaliação de doses variadas, o pesquisador deve primeiramente executar ensaios de Fase II para gerar esses dados (133).

Para estudos com doses variadas, devem ser aplicadas técnicas estatísticas para que sejam obtidos exemplos de esquemas de variação de dose e então torne possível a definição do esquema que melhor irá atender às necessidades do problema clínico em questão (133).

A informação quanto à provável segurança do produto para a população mais ampla deve ser fornecida pela equipe responsável pelo estudo, e o protocolo da Fase III deve incluir uma nova avaliação dos parâmetros de segurança. Outra razão para reexaminar os parâmetros de segurança é a maior probabilidade de identificação de eventos adversos raros devido ao maior número de participantes incluídos na Fase III.

Todos os princípios éticos fundamentais para a participação humana em pesquisas aplicam-se igualmente aos medicamentos fitoterápicos e às pesquisas envolvendo esses compostos. O consentimento livre e esclarecido dos participantes deve ser obtido, a seleção dos sujeitos deve ser equitativa, os riscos e os benefícios

devem ser ponderados e claramente favoráveis aos potenciais participantes, e o projeto experimental deve ser elaborado dentro do rigor científico e ético (80, 81).

#### **7.2.4 Indeferimentos relacionados à certificação em boas práticas de fabricação e controle**

Os números de indeferimentos relacionados à ausência de comprovação do atendimento às exigências das BPFC foram relativamente altos e bem semelhantes para registro (18,5%) e renovação (16,5%).

Como não foi feita análise dos relatórios de inspeção para certificação em BPFC, não há como tecer considerações a respeito de suas particularidades. Ressalta-se, no entanto, que foram aqui enquadrados os casos de empresas que, no momento da análise da solicitação de registro ou renovação encontravam-se: 1) em situação insatisfatória após inspeção; 2) em exigência, sendo que estas não tiveram o CBPFC concedido por razão de haver pendências técnicas referentes às BPFC a serem cumpridas; 3) com o CBPFC vencido e não haviam ainda solicitado sua renovação; e 4) interditadas.

É importante ressaltar que toda a análise realizada neste trabalho considerou o período de vigência da RDC nº 210/2003 (73), e que, em abril de 2010, logo após a publicação da RDC nº 14/2010, foi publicada nova norma que dispõe sobre as BPFC de medicamentos, a RDC nº 17/2010 (74).

Entre as novidades apresentadas pela RDC nº 17/2010, está um título exclusivo para medicamentos fitoterápicos que complementa as BPFC de medicamentos, considerando a necessidade de direcionamento específico do controle de medicamentos fitoterápicos.

A norma exige, dentre outros aspectos, que para cada etapa de produção, exista um responsável habilitado, com experiência e conhecimento específico para trabalhar a especificidade do material vegetal, seus derivados e do medicamento fitoterápico.



### 7.2.5 Indeferimentos relacionados ao relatório técnico

O relatório técnico esteve entre as razões de indeferimento de 17% das solicitações de registro e 18,5% das solicitações de renovação.

A bula foi a principal razão de indeferimento relacionado ao relatório técnico, tanto para registros como renovações. Inúmeras foram as alegações imputadas a muitos dos medicamentos e para as quais não há dados na literatura científica ou informações de tradicionalidade de uso que as suportem. Também foi comumente detectado ausência de racional posológico, falta de informações mínimas exigidas pela legislação, ausência de frases obrigatórias e informações de interações medicamentosas para casos já comprovados e descritos na literatura.

Inúmeros são os relatos da comunidade científica de descumprimento da legislação vigente e da falta de homogeneidade nas bulas dos medicamentos fitoterápicos disponíveis no mercado (134-137). Esses relatos apontam a existência de textos de bula longos, com informações sem comprovação e ausência de efeitos adversos e interações medicamentosas, além de falta de padronização quanto à posologia, informações aos usuários, como indicações de uso, efeitos adversos e interações medicamentosas entre bulas de medicamentos fitoterápicos diferentes, porém, obtidos a partir de um mesmo derivado vegetal (134-137).

Conforme dados de Caldeira e colaboradores (2008), em uma análise da evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil, entre 1946 e 2006, o número de itens obrigatórios nos textos de bula aumentou e sua descrição também foi aprofundada, sem, no entanto, conseguir com que se efetivasse a padronização da informação para os medicamentos com o mesmo princípio ativo (135).

O fato é que os textos de bula são analisados e passíveis de exigência como qualquer outro item previsto na RDC nº 14/2010. Entretanto, como há quatro formas de se comprovar a segurança e a eficácia, é possível que exista no mercado diversos medicamentos fitoterápicos registrados com base no mesmo derivado vegetal, mas com diferentes perfis de uso, ou seja, diferentes indicações, posologias e restrições de uso.

Nesse sentido, em 2008, a Anvisa optou por padronizar as informações fornecidas sobre medicamentos fitoterápicos à população e aos profissionais de saúde por meio de bulas, e publicou a RDC nº 95/2008 (70). A norma previa a

padronização dos textos de bula para derivados de 13 espécies vegetais (*Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Cimicifuga racemosa*, *Cynara scolymus*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora incarnata*, *Paullinia cupana*, *Peumus boldus*, *Serenoa repens* e *Valeriana officinalis*), selecionadas entre as mais registradas e constantes do registro simplificado. Além de padronizar as informações disponíveis, a RDC nº 95/2008 visava promover o uso racional destes medicamentos. Em 2009, a RDC nº 95/2008 foi revogada pela RDC nº 47/2009 (71), que atualizou a forma e o conteúdo dos textos de bula de medicamentos, mantendo os textos das bulas-padrão que foram adequados quanto à sua forma. As 13 bulas-padrão e mais outras cinco, posteriormente publicadas (*Aesculus hippocastanum*, *Glycine max*, *Piper methysticum*, *Rhamnus purshiana* e *Senna alexandrina*), estão hoje disponíveis no portal da Anvisa, no bulário eletrônico. Os fabricantes de medicamentos fitoterápicos simples obtidos a partir destas 18 espécies devem adotar integralmente os textos das bulas-padrão, conforme disposto no bulário eletrônico da Anvisa.

Os textos de bulas foram elaborados pelo corpo técnico da COFID e revisados pela Câmara Técnica de Fitoterápicos (Catef). Os textos padronizados só podem ser modificados em dois casos: quando da republicação da norma, que pode ocorrer por iniciativa da Anvisa ou por solicitação de qualquer interessado; e quando forem apresentados estudos clínicos específicos para o produto conforme disposto na RDC nº 47/2009.

Os outros medicamentos fitoterápicos que ainda não tiveram suas bulas padronizadas devem, de acordo com as informações comprovadas no momento do registro ou renovação, seguir a RDC nº 47/2009 em forma e conteúdo. Para tanto, é importante destacar que dentre outras informações, as bulas devem:

- informar a parte da planta medicinal utilizada, a composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal e a correspondência em marcadores e/ou princípios ativos;
- apresentar somente indicações terapêuticas, modo de ação e ação esperada comprovados junto a Anvisa no momento do registro ou renovação;
- apresentar os efeitos adversos, interações e contra-indicações relatados em literatura e aprovados no momento do registro ou renovação; e,

- a posologia e a via de administração devem coincidir com aquelas referenciadas pela literatura, pela IN nº 5/2008, pelo uso tradicional ou conforme esquema adotado em ensaios clínicos.

Problemas relacionados à rotulagem também estiveram entre as principais causas de indeferimentos. Alguns dos problemas encontrados foram: ausência de nomenclatura botânica nas embalagens, referências a <sup>3</sup> P H G L F D P H Q W R Q D W X congêneres, empregos de elementos de natureza promocional e de propaganda, ausência de modo de uso e dos cuidados de conservação do medicamento e designação incorreta quanto à restrição de venda do produto.

É importante salientar que a presença na rotulagem de informações como nomenclatura botânica, modo de uso e cuidados de conservação são fundamentais para o correto uso, manutenção da estabilidade e identificação do medicamento fitoterápico, tendo em vista que inúmeros deles são de venda isenta de prescrição médica.

Além disso, quaisquer informações que possam transmitir ao consumidor a ideia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais não são permitidas. Não podem constar da rotulagem informações que possibilitem interpretação errônea quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, ou que atribuam ao produto, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possuam (46). Estão proibidas, nos rótulos de quaisquer medicamentos, a inclusão de selos, marcas nominativas, figurativas ou mistas de instituições governamentais, entidades filantrópicas, fundações, associações e sociedades médicas, organizações não-governamentais, associações que representem os interesses dos consumidores ou dos profissionais de saúde e selos de certificação de qualidade, exceto se exigidos em normas específicas; e a inclusão de imagens ou figuras que remetam à indicação do sabor do medicamento (76).

O emprego de figuras é permitido desde que tenham caráter de orientação sobre o modo de uso do medicamento; neste caso, é válido o emprego de figuras anatômicas (76), ou ainda, da espécie vegetal que deu origem ao medicamento.

Com a publicação da RDC nº 71/2009, torna-se obrigatória a apresentação do nome do medicamento em Braille em suas embalagens secundárias, fazendo com que haja maior acessibilidade e segurança no uso dos medicamentos por portadores de deficiência visual (76).

Além disso, os rótulos deverão trazer alertas sobre cuidados de conservação após preparo do medicamento ou tempo de validade reduzido após abertura de sua embalagem. A inclusão de mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento de dispensação também está prevista na norma (76).

Entretanto, a análise realizada neste trabalho não contemplou estas últimas exigências da RDC nº 71/2009, pois as empresas ainda se encontram em período de adequação a esta norma (138).

As propostas de nomes comerciais apresentadas pelas empresas também estiveram entre as principais razões de indeferimentos, principalmente para as novas solicitações de registro.

A RDC nº 71/2009 revogou parte da RDC nº 333, de 19 de novembro de 2003, sua antecessora, que ainda está vigente quanto às regras relacionadas a nomes comerciais de medicamentos, em conjunto com o disposto na Lei nº 6.360/1976 e no Decreto nº 79.094/1977 (46, 47, 139).

Especificamente no que diz respeito aos nomes adotados para medicamentos fitoterápicos, a RDC nº 333/2003 estabelece a possibilidade de se adotar o nome popular da espécie vegetal que lhe deu origem ou sinônimo usual na literatura técnica, e que na falta destes, poderá ser adotada uma parte da nomenclatura botânica associada ao nome da empresa (139).

Além disso, o nome comercial não pode causar confusão ou semelhança com quaisquer letras ou números na forma impressa, manuscrita ou falada, e também não são permitidas no Q R P H U H I H U r e f i d a d e n t o D e P W X U D O ´ R X F R Q J r C que transmitam ao consumidor ideia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais. Também não é permitido, como parte da marca ou nome comercial, expressões que valorizem uma ação terapêutica, induzindo o consumidor a acreditar que este medicamento tenha um efeito terapêutico maior que outro medicamento com mesmos princípios ativos e concentrações, a não ser que a empresa apresente ensaios clínicos comprovando maior eficácia, mantendo os mesmos níveis de segurança (139). Deste modo, e considerando o disposto na Portaria nº 34, de 20 de dezembro de 1966, que proíbe o uso das expressões "concentrado", "forte", "fraco", e de outras com o mesmo propósito para identificação de uma especialidade farmacêutica apresentada em diferentes concentrações (140),

o emprego dos complementos de marca plus´ máx´ super´ H Q W U H R X W U R V permitido.

É importante também observar a possibilidade de o nome escolhido vir a induzir o consumidor ou o profissional de saúde a erro, por se assemelhar a outro nome já existente no mercado. Por este motivo, é necessário que haja uma distinção em pelo menos três letras, com relação ao nome de outro medicamento já comercializado (46, 139).

Problemas relacionados à restrição de uso e venda tiveram uma participação pequena nos indeferimentos, mas merecem que algumas considerações seja feitas.

Conforme informado anteriormente, a restrição de uso e venda é definida pela RDC nº 138/2003 (83). Contudo, para os medicamentos fitoterápicos que forem registrados D W U D Y p V G D ³ / L V W D G H P H G L F D P H Q W R V I L W R W H I IN nº 5/2008 (69), a descrição da restrição de uso e venda encontra-se disposta na norma, já que a indicação terapêutica é padronizada para cada uma das espécies. Os medicamentos fitoterápicos que não forem registrados pela lista de registro simplificado, devem seguir as determinações da RDC nº 138/2003. Caso seja solicitado registro para um medicamento fitoterápico cuja espécie vegetal esteja presente na IN nº 5/2008, mas seja apresentada outra forma de comprovação de segurança e eficácia, ou seja, possuam indicações terapêuticas diferentes, o mesmo seguirá o disposto na RDC nº 138/2003, podendo figurar com restrição diferente daquela determinada pela IN nº 5/2008.

Para os medicamentos em que suas classes terapêuticas estiverem descritas na RDC nº 138/2003, sua classificação de venda deverá ser como isenta de prescrição médica. Todas as classes não previstas nesta norma devem ter sua venda restrita à apresentação, ou ainda, à retenção de receita médica, dependendo da indicação terapêutica alegada para o medicamento (83, 115).

#### **7.2.6 Indeferimentos relacionados ao relatório documental**

O relatório documental esteve entre as razões de indeferimento de apenas 11 solicitações de registro e 10 solicitações de renovação de registro. Dois terços destes indeferimentos foram motivados pelo preenchimento incorreto dos FPs.

Os FPs devem conter todas as informações sobre a composição do produto (matéria(s)-prima(s) ativa(s) e excipiente(s)), nome comercial, forma farmacêutica, embalagens, restrição de venda, prazo de validade e cuidados de conservação. É importante ressaltar que características essenciais da(s) matéria(s)-prima(s) ativa(s), tais como tipo de extrato, parte da planta utilizada e teor de marcador(es), também devem ser informadas. Os cuidados de conservação e prazo de validade devem ser aqueles confirmados no estudo de estabilidade, e a restrição de venda deve obedecer à norma específica (83).

### **7.2.7 Indeferimentos relacionados ao relatório de produção**

O relatório de produção esteve entre as razões de indeferimento de apenas três solicitações de registro e 11 solicitações de renovação de registro. Quase todos os casos foram motivados pela não apresentação das metodologias de controle do processo produtivo.

Alinhado com as normas de garantia da qualidade, o acompanhamento de todo o processo de produção de um medicamento, desde a aquisição da matéria-prima até sua transformação em produto acabado, faz parte da rotina aplicada à diminuição dos riscos, muitos dos quais não podem ser detectados apenas através da análise dos produtos acabados (74). Além disso, as técnicas de CQ que farão parte do controle em processo, além dos equipamentos e materiais empregados, deverão ser conhecidas, de forma a permitir uma avaliação quanto à possibilidade de contribuírem efetivamente para a qualidade final desejada para cada medicamento (104).

### 7.3 A ATUALIZAÇÃO DA NORMA: CONTRIBUIÇÕES E PARTICIPAÇÃO NA CONSULTA PÚBLICA Nº 31/2009

A legislação sanitária brasileira para o registro de medicamentos fitoterápicos é considerada exigente (111, 141). Dessa forma, considerando o mercado de plantas medicinais e fitoterápicos e ainda, todas as discussões, grupos de trabalho e atores envolvidos na PNPMF e na PNPIC, era esperado um volume considerável de participações e contribuições à CP nº 31/2009.

Contudo, após período em que a CP esteve aberta à participação, a Anvisa contabilizou o recebimento de contribuições de apenas 20 participantes. Destas contribuições, as de cinco dos participantes não se aplicavam ao assunto em discussão, o registro de medicamentos fitoterápicos. Todas elas tratavam de assuntos relacionados ao processamento e manipulação de plantas medicinais e fitoterápicos, discutidos pela Anvisa em outra proposta de norma, publicada por meio da CP nº 85, de 10 de agosto de 2010 (142).

Este número mostra como ainda é incipiente a participação das diversas representatividades do setor de plantas medicinais e fitoterápicos e da população brasileira junto ao órgão regulador. Considerando que a proposta visa a regulamentação de interesses nobres e relativamente poderosos, seria razoável contar com uma participação mais expressiva, conferindo legitimidade ao processo. Ainda mais, ao se considerar que ações relacionadas a medicamentos fitoterápicos envolvem diferentes áreas de atuação, como meio ambiente, química, farmacologia, toxicologia, agronomia, tecnologia farmacêutica, entre outras.

Neste sentido e considerando que as ações de Vigilância Sanitária perpassam diversas áreas do conhecimento, Neto e colaboradores (2006) (39) foram categóricos ao afirmar que estas não devem ser baseadas apenas no aparato legal, mas na articulação deste com o conhecimento implícito das questões relacionáveis às atividades desse campo. Os autores ainda afirmam que:

... ação de Vigilância Sanitária deve sempre ser balizada pela regra (lei, portaria, resolução, ou outra hierarquia legislativa) e esta deve ser fruto do conhecimento. O conhecimento que suporta a regra sanitária deve ser produzido a partir de um espaço cooperativo entre a Vigilância Sanitária e a sociedade, cooperação ainda a ser construída. Nos órgãos de Vigilância Sanitária não é possível encontrar todo o conhecimento necessário no enfrentamento de realidades cada vez mais complexas e de riscos sanitários oriundos de novas tecnologias introduzidas nos processos

produtivos de bens e serviços, por exemplo. A articulação de produção de saberes na área entre universidades, institutos de pesquisas, setor regulado, nas organizações da sociedade é o desafio para uma atuação mais presente e consistente desta política de proteção (39).

Desta forma, a participação popular e dos diversos setores da sociedade é um processo que deve ser capaz de desenvolver a cidadania e induzir o compromisso com o interesse público na saúde.

Os resultados deste levantamento mostraram também que a maioria das contribuições é proveniente das regiões Centro-Oeste e Sudeste. Esse dado pode ser justificado por outro que é apresentado em seguida, onde a maioria das contribuições recebidas são advindas de associações ou entidades representativas do setor regulado, ou ainda, em segundo lugar, de órgãos ou entidades do Governo (federal, estadual ou municipal). Como a maioria das associações e entidades representativas do setor industrial farmacêutico se concentra na região Sudeste, mais especificamente em São Paulo, e a maioria dos órgãos ou entidades do Governo (federal) está em Brasília, e ainda, tendo em vista a importância para o setor industrial farmacêutico de sua atuação junto ao órgão regulador e que boa parte dos atores envolvidos na PNPMF e na PNPIIC são servidores de entidades governamentais federais com sede em Brasília, já seria esperada uma participação considerável destes segmentos e regiões.

Um fato interessante é que não houve contribuições da região Norte. Região que possui uma das maiores biodiversidades do planeta e com extenso conhecimento tradicional do poder curativo das espécies vegetais, que vem chamando a atenção de pesquisadores nacionais e internacionais. Uma das razões pode ser a baixa ocorrência naquela região de indústrias farmacêuticas com medicamentos fitoterápicos registrados.

Atualmente, comissões trabalham junto a Anvisa, assessorando-a em quase todas as áreas. No caso específico dos fitoterápicos, a Agência conta com a Catef (143) e com os Comitês Técnicos Temáticos (CTT) de Plantas medicinais, de Marcadores e padrões de referência de produtos fitoterápicos e de Apoio à PNPMF (144), ambos pertencentes à FB. Estas comissões são formadas em sua maioria por professores universitários e profissionais de saúde que assessoram a Agência na regulamentação de plantas medicinais, drogas vegetais, fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos.



Entretanto, apesar da necessidade e da abertura possibilitada pela Anvisa, os dados deste levantamento refletem que nesta CP a participação da academia, instituições de ensino e pesquisa, e de profissionais de saúde, foi relativamente baixa.

Os dados também mostraram que o site da Anvisa e a conversa com amigos e colegas de trabalho foram as fontes de conhecimento da CP mais frequentes entre os participantes. E também, que todos eles foram, com diferentes graus de satisfação, favoráveis à revisão e adequação da norma, reconhecendo a importância da atualização do marco regulatório para o registro de medicamentos fitoterápicos no país.

O conteúdo técnico das poucas contribuições recebidas coincidiu com aquele relacionado às principais razões de indeferimento das solicitações de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos, o CQ e a segurança e eficácia. Assim, foi possível notar a preocupação do setor com tais assuntos. Entretanto, não foram apresentadas ou sugeridas alternativas ou novidades que resultassem em notável diferença em relação ao texto publicado originalmente na CP.

A saber, as principais contribuições relacionadas ao CQ foram:

- 5 HFRQKHFLPHQWR GH 3OLWHUDWXUD GH YD Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa e utilizadas no CQ;
- Ampliação da faixa aceita para variação dos marcadores de +/- 10% para +/- 15%, sob a justificativa de que a variação aceita hoje é muito estreita;
- Retirar a alternativa apresentada para as associações fitoterápicas sob a justificativa de que fitoterapia não é homeopatia. Assim, se um marcador não pode ser quantificado, não faz sentido a inclusão da espécie na associação;
- Condicionar a substituição do controle químico de marcadores pelo controle biológico apenas para os casos em que a quantificação dos marcadores não for possível;
- Incluir testes para caracterização físico-química do derivado vegetal;
- Incluir necessidade de avaliação da ausência de aflatoxinas.

A maioria das contribuições relacionadas à segurança e eficácia foram:

- Incluir livros e monografias brasileiras no Grupo A da <sup>3</sup>/LVWD GH referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de PHGLFDPHQWRV ;ILWRWHU iSLFRV´
- Incluir a validação por uso tradicional como forma de se pontuar na comprovação de segurança e eficácia;
- Incluir as espécies vegetais da Rensis na <sup>3</sup>/LVWD GH PHGLFDP ILWRWHU iSLFRV GH U;HJLVWUR VLP SOLILFDGR´
- Possibilidade de se conferir três pontos a cada artigo científico referente a estudos clínicos controlados, randomizados, duplo cego, publicados em periódicos, jornais ou revistas de reconhecido valor científico;
- Adotar os mesmos critérios dos dados de segurança e eficácia para os casos de utilização da droga vegetal como ativo nos medicamentos fitoterápicos, tendo em vista que diversas publicações referem-se diretamente à droga vegetal, ou seja, não haveria necessidade de realização de estudos pré-clínicos e clínicos nos casos em que existem informações disponíveis sobre a droga vegetal.

Assim, pode-se inferir que muitas destas sugestões não foram aceitas pelos seguintes motivos:

Reconhecer informações da literatura para utilização no CQ, como é feito com as farmacopeias, não é tecnicamente viável, posto que as farmacopeias são códigos oficiais e que a oficialização de metodologias demanda uma série de avaliações e validações, pelas quais se desconhece que estas metodologias da literatura tenham passado. No entanto, nada impede que informações da literatura sejam empregadas no CQ, desde que sejam validadas.

A faixa para variação do teor de marcadores (+/-10%) está baseada em informações farmacopeicas que determinam a variação máxima aceita para o teor do ativo de cada medicamento. Assim sendo, são parâmetros estabelecidos considerando os medicamentos sintéticos, cuja variação de teor pode ser mais estreitamente controlada. Para os medicamentos fitoterápicos, considerados uma matriz complexa, e ainda mais, para os casos em que seja necessário o doseamento de mais de um marcador, como no caso do Ginkgo biloba, em que é determinada a

necessidade do doseamento das terpenolactonas e dos ginkgoflavonóides, o atendimento aos limites de tal faixa torna-se extremamente complicado. Contudo, devido à necessidade de estabelecimento de posologia, e ainda, considerando o decaimento durante o tempo de prateleira, torna-se extremamente necessário o estabelecimento de uma faixa limite de aceitação não muito extensa. A falta de metodologias analíticas adequadas a este tipo de avaliação é fator determinante neste caso. Assim, muito há que se avançar no sentido de dar o tratamento técnico necessário a estes produtos. Ainda neste contexto, a alternativa apresentada para os medicamentos fitoterápicos compostos ou em associações, e ainda, a proposta de um controle biológico, é um importante passo para os medicamentos fitoterápicos tradicionais.

A inclusão de referências brasileiras no \* U X S R \$ Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos é dependente do nível de evidências clínicas e toxicológicas presentes nessas publicações. Como a maioria das espécies descritas nestas referências são nativas, e considerando a ausência de publicações que validem a segurança e a eficácia para estas espécies, ainda não foi possível a inclusão de publicações nacionais neste Grupo. Por este mesmo motivo, muitas das espécies da Rensis, que são QDWLYDV RX H[yWLFDV DGDSWDGDV QmR ID]HP SDUW PHGLFDPHQWRV ILWRWHU iSLFRV GH UHJLVWUR VLP SOLII

A possibilidade de se conferir três pontos, através do sistema de pontuação, a cada artigo científico referente a estudos clínicos controlados, randomizados, duplos cego, publicados em periódicos, jornais ou revistas de reconhecido valor científico, também é algo questionável, tendo em vista que para se publicar este tipo de estudo, muitos dados são omitidos propositalmente por limitação do tamanho da publicação. Assim, muitas informações extremamente relevantes não estariam disponíveis para avaliação do Órgão regulador. Além disso, existindo este tipo de estudo, as empresas poderiam apresentá-lo a Anvisa na íntegra, como forma única de comprovação de segurança e eficácia.

Também, a validação por uso tradicional é uma das formas hoje aceitas pelas normas brasileiras para se comprovar a eficácia e a segurança dos medicamentos fitoterápicos. Esta forma de comprovação é totalmente independente do sistema de pontuação através da Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos.

Sobre a possibilidade de se adotar os mesmos critérios para a comprovação da segurança e eficácia para os casos de utilização da droga vegetal como ativo nos medicamentos fitoterápicos, embora a legislação não deixe claro, há algumas exceções, como é o caso de espécies como *Plantago psyllium* ou *Plantago ovata*, onde se utiliza apenas a droga vegetal por ser essa responsável direta pelo efeito terapêutico, e, nesse caso, se aceita a comprovação através de qualquer uma das quatro formas previstas pela RDC nº 14/2010.

É importante ressaltar que duas importantes contribuições recebidas foram aceitas e hoje fazem parte das exigências da RDC nº 14/2010. São elas: 1) a exigência da caracterização físico-química do derivado vegetal, e 2) a necessidade da avaliação da ausência de aflatoxinas.

A primeira delas é necessária já que os resultados para controle da droga vegetal não são solicitados quando a empresa não é a produtora do derivado vegetal. Assim sendo, são necessários mais dados sobre o derivado, sendo inserida a exigência dos testes de caracterização. Tais testes, além de fornecerem resultados importantes sobre o derivado vegetal a ser utilizado como matéria-prima na produção do medicamento fitoterápico, são de baixo custo e fácil realização. A segunda, a inclusão da pesquisa de aflatoxinas, deve ser realizada quando citado em monografia específica em farmacopeia reconhecida ou quando existir citação em literatura científica da necessidade dessa avaliação ou de contaminação da espécie por aflatoxinas. Para tanto, essas toxinas devem ser controladas tanto na droga vegetal como no derivado vegetal, por serem contaminantes comuns em matérias-primas vegetais e por seu potencial risco à saúde humana.

Desta forma, sem grandes novidades, as contribuições à CP nº 31/2009 foram consolidadas e deram origem à RDC nº 14/2010.

Conforme análise do conteúdo/exigências das três normas já elaboradas pela Anvisa para o registro de medicamentos fitoterápicos (Quadro 3), é possível notar que a RDC nº 14/2010 trouxe como principais novidades:

- a alternativa de se apresentar o controle biológico em substituição ao controle químico de marcadores em cada uma das etapas do processamento do material vegetal e para o produto acabado;

- a alternativa para as associações em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não seja possível, sendo aceita a apresentação de justificativa

técnica detalhada, acompanhada dos perfis cromatográficos e determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos;

- a exigência de avaliação de uma série de itens relacionados ao derivado vegetal, tais como caracterização físico-química, resíduos de solventes e relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal;

- a exigência do teste para avaliação de aflatoxinas, para os casos em que monografias oficiais ou a literatura apontem necessidade;

- voltou a permitir o registro de medicamentos fitoterápicos contendo drogas vegetais como ativo, todavia, desde que apresentada comprovação de segurança e eficácia através de ensaios pré-clínicos e clínicos para a forma farmacêutica específica a ser registrada; e,

- a possibilidade de registro de fungos multicelulares e algas conforme a norma, enquanto regulamento específico não for publicado.

Conforme Quadro 3, é possível observar que a RDC nº 17/2000 já apresentava a possibilidade de realização de controle farmacológico como alternativa ao controle químico de marcadores. Entretanto, essa possibilidade se aplicava apenas ao produto acabado, não sendo extensiva às outras etapas de processamento do material vegetal.

Nenhuma das três normas trouxe os testes de CQ tão bem definidos e delimitados para cada etapa de processamento (droga vegetal, derivado vegetal e medicamento) como a RDC nº 14/2010. Além disso, a norma atual trouxe também alternativa para o controle químico de marcadores em associações fitoterápicas.

Anteriormente à publicação da RDC nº 48/2004, sempre foi possível o registro da droga vegetal como ativo no medicamento fitoterápico. No entanto, em 2004, considerando parecer da Câmara Técnica de Medicamentos (Cateme), tal prática foi proibida, impedindo o registro de novos produtos e a renovação de registro daqueles já disponíveis no mercado. Não há qualquer documento oficial da Agência que explique tal decisão. Contudo, muito se fala na necessidade de se comprovar através da realização de ensaios com a forma farmacêutica específica, que o organismo humano seja capaz de extrair da droga vegetal as substâncias responsáveis pela atividade do medicamento fitoterápico, e ainda, que estas são capazes de ser absorvidas e exercerem sua atividade. Em 2010, a RDC nº 14/2010 tornou a permitir o registro de droga vegetal, condicionada à apresentação de

resultados de ensaios pré-clínicos e clínicos realizados com a forma farmacêutica específica que se pretende registrar.

Quadro 3 - Análise do conteúdo e/ou exigências das RDC nº 17/2000, RDC nº 48/2004 e RDC nº 14/2010

Conteúdo/Exigências	RDC nº 17/2000	RDC nº 48/2004	RDC nº 14/2010
Isonção de registro	X	-	-
Possibilidade de registro de droga vegetal como ativo	X	-	X
Possibilidade de registro de fungos e algas como ativo	-	-	X
Bula e rotulagem	X	X	X
Notificação prévia da produção de lotes-piloto	-	X	X
Descrição das etapas de produção e metodologia de controle em processo	X	X	X
Testes de pureza e integridade	X	X	X
Laudo do fornecedor da matéria-prima vegetal	X	X	X
Informações sobre o local de coleta da matéria-prima vegetal	X	-	X
Método para eliminação de contaminantes e pesquisa de alterações	X	X	X
Solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado vegetal	-	X	X
Relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal	-	-	X
Resíduos de solventes	-	-	X
Caracterização físico-química do derivado vegetal	-	-	X
Avaliação da ausência de aflatoxinas	-	-	X
Análise qualitativa, perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica	X	X	X
Análise quantitativa	X	X	X
Controle biológico ou farmacológico (alternativa)	X	-	X
Controle quantitativo em associações (alternativa)	-	-	X
Validação de metodologias analíticas	-	X	X
Controle dos excipientes	-	-	X
Especificações do material de embalagem primária	-	X	X
Controle da EET*	-	X	X
Estudo de estabilidade	X	X	X
Quatro opções para comprovar segurança e eficácia	X	X	X
Farmacovigilância	-	X	X
Requisitos para registro de produtos importados	-	X	X

\*EET= Encefalopatia Espongiforme Transmissível

Outro ponto a ser comentado é que, na verdade, como nunca houve regulamento específico, as solicitações de registro de derivados de fungos e algas como medicamentos já eram analisadas pela Anvisa, tomando-se por base as normas para o registro de medicamentos fitoterápicos mesmo antes da publicação da RDC nº 14/2010. Este fato pode ser comprovado pela simples análise das Tabelas 6 e 8 que trazem as espécies com derivados indeferidos de março de 2005 a março de 2010.

É importante salientar que com a publicação da RDC nº 14/2010 não houve qualquer alteração nas formas anteriormente estabelecidas pela RDC nº 48/2004 para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos. Na verdade, as quatro possibilidades se mantêm desde a RDC nº 17/2000. Contudo, para a comprovação da segurança e eficácia através da tradicionalidade de uso era necessário comprovar a continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 10 anos no caso da RDC nº 17/2000, e 20 anos no caso da RDC nº 48/2004 e da atual RDC nº 14/2010.

## 8 CONCLUSÃO

Considerando todos os requisitos necessários para a comprovação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento fitoterápico, pode-se dizer que, no Brasil, estes produtos são alvo de extensa regulamentação e se igualam, no que se refere às exigências técnicas para o registro, aos medicamentos sintéticos, abrangendo avaliações e controles desde a matéria-prima vegetal, passando pelo derivado de droga vegetal e finalmente o medicamento fitoterápico. É perceptível, considerando o nível técnico de suas disposições, que a legislação sanitária brasileira para o registro destes produtos é exigente.

Contudo, é importante que se reconheça que fatos como a diminuição do número de medicamentos registrados e o grande número de indeferimentos, além de serem resultados do aprimoramento do processo regulatório, estão também ligados diretamente à ausência de investimentos, durante muitos anos, em pesquisa, desenvolvimento e tecnologia por parte da indústria farmacêutica. Além disso, a acentuada queda detectada no número de registros dos medicamentos fitoterápicos compostos não é um dado que se resume ao universo dos medicamentos fitoterápicos, mas segue uma tendência mundial que abarca também os medicamentos produzidos a partir de substâncias isoladas, de origem vegetal ou não.

A falta de modernização e competitividade do setor industrial no passado culminou em certa dificuldade da indústria farmacêutica em cumprir com os requisitos estabelecidos atualmente para o registro desses medicamentos no país.

Atualmente, é possível notar que, de certa forma, a estrutura deficiente do sistema regulador no passado, possibilitou a subsistência de produtos no mercado sem as condições mínimas necessárias para tratar adequadamente as enfermidades. No entanto, pensando construtivamente em tudo que já foi realizado até o momento (produtos padronizados, qualidade reprodutível, doses seguras e eficazes, conquista de pacientes e profissionais de saúde), não se deve desregular o que está regulamentado. Desta forma, é de extrema importância que se estabeleçam meios de suplantar as dificuldades identificadas por este trabalho, de forma a garantir a alternativa do medicamento fitoterápico à população com segurança, eficácia e qualidade.



Uma das maiores dificuldades a serem vencidas, aquelas relacionadas ao CQ, poderia ser amenizada por meio de planejamento visando a inclusão de monografias de plantas medicinais, derivados e produtos finais na FB, privilegiando as espécies de interesse ao SUS que tenham segurança e eficácia comprovada, através de um trabalho conjunto entre Anvisa, FB, universidades, gestores da PNPMF e indústrias farmacêuticas. Impactaria também de forma positiva o desenvolvimento de marcadores para as espécies constantes da FB e de uso no país.

Contudo, é preciso um envolvimento maior de todo o setor, de forma que a baixa participação em momentos decisivos, como na CP nº 31/2009, não se torne comum, e também, que as várias oportunidades para discussão e construção sejam verdadeiramente aproveitadas.

Os resultados apontaram que a maior parte dos medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil são oriundos de derivados de espécies vegetais exóticas e de uso universal. Dessa forma, o emprego em grande escala de espécies vegetais exóticas na produção de medicamentos fitoterápicos além de não resolver o problema do déficit comercial do setor farmacêutico brasileiro, ajuda a agravá-lo. Em relação às plantas brasileiras, existem poucos dados de pesquisas sistematizadas, não havendo informações completas sobre muitas das espécies nativas que validem sua segurança, eficácia e qualidade de modo a subsidiar o registro a partir delas. Logo, a capacidade de se trabalhar a biodiversidade e a necessidade da população brasileira também precisa ser estimulada.

A capacidade de se utilizar a biodiversidade nacional é que fará com que o setor se desenvolva no país. Portanto, é necessário que se dê vazão ao processo de desenvolvimento, através do investimento em pesquisa, desenvolvimento e inovação.

Os dados deste estudo servirão de base para análise das ações tanto da Anvisa, frente a possibilidade de aprimoramento da atividade regulatória, de normatização e fiscalização, quanto do setor industrial farmacêutico, que poderá focar as ações de pesquisa, desenvolvimento e inovação na tentativa de corrigir e avançar frente aos principais desafios e dificuldades identificados.

## REFERÊNCIAS

1. Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BE, Stehmann JR. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. 5ª ed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
2. 6 D Q W ¶ D Q D 3 - 3 \$ V V D G \$ / 2 F R Q W H [ W R E U D V L O H L B R S D U científico-tecnológica brasileira. Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento. 2002; (29):32-7.
3. Calixto JB, Siqueira Junior JM. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. Gazeta Médica da Bahia. 2008; 78(1):98-106.
4. Calixto J. Biopirataria: a diversidade biológica na mira da indústria farmacêutica. Ciência Hoje. 2000; 28(2):37-43.
5. OMS. Guidelines for the Appropriate use of Herbal Medicines. Manila: Regional Office for the Western Pacific; 1998. p. 88.
6. Brandão MGL. Plantas Medicinais e Fitoterápicos (aspectos gerais e métodos de validação). Belo Horizonte: Ed. O Lutador; 2009.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 971 de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. (2006).
8. 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. (2006).
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 14 de 30 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. (2010).
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução RDC nº 136 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. (2003).
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução RDC nº 16 de 2 de março de 2007. Aprovar o regulamento técnico para medicamentos genéricos. (2007).
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 2 de março de 2007. Aprovar o regulamento técnico para medicamentos similares. (2007).
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências (2010).
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26 de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos. (2007).
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 24 de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. (2011).
16. Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Epidemiologia & saúde. 6ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI - Médica e científica Ltda; 2003.
17. BRASIL. Congresso Nacional. Portaria nº 22 de 30 de outubro de 1967. Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas. (1967).
18. Gava CM. Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro. [Dissetação de mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz; 2005.
19. Calixto JB. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. Journal of ethnopharmacology. 2005; 100(1-2):131-4.

20. Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2008; 18(2):314-9.
21. Gamarski R, Mota E. Sistemas de Informação em Vigilância Sanitária no Brasil: Evolução no período de 2000 a 2005. *RECIIS - Revista Eletrônica de Comunicação Informação & Inovação em Saúde* [serial on the Internet]. 2010; 4(2): Available from: <http://www.revista.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/325/553>.
22. OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2008: La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2008.
23. Wijesekera ROB. Plant-derived medicines and their role in global health. *The medicinal Plant Industry*. 1986.
24. Toledo ACO, Hirata LL, Marilene da Cruz MB, Miguel MD, Miguel OG. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Revista Lecta*. 2003; 21(1/2):7-13.
25. Brandão MGL, Zanetti NNS. *Plantas Medicinais da Estrada Real*. Belo Horizonte: Editora O Lutador; 2008.
26. ABIFISA. Uma legislação justa para os produtos de origem natural. 2010 [04 de maio de 2010]; Available from: <http://www.abifisa.org.br/introducao.asp>.
27. FEBRAFARMA. Fitoterápico atrai investimentos. *Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica*; 2007 [28 de agosto de 2007]; Available from: <http://www.febrafarma.org.br/areas.php?area=pu&secao=38&modulo=materias>.
28. GIA. Herbal supplements and remedies: a global strategic business report. *Global Industry Analysts*; 2011 [7 de novembro de 2011]; Available from: <http://www.companiesandmarkets.com/Market-Report/herbal-supplements-and-remedies-a-global-strategic-business-report-524533.asp>.
29. OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2002.
30. OMS. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007.
31. Patwardhan B, Vaidya A. Natural products drug discovery: Accelerating the clinical candidate development using reverse pharmacology approaches. *Indian J Exp Biol*. 2010; 48:220-7.
32. Miguel MD, Miguel OG. *Desenvolvimento de fitoterápicos*. São Paulo: Robe; 1999.
33. Yunes RA, Pedrosa RC, Cechinel Filho V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Quim Nova*. 2001; 24(1):147-52.
34. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. (1998).
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. (2004).
36. BRASIL. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
37. BRASIL. SUS financia seis novos fitoterápicos. Ministério da Saúde; 2009 [18 de dezembro de 2009]; Available from: [http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id\\_area=124&CO\\_NOTICIA=10896](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10896).
38. BRASIL. Relação de plantas medicinais de interesse ao SUS. [Documento oficial] Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2009 [18 de dezembro de 2009]; Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>.
39. Neto GV, Marques MCC, Figueiredo AM. Vigilância sanitária no Brasil. In: Campos GWS, Minayo MCS, Akerman M, Júnior MD, Carvalho YM, editors. *Tratado de saúde coletiva*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006.
40. Bueno E. *À sua saúde: a vigilância sanitária na história do Brasil*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2005.

41. 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. (1990).
42. Lucchese G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2008.
43. BRASIL. A Anvisa. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [31 de outubro de 2011]; Available from: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br).
44. 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. (1973).
45. BRASIL. Presidência da República. 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. (1974).
46. 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. (1976).
47. BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 79094 de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei 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. (1977).
48. OMS. Medicines: International Cooperation and Harmonization. Organização Mundial da Saúde; 2011 [31 de outubro de 2011]; Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/harmonization/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/harmonization/en/index.html).
49. Said DMP. Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão. [Dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fiocruz; 2004.
50. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 199 de 26 de outubro de 2006. Dispõe sobre a notificação simplificada de medicamentos. (2006).
51. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 3 de 28 de abril de 2009. Dispõe sobre a atualização do Anexo I da RDC n.º 199, de 26 de outubro de 2006, e dá outras providências. (2009).
52. OMS. Medicines: International Conference of Drug Regulatory Authorities. Organização Mundial da Saúde; 2011 [31 de outubro de 2011]; Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/icdra/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/en/index.html).
53. ICH. About ICH: history. International Conference on Harmonisation; 2011 [31 de outubro de 2011]; Available from: <http://www.ich.org/about/history.html>.
54. OMS. 10th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2002.
55. OMS. The Impact of Implementation of ICH Guidelines in Non-ICH Countries - Regulatory Support Series nº 009. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2002.
56. OPAS. Pan American Conferences for Drug Regulatory Harmonization. Organização Pan-Americana de Saúde; 2011 [31 de outubro de 2011]; Available from: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=1054&Itemid=513](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1054&Itemid=513).
57. Mercosul. A saúde no Mercosul. Mercado Comum do Sul; 2011 [03 de novembro de 2011]; Available from: [http://mercosulsaudetemp.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13:saudemercosul&catid=14:geral](http://mercosulsaudetemp.com/index.php?option=com_content&view=article&id=13:saudemercosul&catid=14:geral).

58. BRASIL. Países discutem Farmacopeia do Mercosul. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [3 de novembro de 2011]; Available from: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br).
59. OMS. Current Members of IRCH (23 Members) - as January 2010. Organização Mundial da Saúde; 2011 [23 de outubro de 2011]; Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/traditional/irch\\_country/member/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/traditional/irch_country/member/en/index.html).
60. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 6 de 31 de janeiro de 1995. Institui e normatiza o regulamento e produtos fitoterápicos junto à Secretaria de Vigilância Sanitária. (1995).
61. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. (2000).
62. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48 de 16 de março de 2004. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. (2004).
63. Netto EM, Shuqair N, Balbino EE, Carvalho ACB. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. *Revista Fitos*. 2006; 1(3):9-17.
64. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 88 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a "Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos". (2004).
65. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 89 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. (2004).
66. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 90 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o "Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos". (2004).
67. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 91 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o "Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos". (2004).
68. Li S, Han Q, Qiao C, Song J, Cheng CL, Xu H. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview. *Chinese medicine*. 2008; 3(1):7.
69. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 5 de 11 dezembro de 2008. Determina a publicação da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". (2008).
70. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 95 de 11 de dezembro de 2008. Regulamenta o texto de bula de medicamentos fitoterápicos. (2008).
71. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. (2009).
72. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 5 de 31 de março de 2010. Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos. (2010).
73. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 210 de 4 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. (2003).
74. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. (2010).
75. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 6 de 18 de abril de 2007. Determina a publicação do Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos. (2007).

76. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 71 de 22 de setembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. (2009).
77. 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. (2005).
78. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 37 de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade de Farmacopéias internacionais. (2009).
79. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos".
80. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. (1996).
81. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251 de 7 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. (1997).
82. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 39 de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. (2008).
83. 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. (2003).
84. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. (2009).
85. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14 de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. (2009).
86. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 204 de 6 de julho de 2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº. 349, de 3 de dezembro de 2003. (2005).
87. Minayo MCS, Deslandes SF, Neto OC, Gomes R. Pesquisa Social: teoria, método e criatividade. Petrópolis: Vozes; 1994.
88. Triviños ANS. Introdução à pesquisa em ciências sociais: a pesquisa qualitativa em educação. São Paulo: Atlas; 1987.
89. Richardson RJ. Pesquisa social: métodos e técnicas. 3ª ed. São Paulo: Atlas; 1999.
90. Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 4ª ed. São Paulo: Atlas; 1994.
91. Wolff S. Analysis of documents and records. In: Flick U, Kardorff EV, Steinke I, editors. A companion to qualitative research. London: Sage; 2004.
92. Lüdke M, André MEDA. Pesquisa em educação: abordagens qualitativas. São Paulo: EPU; 1986.
93. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 31 de 26 de maio de 2009. Proposta de Resolução que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos junto à ANVISA. (2009).
94. Flick U. Introdução à pesquisa qualitativa. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
95. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 64 de 28 de dezembro de 1984. Dispõe sobre modificação e autorização dos principais Grupos terapêuticos e respectivos subgrupos. (1984).
96. BRASIL. Enquadramento de Porte da Empresa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [26 nov. 2011]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/arrecadacao/porte.htm#comprova>.

97. Bardin L. Análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70; 1988.
98. Minayo MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 8ª ed. São Paulo: Hucitec; 2004.
99. Freitas AS. A implementação do e-learning nas escolas de gestão: um modelo integrado para o processo de alinhamento ambiental [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2009.
100. Santos JBC. Análise qualitativa de corpus documental. Cadernos de linguagem e sociedade. 2002; 5:59-71.
101. Freitas A. Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira. Ministério da Saúde; 2007. p. 15.
102. Macedo EV, Gemal AL. A produção de fitomedicamentos ea Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2009; 90(4):290-7.
103. Zuanazzi JAS, Mayorga P. Fitoprodutos e desenvolvimento econômico. Quimica Nova. 2010; 33(6):1421-8.
104. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6ª edição ed: Editora da UFRGS/Editora da UFSC; 2007.
105. Oliveira OW, Petrovick PR. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010; 20:641.
106. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 4217/GM/MS de 28 de dezembro de 2010. Aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. (2010).
107. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3237 de 24 de dezembro de 2007. Define o elenco de referência de medicamentos e insumos complementares para a assistência farmacêutica na atenção básica em saúde, conforme Anexo II desta Portaria. (2007).
108. Alves FNR. Desafios para o desenvolvimento de fitomedicamentos no Brasil no contexto da indústria farmacêutica. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
109. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Edital de notificação GMEFH - Fitoterápicos de 21 de junho de 2005. Edital de notificação. (2005).
110. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Edital de notificação GMEFH - Fioterápicos de 15 de agosto de 2005. Edital de notificação. (2005).
111. Nunes DSG. Análise comparativa dos procedimentos de registro sanitário para produtos de origem natural [Dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2007.
112. OMS. Quality control methods for herbal materials. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2011.
113. Klein T, Longhini R, Bruschi ML, Mello JCP. Fitoterápicos: um mercado promissor. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 2010; 30(3):241-8.
114. Souza-Moreira TM, Salgado HRN, PIETRO R. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010; 20(3):435-40.
115. BRASIL. Consolidado de normas da Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados. Versão III. 2011 [10 dez. 2011]; Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos?cat=Medicamentos+fitoterapicos&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM\\_Category%2FMedicamentos+fitoterapicos%2F688d6f804f6be547af47bfc894994279%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM\\_Content%2FMedicamentos+fitoterapicos%2F47930180402ca29db76fb754e035b7cb%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Medicamentos&WCM\\_GLOBAL\\_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Publicacao+Medicamentos/Medicamentos+fitoterapicos](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos?cat=Medicamentos+fitoterapicos&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FMedicamentos+fitoterapicos%2F688d6f804f6be547af47bfc894994279%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2FMedicamentos+fitoterapicos%2F47930180402ca29db76fb754e035b7cb%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Medicamentos&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Publicacao+Medicamentos/Medicamentos+fitoterapicos).

116. Ong ES. Extraction methods and chemical standardization of botanicals and herbal preparations. *Journal of Chromatography B*. 2004; 812(1-2):23-33.
117. Huang X, Kong L, Li X, Chen X, Guo M, Zou H. Strategy for analysis and screening of bioactive compounds in traditional Chinese medicines. *Journal of Chromatography B*. 2004; 812(1-2):71-84.
118. Rong J, Tilton R, Shen J, Ng KM, Liu C, Tam PKH, et al. Genome-wide biological response fingerprinting (BioReF) of the Chinese botanical formulation ISF-1 enables the selection of multiple marker genes as a potential metric for quality control. *Journal of ethnopharmacology*. 2007; 113(1):35-44.
119. 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. (2002).
120. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1999.
121. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra2004.
122. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra2007.
123. OMS. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra2009.
124. BRASIL. Apresentação II Seminário de Orientação ao Setor Regulado. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010 [15 ago. 2010]; Available from:  
[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0360b300402cb2d7b919bf54e035b7cb/seminario\\_Orientacao\\_Setor\\_Regulado\\_Fito.ppt?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0360b300402cb2d7b919bf54e035b7cb/seminario_Orientacao_Setor_Regulado_Fito.ppt?MOD=AJPERES).
125. Ribeiro FAL, Ferreira MMC, Morano SC, Silva LR, Schneider RP. Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. *Quim Nova*. 2008; 31(1):164-71.
126. PETRY RD. Desenvolvimento e validação de métodos de doseamento de flavonóides de *Passiflora edulis* Sims. (maracujá). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
127. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 398 de 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do guia para a realização de estudos de estabilidade. (2004).
128. BRASIL. Histórico da elaboração da Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [10 dez. 2011]; Available from:  
[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01\\_05\\_re\\_comentada.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf).
129. BRASIL. Orientações ao setor regulado. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [10 dez. 2011]; Available from:  
[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/orientacoes\\_setor\\_regulado.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/orientacoes_setor_regulado.pdf).
130. BRASIL. Orientações sobre "Controle de qualidade de extratos vegetais e fitoterápicos". Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [10 dez. 2011]; Available from:  
[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/Controle\\_qualidade\\_extratos.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/Controle_qualidade_extratos.pdf).
131. BRASIL. Posicionamentos da Câmara Técnica de Fitoterápicos (CATEF) quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [10 dez. 2011]; Available from:  
[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/catef/posicionamento\\_registro\\_fitoterapicos.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/catef/posicionamento_registro_fitoterapicos.pdf).
132. BRASIL. Orientações sobre tradicionalidade de uso. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010 [15 ago. 2010]; Available from:



- <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d6f432804074220e9240f642f89e3ba5/Consolidado+Vers%C3%A3o+III+completoX.doc?MOD=AJPERES#tradicionalidade>.
133. OMS. Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
  134. Auricchio MT, Batistic-Longatto MA, Nicoletti MA. Análise comparativa de embalagens secundárias e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng CA Meyer A comparative analysis of inner wrapping and package inserts for medicines containing. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(10):2295-304.
  135. Caldeira TR, Neves ERZ, Perini E. Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24(4):737-43.
  136. Amaral CLF, Coelho LA, Silva AB, Souza MF. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados no município de Jequié, Bahia, Brasil. *Diálogos Cienc*. 2007; 5(10):1-7.
  137. Iftoda D, Oliveira F, Utsunomiya H, Moriya M, Uetuki M, Braggion A, et al. Cimicifuga racemosa L., Trifolium pratense L. e Vitex agnus-castus L.: a correspondência das indicações contida nas bulas dos fitoterápicos e o respaldo científico. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2009; 27(2):169-76.
  138. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26 de 16 de junho de 2011. Dispõe sobre a suspensão do prazo para adequação às regras de rotulagem de medicamentos estabelecidas pela RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009. (2011).
  139. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 333 de 19 de novembro de 2003. Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e dá outras providências. (2003).
  140. BRASIL. Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia. Portaria nº 34 de 20 de dezembro de 1966. Regulamenta o uso das expressões: concentrado, forte, fraco e outras. (1966).
  141. Oliveira AB, Longhi JG, Andrade CA, Miguel OG, Miguel MD. A normatização dos fitoterápicos no Brasil. *Visão Acadêmica*. 2007; 7(2).
  142. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 85 de 10 de agosto de 2010. Boas práticas de processamento e manipulação de plantas medicinais e fitoterápicos em Farmácias Vivas. (2010).
  143. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 77 de 25 de janeiro de 2010. Define a composição da Câmara Técnica de Fitoterápicos. (2010).
  144. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. Comitês Técnicos Temáticos - CTT. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [28 nov. 2011]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/comites.htm>.

## ANEXO A ±MODELO DE FORMULÁRIO PARA ENVIO DE CONTRIBUIÇÕES EM CONSULTA PÚBLICA

 <p><b>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</b></p>	<p>FORMULÁRIO PARA ENVIO DE CONTRIBUIÇÕES EM CONSULTA PÚBLICA</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------

Consulta Pública: nº \_\_\_\_\_ / ano \_\_\_\_\_

### I. Identificação do participante

Nome Completo:		
Endereço:		
Cidade:		UF:
Telefone: ( )	Fax: ( )	E-mail:

1. Por favor, aponte abaixo qual o seu segmento. **(Marque apenas uma opção)**

- Consumidor (pessoa física)
- Associação ou entidade de defesa e proteção do consumidor
- Profissional de saúde (pessoa física)
- Entidade de classe ou categoria profissional de saúde
- Empresário ou proprietário de estabelecimento empresarial
- Associação ou entidade representativa do setor regulado
- Academia ou instituição de ensino e pesquisa
- Órgão ou entidade do Governo (Federal, Estadual ou Municipal)
- Outro. Especifique:

2. Como você tomou conhecimento desta Consulta Pública? **(Pode marcar mais de uma resposta)**

- Diário Oficial da União
- Site da Anvisa
- Ofício ou carta da Anvisa
- Outros sites
- Televisão
- Rádio
- Jornais e revistas
- Associação, entidade de classe ou instituição representativa de categoria ou setor da sociedade civil
- Amigos, colegas ou profissionais de trabalho
- Outro. Especifique:

3. De uma forma geral, qual sua opinião sobre a proposta em discussão? (Marque apenas uma opção)

- Fortemente favorável  
 Favorável  
 Parcialmente favorável  
 Parcialmente desfavorável  
 Desfavorável  
 Fortemente desfavorável

## II . Contribuições para a Consulta Pública

Texto atual publicado (quando houver)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
Justificativa:	

Texto atual publicado (quando hower)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
Justificativa:	

Texto atual publicado (quando houver)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
Justificativa:	

Texto atual publicado (quando houver)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
Justificativa:	