

Dulcelina Mara Pereira Said

REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS:  
uma experiência de revisão

PPGVS/INCQS

FIOCRUZ

2004

# **REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS: uma experiência de revisão**

Dulcelina Mara Pereira Said

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária  
Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz

Orientação: Prof. André Luiz Gemal

Rio de Janeiro  
2004

Registro Sanitário de Medicamentos: uma experiência de revisão.

Autora: Dulcelina Mara Pereira Said.

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

---

Prof.: Vera Pepe

---

Prof.: Lúcio Mendes Cabral

---

Prof.: Dr. André Luiz Gemal

---

Orientador: Dr. André Luiz Gemal

Rio de Janeiro  
2004

Said, Dulcelina Mara Pereira

O registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão. / Dulcelina Mara Pereira Said. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2004.

Xii, 156p., il., tab.

Dissertação em Vigilância Sanitária, Prog. Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/INCQS, 2004. Orientador: André Luiz Gemal.

1. Vigilância Sanitária 2. Registro de medicamentos. 3. medicamentos  
4. instrumentos de controle sanitário.

II. Título

# Dedicatória



A Amin, pai  
A Maria José, mãe  
A Gabriel, filho

Morder o fruto amargo e não cuspir,  
    mas avisar aos outros quanto é amargo  
Cumprir o trato injusto e não falhar,  
    mas avisar aos outros quanto é injusto  
Sofrer o esquema falso e não ceder,  
    mas avisar aos outros quanto é falso  
Dizer também que são coisas mutáveis

E quando em muitos a noção pulsar  
    do amargo e injusto e falso por mudar  
Então confiar à gente exausta o plano  
    De um mundo novo e muito mais humano.

Geir Campos

# Agradecimentos

Durante a elaboração deste trabalho, foi possível contar com a colaboração de várias pessoas, que contribuíram direta ou indiretamente, somando comigo o dia a dia desta etapa de vida. A elas, preciso expressar minha gratidão:

- André Gemal, pela orientação acadêmica e incentivo;
- professores examinadores do projeto deste trabalho no início de sua elaboração: José Aparício B. Funck e Vera Pepe;
- professores examinadores desta dissertação: Vera Pepe e Lúcio Mendes Cabral;
- Gonçalo Vecina Neto, pelo apoio e por aprovar minha participação neste mestrado, reconhecendo a importância do aprimoramento profissional;
- Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques, pela mesma compreensão;
- Antônio Carlos da Costa Bezerra, pelo apoio;
- Funcionários da Anvisa: Susana Machado D'Avila, Maria Clara Arruda, Rebeca Mancini Pereira, Maria Helena Pereira, Maria Júlia Carvalho Maciel e Eduardo Luis Testa das Neves, pelas entrevistas e informações;
- Valéria Vasconcelos Padrão, Márcia Gomes, Emerenciana Gomes Pereira Cândido, Raimundo Bezerra da Costa Filho, Lélia Cristina Martins Fernandes, Stela Candioto Melchior, José Lúcio dos Santos Costa que, das mais diversas maneiras, contribuíram para a concretização deste trabalho;
- Tereza Cristina Cunha de Brito, pela participação constante;
- Luiz Felipe Moreira Lima, por suas idéias;

- Geraldo Lucchese, pela interlocução de idéias e pelo incentivo, mesmo nos momentos mais críticos e improdutivos do trabalho;
- Gabriel Said, pela compreensão da ausência tão presente em vários momentos da execução deste estudo e pelas constantes palavras de incentivo e carinho.

---

O presente estudo analisa o processo de registro de medicamentos – instrumento de controle da vigilância sanitária – a partir dos resultados do “Programa de Validação do Processo de Registros de Medicamentos” (Programa Z), realizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no período de janeiro de 2000 a julho de 2002.

Os resultados aqui apresentados são frutos de avaliações efetuadas nos relatórios emitidos pelo Programa Z sobre as divergências detectadas entre os medicamentos registrados no órgão sanitário competente e os medicamentos efetivamente comercializados. Também foram utilizadas entrevistas realizadas com técnicos do setor responsável pela concessão de registros de medicamentos no Ministério da Saúde.

Foram consolidados e analisados os resultados de 3.657 registros de medicamentos, referentes a quatro indústrias farmacêuticas de grande porte, que tiveram seus registros revisados pela Anvisa. Nesse conjunto, foram identificadas 7.743 irregularidades, sendo 28% (2.145) relacionadas a deficiências administrativas e 72% (5.598) relacionadas a deficiências de ordem técnica.

O trabalho aponta as insuficiências e fragilidades no sistema de vigilância sanitária de medicamentos, decorrentes das precariedades técnicas e administrativas da concessão e atualização do registro sanitário de medicamentos.

**Palavras-chaves:** vigilância sanitária, registro de medicamentos, medicamentos, instrumentos de controle sanitário.

## Abstract

---

The present study analyzes the process of medicine register - instrument of control of the sanitary monitoring - from the results of the "Program of Validation of the Process of Medicine Registers" (Program Z) carried through in the National Agency of Sanitary Monitoring (Anvisa) in the period of January of 2000 the July of 2002.

The results presented here had been fruits of the evaluations effected in the reports emitted for Program Z on the divergences detected between medicines registered in the competent sanitary agency and the effective commercialized medicines. Also interviews carried through with technician of the responsible sector for the concession of medicine registers in the Health Ministry had been used.

It had been consolidated and analyzed the results of 3.657 referring medicine registers the four pharmaceutical industries of great port that had had its registers revised for the Anvisa.

Of the analyzed set 7.743 irregularities had been identified, 28% (2.145) related administrative deficiencies and 72% (5.598) related the order deficiencies technique.

The work points the insufficiencies and fragilities in the system of the medicine sanitary monitoring decurrent of the administrative and techniques precariousnesses of the concession and update of the sanitary medicine register.

Word-keys: sanitary monitoring, medicine register, medicines, instruments of sanitary control.

## Lista de anexos

---

**Anexo 1** – Fluxograma de validação utilizado pelo Programa Z

**Anexo 2** – Organograma da Gerência Geral de Medicamentos

**Anexo 3** – Formulário de Petição 1

**Anexo 4** – Formulário de Petição 2

**Anexo 5** – Relação dos entrevistados

**Anexo 6** – Roteiro de entrevista

**Anexo 7** – Documentos de consentimento informado

## Lista de tabelas, quadros e figuras

<b>Tabela 1:</b> Índice da evolução das vendas nominais em reais e dólares (sem impostos) e em unidades de venda. Índice base: 1997=100 -----	27
<b>Tabela 2:</b> Gastos com pesquisa e desenvolvimento no Brasil, de 1995 a 2001. -----	33
<b>Tabela 3</b> – Discrepâncias verificadas, referentes às empresas A, B, C e D -----	95
<b>Tabela 4</b> – Percentual de discrepâncias por registro validado-----	97
<b>Tabela 5</b> – Resumo quantitativo dos cancelamentos de registros efetuados no Programa Z, no período de jan/00 – jul/02, referentes às empresas A, B e C. -----	99
<b>Tabela 6</b> - Resumo quantitativo dos cancelamentos, separados por motivos, efetuados em decorrência do Programa Z, no período de jan/00 – jul/02, referentes às empresas A, B e C. -----	100
<b>Tabela 7</b> – Resumo quantitativo dos registros validados pelo Programa Z no período de jan/00 – jul/02, incluindo-se os registros cancelados-----	100
<b>Tabela 8.</b> Discrepâncias, por categoria, referentes às Empresas A, B, C e D-----	106
<b>Tabela 9.</b> Origem -----	109
<b>Tabela 10.</b> País de fabricação -----	110
<b>Tabela 11.</b> País de importação -----	111
<b>Tabela 12.</b> Número da portaria de publicação do registro -----	111
<b>Tabela 13</b> - Data da publicação do registro do medicamento-----	112
<b>Tabela 14.</b> Número de processo -----	112
<b>Tabela 15.</b> Número de registro-----	113
<b>Tabela 16.</b> Nome comercial-----	114
<b>Tabela 17.</b> Quantidade na embalagem primária -----	115
<b>Tabela 18.</b> Unidade de medida da embalagem primária -----	116
<b>Tabela 19.</b> Prazo de validade -----	116
<b>Tabela 20.</b> Via de administração -----	117
<b>Tabela 21.</b> Forma farmacêutica-----	118
<b>Tabela 22.</b> Composição -----	119
<b>Tabela 23.</b> Princípio ativo -----	120
<b>Tabela 24.</b> Embalagem primária-----	120

<b>Tabela 25.</b> Quantidade na embalagem secundária-----	121
<b>Tabela 26.</b> Restrição de uso-----	121
<b>Tabela 27.</b> Bulas-----	122
<b>Tabela 28.</b> Classe terapêutica -----	123
<b>Tabela 29.</b> Revalidação do registro-----	124
<b>Tabela 30.</b> Cuidados de conservação-----	125
<b>Tabela 31.</b> Embalagem secundária-----	125
<b>Quadro 1.</b> Itens do processo de autorização de funcionamento de empresas de medicamentos a ser validados -----	87
<b>Quadro 2.</b> Itens do processo de registro de medicamentos a ser validados-----	87
<b>Quadro 3.</b> Itens do processo de registro de medicamentos acrescentados à base de dados do Programa Z -----	88
<b>Quadro 4:</b> Informações constantes nos modelos de publicação efetuados pela Anvisa -----	89
<b>Quadro 5 –</b> NTZ elaboradas no período de jan/00 a jul/02-----	98
<b>Figura 1.</b> Cadeia do medicamento-----	2
<b>Figura 2.</b> Diagrama das novas normas regulatórias sobre registros de medicamentos -----	72
<b>Figura 3.</b> Situação dos medicamentos registrados em relação à avaliação efetuada pelo Programa Z. -----	103
<b>Figura 4.</b> Concessões de transferências de titularidades pelo órgão sanitário no período de 2000 a 2002. -----	104
<b>Figura 5.</b> Situação dos registros avaliados pelo Programa Z-----	105
<b>Figura 6.</b> Relação entre registros avaliados e quantidades de discrepância.-----	105
<b>Figura 7.</b> Discrepâncias mais freqüentes da categoria administrativa-----	107
<b>Figura 8.</b> Discrepâncias mais freqüentes na categoria técnica-----	108

## Lista de siglas

---

ABIFARMA	Associação Brasileira de Indústrias Farmacêuticas
AFAI	Associação dos Farmacêuticos Assessores da Indústria
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANVS	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APPROVe	Prevenção de Pólipo Adenomatoso
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CATEME	Câmara Técnica de Medicamentos
CEBRIM	Centro Brasileiro de Informação em Medicamentos
CEM	Cadastro de Empresas e Medicamentos
CEME	Central de Medicamentos
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CNPJ	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica
CONATEM	Comissão Nacional de Assessoramento Técnico-Científico em Medicamentos
CPI	Comissão Parlamentar de Inquérito
CRAME	Comissão Técnica de Assessoramento em Assuntos de Medicamentos e Correlatos
CRF	Conselho Regional de Farmácia
CRF/SP	Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo
CVS/SP	Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo
DATAVISA	Sistema de Informação de Vigilância Sanitária
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DEF	Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
DIMED	Divisão de Medicamentos

DOU	Diário Oficial da União
FDA	Food Drugs Administration
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FP1	Formulário de Petição 1
FP2	Formulário de Petição 2
GGIMP	Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos
GGREL	Gerência Geral de Relações Internacionais
GVREM	Gerência de Validação de Registro de Medicamentos
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LACENS	Laboratórios Centrais de Saúde
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
MS	Ministério da Saúde
NTZ	Nota Técnica do Programa Z
OMS	Organização Mundial de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDR	Prescription Drug Reference
SES/MG	Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais
SINDUSFARMA	Sindicato das Indústrias Farmacêuticas
SINPAR	Sistema Integrado de Protocolo e Arquivo
SIVS	Sistema de Informação em Vigilância Sanitária
SIVS-ATP	Sistema de Informação em Vigilância Sanitária – Análise Técnica de Processos
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
SOBRAVIME	Sociedade Brasileira de Vigilância em Medicamentos
SQR	Substância Química de Referência

SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
USP	Farmacopéia Americana
VISA	Vigilância Sanitária

# Sumário

Lista de anexos -----	xi
Lista de tabelas, quadros e figuras-----	xii
Lista de siglas -----	xiv
Introdução -----	1
CAPITULO I. Metodologia e argumentos de análise -----	9
1.1 Situação problema e principais indagações -----	9
1.2 Considerações metodológicas -----	13
1.2.1 Fontes de dados e técnicas -----	15
1.2.1.1 Entrevistas semi-estruturadas -----	17
1.2.1.2 Observação participante-----	17
1.2.2 Consolidação das informações -----	18
1.2.3 Plano de análise e interpretação dos dados -----	18
CAPITULO II. A natureza peculiar do medicamento-----	19
2.1 Classificações, conceitos e valores-----	19
2.2. O desenvolvimento de um fármaco – da molécula ao medicamento -----	31
CAPITULO III. O registro sanitário de medicamentos -----	40
3.1 Conceitos e finalidades -----	40
3.2. O registro de medicamentos até 1997 -----	48
3.3 Novo marco: a Lei das Patentes -----	62
3.4 As novas normas regulatórias de 2004-----	70
CAPITULO IV. O Programa de Validação de Registros de Medicamentos -----	78
4.1 Descrição-----	78
4.2 Resultados do processo de validação -----	93
Capítulo V. Análise dos resultados do processo de validação de registros de medicamentos -----	103
5.1 Uma análise dos resultados -----	103
5.2 Análise por item de discrepância-----	109
Conclusões-----	127
Considerações finais-----	135
Referências bibliográficas -----	139
ANEXOS-----	148

# Introdução

“Conhecer e pensar não é chegar a uma verdade absolutamente certa, mas dialogar com a incerteza.”

(Edgar Morin)

A busca incansável pela cura das doenças é algo que remonta à antiguidade. A necessidade de estabelecer equilíbrio entre o estado de saúde e o de doença faz com que diversos atores sociais se esmerem na busca por formas de intervir tanto no meio social, em que o homem coabita, como no próprio corpo do homem. Os diversos enfoques se pautam nas diferentes formas de olhar o homem e a sociedade em que ele convive.

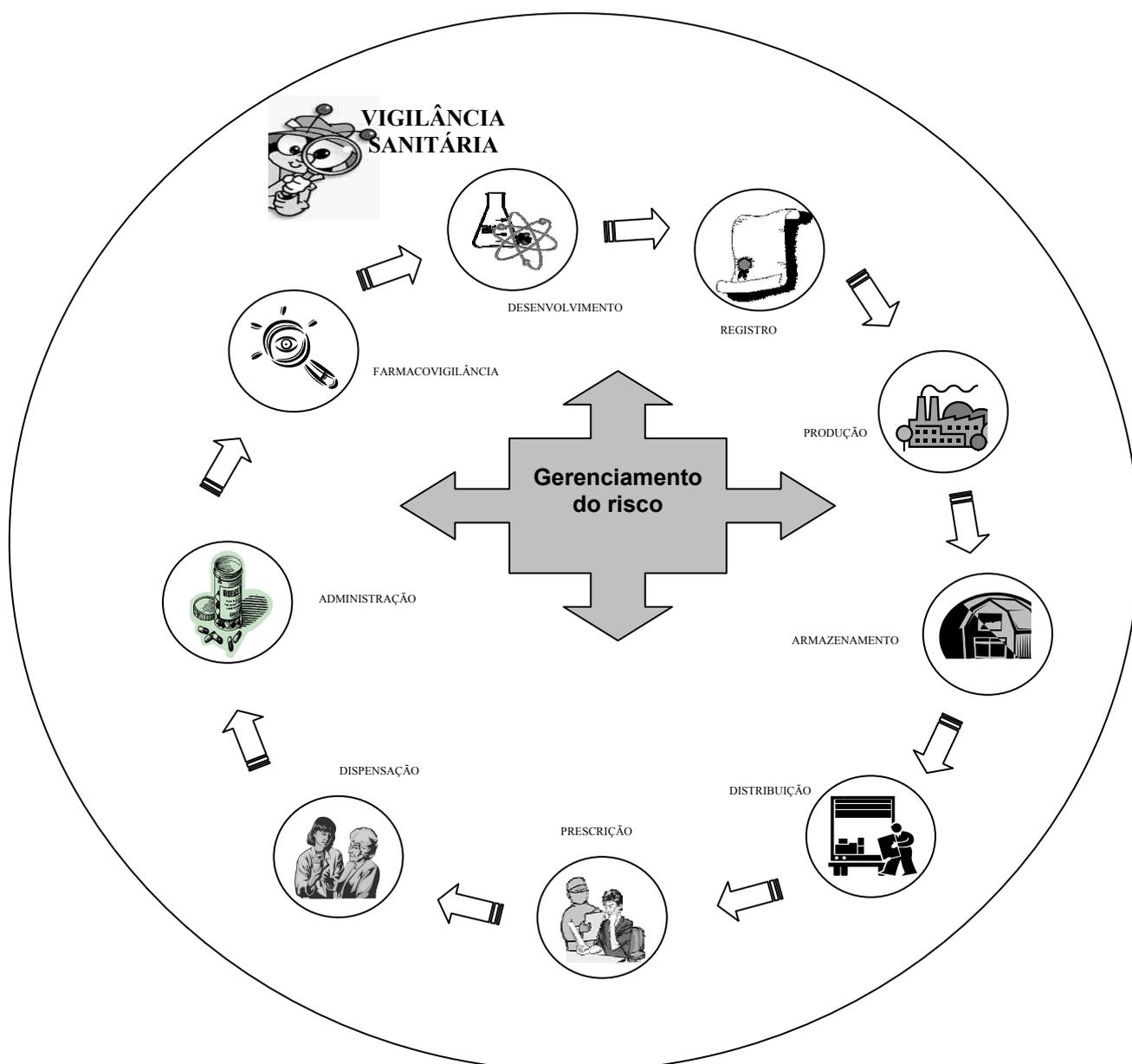
Uma das formas de olhar e buscar o equilíbrio do homem com seu corpo é obtida por meio do uso de medicamentos. O medicamento é considerado hoje como ferramenta primordial para intervir na evolução da doença, seja na intenção da cura, seja na minimização dos efeitos da doença no corpo humano.

Os medicamentos são uma das mais poderosas formas que a medicina moderna dispõe para o tratamento de doenças. No entanto, assim como podem curar ou aliviar as doenças, também podem propiciar o aparecimento de agravos (GANDOLFI, 2002, p. 67).

Com a utilização tão difundida e riscos inerentes ao seu uso, é necessário que o medicamento possua algumas características fundamentais, como qualidade, segurança e eficácia.

Pela sua natureza especial – insumo indispensável à terapêutica moderna, que traz sempre um risco inerente ao seu uso –, o medicamento é alvo de extensa regulamentação, que abrange toda a sua cadeia.

**Figura 1.** Cadeia do medicamento



Fonte: adaptado do Ministério da Saúde (Brasil, 2002).

Toda a cadeia do medicamento, desde a pesquisa, o registro, a produção, a distribuição, a dispensação e a utilização pelo usuário, possui importância variável, porém determinante, sobre o efeito do fármaco. Cada elo dessa cadeia necessita de regras definidas para que se possam obter os parâmetros e realizar seu monitoramento.

O monitoramento é um instrumento de que a vigilância sanitária dispõe e que possui como finalidades primordiais o acompanhamento, a avaliação e o controle de produtos sob seu regime (ROUQUAYROL, 2003).

O controle sanitário, de acordo com Costa (1999a, p. 42), abrange ações que vão desde a normatização até a fiscalização, além de incluir as atividades educativas e informativas dirigidas ao consumidor.

Entre os controles estabelecidos pela vigilância sanitária na área de medicamentos, destacam-se, como instrumentos relevantes à concessão do registro sanitário, a inspeção sanitária para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e as análises laboratoriais.

Para Lucchese (2001), dependendo da eficácia desses controles, pode haver produtos oferecidos ao consumo com qualidade, segurança e eficácia questionáveis, o que geraria problemas tão sérios quanto aqueles que os medicamentos poderiam resolver.

Entre os instrumentos mais importantes do controle sanitário e da regulação oficial está o registro de medicamentos. Esse instrumento permite ao órgão regulador ter o conhecimento de quais são os medicamentos que se produzem e vendem e tem a finalidade primordial de garantir que só cheguem ao comércio produtos eficazes e perfeitamente seguros. Sua importância deve ser contextualizada no âmbito de um programa nacional de controle de medicamentos, pois o registro constitui a base essencial para a execução de uma série de ações de vigilância sanitária. Constitui, também, instrumento valioso para assegurar a adequada disponibilidade de medicamentos ao sistema de saúde.

Dessa forma, o registro sanitário é um dos instrumentos de que a vigilância sanitária dispõe para controlar a entrada em circulação de todos os medicamentos e constitui a base das informações sobre eles para o Sistema de Vigilância Sanitária. Essa base de informações é utilizada por todo o Sistema de Vigilância Sanitária em suas ações de controle e fiscalização de todos os medicamentos consumidos no País.

No seminário sobre Controle de Qualidade de Substâncias Farmacêuticas, organizado pela Oficina Regional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o Pacífico Ocidental, em 1970, afirmou-se que:

O registro dos produtos farmacêuticos é uma parte essencial de todo o sistema que protege os interesses dos consumidores. O governo deve assegurar que todos os fabricantes apresentem dados adequados para o registro e deve avaliá-los consistentemente.

A instituição do registro como sendo a autorização, concedida por um órgão governamental especializado, para que um medicamento seja produzido e comercializado está vinculada a uma série de acontecimentos que causaram mortes e danos de diversos graus à saúde e em diferentes locais.

Nos EUA, por exemplo, em 1937, o medicamento Elixir de sulfanilamida causou a morte de centenas de pessoas em poucos dias, por ter, em sua formulação, uma substância tóxica, o dietilenoglicol. Na década de 60, comoveu o mundo, por sua dramaticidade, a ocorrência de milhares de casos de focomiela em recém-nados, associados ao uso do medicamento talidomida, indicado, na época, para acalmar náuseas e vômitos das mulheres grávidas.

Outro exemplo relacionado a danos provocados por medicamentos e suas formulações foi a intoxicação de vários pacientes em 1968, na Austrália, devido à substituição do sulfato de cálcio por lactose em um lote de comprimidos de fenitoína. Essa substituição, aparentemente sem grandes problemas, elevou o nível plasmático do fármaco em proporções muito maiores do que aqueles obtidos com a formulação original, causando intoxicação por superdosagem (STORPIRTS, 1999).

Esses fatos, entre muitos outros, contribuíram de forma determinante para a estruturação do campo da regulação do medicamento. A racionalidade da liberação para o consumo de medicamentos passou a exigir a determinação de situações clínicas, indicações de seus benefícios em relação ao risco e de parâmetros de eficácia e segurança. Na busca de assegurar tais exigências, o registro de medicamentos impôs a comprovação científica por meio de estudos em animais de experimentação e provas clínicas em humanos.

Como afirma Pignarre (1999), é nas últimas fases da pesquisa clínica que o medicamento tem sua forma final definida. É nesse momento que o medicamento assume sua identidade, que será, posteriormente, traduzida na forma da sua socialização, ou seja, da sua apresentação à sociedade e do seu uso pela população.

O desafio maior enfrentado pela indústria farmacêutica é, então, ser capaz de produzir o medicamento em grande escala – milhões de unidades – sem que as características e especificações da sua forma de socialização sejam desviadas.

Cabe à autoridade sanitária, no momento do registro, avaliar os resultados da pesquisa clínica em termos dos resultados esperados, da eficácia terapêutica do medicamento e em termos dos resultados não desejados, ou seja, dos efeitos adversos e colaterais do produto, inerentes à sua própria natureza farmacológica.

Ao mesmo tempo, a análise de solicitação de registro inclui a (re)avaliação da capacidade de produção que a indústria solicitante apresenta para produzir o medicamento em questão.

Os riscos relacionados ao uso de medicamentos são de duas ordens: i) os riscos associados à natureza farmacológica da substância ativa, isto é, os efeitos não desejados que, em tese, devem ser identificados e mensurados nas diferentes fases da pesquisa clínica; e ii) os riscos relacionados a possíveis alterações nos padrões e nas especificações da forma testada na pesquisa clínica, associadas à capacidade de produção da indústria farmacêutica ou dos desvios de qualidade do processo produtivo.

Podemos afirmar que a história de um medicamento, em geral, divide-se em dois momentos: antes e depois da obtenção do registro que autoriza sua produção e comercialização, temas que serão abordados com mais profundidade nos capítulos posteriores.

O momento da concessão do registro passa a ser único na vida do medicamento e da empresa solicitante. Compreende um momento em que estão colocados grandes interesses. Para as indústrias, é o momento da socialização de seu produto<sup>1</sup>, da autorização de venda, da agregação de valor à mercadoria; para a vigilância sanitária, é mais um risco a ser monitorado; e, para o usuário, é mais uma possibilidade de tratamento de suas patologias.

Dentro do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), a competência da concessão do registro é da esfera federal, porém esse ato é compartilhado em responsabilidades com as outras esferas do sistema, uma vez que o monitoramento é efetuado por todo o sistema de vigilância sanitária.

Este estudo tem como objetivo principal fazer uma análise do processo de registro de medicamentos a partir dos resultados do “Programa de Validação do Processo de Registros de Medicamentos” realizado na Anvisa, no período de janeiro de 2000 a julho de 2002.

Como esse processo de revisão foi iniciado em janeiro de 2000, logicamente a análise estará relacionada aos registros concedidos anteriormente a esse período pelo órgão federal de vigilância sanitária competente.

O referido Programa, mais conhecido como Programa Z, realizou revisão detalhada do registro dos medicamentos de quatro empresas farmacêuticas de

---

<sup>1</sup> Ver a esse respeito no trabalho de Gandolfi ( 2002).

grande porte. A partir das informações sobre os processos de solicitação de registro ou de suas alterações, existentes no arquivo físico, nos bancos de dados informatizados da Anvisa e no recadastramento de empresas e produtos, efetuado pela antiga Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS)<sup>2</sup> em 1998, o registro de cada medicamento, em cada uma de suas apresentações, foi reavaliado.

Um dos objetivos dessa reavaliação foi verificar se o produto comercializado estava de acordo com o registrado. A metodologia utilizada foi conferir se as informações constantes nos arquivos – físico ou informatizado – da Anvisa eram iguais às informações prestadas pelas empresas no referido recadastramento: informações sobre cada empresa produtora e sobre todos os produtos que cada uma delas tinha como registrados.

O recadastramento, que será descrito com mais detalhes no Capítulo IV, havia sido realizado porque a SVS do Ministério da Saúde (SVS/MS), apesar de ser o órgão concedente do registro de medicamentos no País, não possuía informações organizadas e atualizadas sobre as empresas farmacêuticas e seus respectivos produtos. A situação administrativa da SVS era de grande precariedade e havia generalizada desconfiança quanto à necessidade e à qualidade dos medicamentos existentes no mercado nacional.<sup>3</sup>

O Programa tinha o propósito de fazer a revisão dos registros de todas as empresas, realizando o que se costumou chamar de "saneamento" do mercado farmacêutico, objeto de reivindicação de técnicos da vigilância sanitária, de associações de representação de interesses dos médicos, dos farmacêuticos e de outros atores da área da Saúde, especialmente porque a criação da Anvisa trazia a perspectiva de nova realidade para a vigilância sanitária brasileira.

Entretanto, o Programa foi desativado logo depois de ter alcançado a revisão, em diferentes etapas, dos produtos de quatro empresas farmacêuticas. A situação e os motivos que culminaram nessa decisão política, tomada pela Diretoria Colegiada da Anvisa, não farão parte desta dissertação.

A necessidade de recortar o objeto do estudo, a escassez de tempo e de recursos disponíveis para concluir o trabalho fizeram com que a intenção fosse direcionada à análise dos resultados dos trabalhos do Programa Z, uma vez que eles mostram uma realidade acerca de um aspecto importante da vigilância sanitária

---

<sup>2</sup> A SVS era o órgão federal de vigilância sanitária, antecessor da Anvisa; era uma das grandes secretarias que constituíam o Ministério da Saúde.

dos medicamentos do País – o registro – e traz elementos indispensáveis para se pensar o seu aperfeiçoamento.

Outra limitação do trabalho foi a escassez de bibliografia sobre a vigilância sanitária no Brasil e, em particular, sobre o registro sanitário de medicamentos, que também contribuiu para esse direcionamento do estudo.

Nesta dissertação, a exposição sobre o tema estudado é apresentada em cinco capítulos.

No Capítulo I, descrevem-se as principais indagações e a metodologia utilizada no trabalho.

No Capítulo II, são revistas as contribuições de alguns autores na análise das questões sociais e econômicas que envolvem o medicamento, de forma que se organize uma visão mais teórica comum, de referência sobre a natureza e a importância do medicamento para a sociedade. Esse Capítulo traz alguns conceitos de valores atribuídos ao medicamento, definições legais e sua função na sociedade. Busca mostrar, dentro de um contexto controverso e peculiar, a necessidade de sua regulação.

No Capítulo III, avançamos para uma descrição mais específica do registro sanitário de medicamentos no âmbito da regulação sanitária. Destaca-se que esse Capítulo não objetiva descrever marcos normativos ou a conformação histórica da vigilância sanitária na área de registro de medicamentos, mas fornecer linhas gerais para iluminar a natureza e as implicações técnicas e administrativas do tema abordado. Busca enfatizar a importância desse instrumento de controle sanitário.

O Capítulo IV, para facilitar o entendimento das análises realizadas, descreve todo o processo desenvolvido pelo Programa de Validação de Registro de Medicamentos efetuado pela Anvisa e alguns dos seus resultados, em dados gerais.

No Capítulo V, são realizadas algumas análises dos resultados do Programa Z, feitas de forma mais detalhada.

A partir das reflexões expressas nos capítulos descritos, por fim, são apresentadas as conclusões, buscando contribuir para o melhoramento contínuo das atividades de vigilância sanitária, em busca da proteção à saúde dos usuários de produtos e serviços sob regime de vigilância.

---

<sup>3</sup> Ver a esse respeito os trabalhos de Souto (2004), Lucchesi (2001), Câmara dos Deputados (2000) e Costa (1999), entre outros.

Este estudo, logicamente, não pretende ser exaustivo. Antes disso, ele busca apontar a necessidade de novas pesquisas que venham a aprofundar a análise das questões levantadas e não abordadas com a profundidade necessária.

# CAPITULO I. Metodologia e argumentos de análise



“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”

(Cora Coralina)

## 1.1 Situação problema e principais indagações

O avanço tecnológico no setor farmacêutico trouxe inestimáveis benefícios à coletividade. Ao mesmo tempo, emerge a necessidade de se incrementar o sistema de vigilância de medicamentos ante os efeitos indesejáveis que esses produtos apresentaram. Nos dias atuais, centenas de medicamentos são lançados anualmente no mercado interno do País, precedidos de planejadas estratégias de promoção, devendo, pois, o Poder Público, adotar medidas cautelares, a fim de diminuir os riscos advindos do consumo desses produtos, estabelecer adequados procedimentos para diminuir os casos de agravos à saúde e banir as ações fraudulentas e mistificadoras. Os usuários não devem ser vítimas da tecnologia, mas beneficiários dela. A sociedade espera que lhe sejam oferecidos medicamentos que correspondam às suas respectivas fórmulas, capazes de proporcionar a atividade terapêutica anunciada, ou seja, medicamentos que tenham boa qualidade e apresentem segurança de uso.

Durante muito tempo o registro de medicamentos no Brasil foi motivo de questionamento. Em vários momentos, ao longo das décadas de 80 e 90, foram levantadas preocupações acerca desse tema. Podemos destacar o período de 1985 a 1987, em que a extinta Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), com a visão de que o mercado necessitava ser “saneado”, iniciou a revisão de registro de alguns medicamentos em comercialização. Ou seja, a própria Secretaria que concedia os registros reconhecia que existiam, no mercado nacional, produtos de qualidade duvidosa, e que uma medida corretiva deveria ser adotada. Definiu, diante

desse quadro, dois campos para sua atuação: a revisão dos registros e a inspeção sanitária.

O Ministro Alcení Guerra declarou, em entrevista à Folha de São Paulo, em 23 de março de 1990, sua preocupação com a baixa qualidade dos medicamentos no Brasil. Nesse mesmo ano, a SVS/MS lançou o Projeto Inovar<sup>4</sup>, que visava à instituição de novo modelo, ao redefinir e redirecionar a atividade de registro de produtos, entre eles o medicamento. O Projeto levantou polêmica, pois tinha o propósito maior de agilizar o processo de análise e concessão dos registros. Por não concordar com essa nova forma de trabalho da SVS/MS, o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF/SP) denunciou que o Projeto agilizaria a concessão de 23 mil registros de produtos cuja qualidade era duvidosa. A visão da qualidade dos medicamentos vinculada à questão da sua eficácia era observada em estreita relação com a qualidade do processo de registro. A Comissão Estadual de Defesa do Consumidor de São Paulo, a exemplo do CRF/SP, alertava para o risco do consumo de 5.418 produtos, entre eles 3.560 medicamentos, que receberiam autorização para o uso sem a observância dos critérios técnicos necessários, somente de critérios administrativos.

Ao assumir a SVS no ano de 1995, em entrevista a Folha de São Paulo, publicada em 12 de janeiro do mesmo ano, Elisaldo Carlini afirmava a necessidade do credenciamento dos laboratórios farmacêuticos, pois não se conhecia o número e a qualidade dos medicamentos comercializados, nem das indústrias farmacêuticas existentes. Conforme Carlini, chegava a 50% a proporção de medicamentos inócuos comercializados nas farmácias.

Nesse mesmo ano, voltou à tona toda a discussão sobre a “limpeza” do mercado. O saneamento sistemático da oferta existente de medicamentos deveria ser prioridade para a vigilância sanitária, em virtude dos graves riscos a que os consumidores estavam submetidos. Tal “saneamento” passava, necessariamente, pela revisão dos registros de medicamentos identificados como supostamente sem qualidade ou danosos à saúde, como os casos dos anti-diarréicos e das associações de antibióticos, muito discutidos e divulgados na época. Piovesam (2003), em seu trabalho, demonstra vários desses momentos de denúncias e descreve que, de 1990 a 1993, foram liberados registros de medicamentos sem a devida análise técnica. Descreve também que, em 1997, foram cancelados os registros de 136

---

<sup>4</sup> Ver mais sobre este assunto no trabalho de Souto (2004) e Portaria SVS nº 9, de 10/2/1993.

medicamentos por falta de comprovação de validade clínica por parte das indústrias, que afirmavam ser esta uma obrigação do Governo, e não dos produtores.

No ano de 2000, em meio à Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) dos medicamentos, o representante da Associação Brasileira de Indústrias Farmacêuticas (ABIFARMA) levantou a questão dos medicamentos definidos como B.O., (medicamentos bonificados) referindo-se a eles sempre com grande questionamento sobre sua qualidade.

A afirmação do Diretor-Presidente da Anvisa, em seu depoimento à referida CPI – de que todos os medicamentos registrados passam pela análise da vigilância sanitária e, portanto, são produtos que comprovaram sua segurança e eficácia e que tiveram sua qualidade aferida, estando, dessa forma, aptos para o consumo – não foi o suficiente para retirar a desconfiança existente sobre a qualidade dessa classe de produtos registrados e comercializados no País.

A preocupação com a qualidade do arsenal farmacêutico disponível no mercado brasileiro foi motivo de recomendação no relatório final da CPI dos medicamentos, realizada pela Câmara dos Deputados em 2000:

(...) que o Ministério da Saúde **determine à ANVS a revisão dos registros dos medicamentos que estão no mercado**, com rigor tecnológico aos produtores, de forma que, em médio prazo, possamos reverter a desconfiança generalizada existente e estabelecer uma maior competitividade entre os produtores; a recomendação inclui a adoção de critérios mais rigorosos para a cessão de registro, a realização de testes periódicos de controles fiscais laboratoriais dos produtos, por classe terapêutica, e a criação de canais de comunicação científica com os profissionais prescritores e outros, visando fomentar a confiança dos produtos existentes (Brasil, 2000). (N.n.)

Nesses cenários descritos e em diversos outros, os questionamentos sobre a qualidade dos medicamentos se relacionavam com possíveis falhas ou insuficiências nos processos de seu registro, uma vez que esses processos não asseguravam a credibilidade nas relações segurança/eficácia e risco/benefício dos medicamentos, itens que deveriam ser rigorosamente avaliados.

Deve-se destacar que o registro sanitário não adiciona qualidade ao medicamento. O registro representa o momento em que a autoridade sanitária avalia

a relevância terapêutica do produto, analisa sua segurança e verifica o cumprimento dos requisitos e exigências para a sua produção em escala industrial. Dessa forma, seleciona, para comercialização, apenas os medicamentos necessários, eficazes e seguros, produzidos sob condições que garantam sua qualidade.

No final do ano de 1999, a Anvisa iniciou a revisão de todos os processos dos medicamentos registrados no País. Para tal tarefa, instituiu o “Programa de Validação de Registro de Medicamentos”, mais conhecido como “Programa Z”.

Ante todo esse quadro apontado, não é difícil pressupor que o registro sanitário poderia não estar cumprindo adequadamente seu papel como instrumento de controle do mercado de medicamentos. Com o objetivo de entender um pouco mais desse tema, algumas perguntas balizaram a busca de dados e informações: quais são os pontos críticos no processo de concessão do registro sanitário de medicamentos? Qual o significado do registro de medicamentos para o sistema de vigilância sanitária? O registro sanitário tem cumprido o objetivo para o qual foi instituído?

Tais indagações conformam um quadro que demanda, para a vigilância sanitária de medicamentos, debate próprio, fundamentado em estudos que ajudem a identificar suas fragilidades e a clarear as causas de sua tímida eficácia e que apontem possibilidades futuras da melhoria desse instrumento de controle.

De acordo com Costa (1999b), a vigilância sanitária no Brasil apresentou grandes avanços no que se refere a ordenamento jurídico, porém, na prática, mantém uma atuação frágil e marcadamente cartorial, ou seja, com controles baseados puramente em papéis.

Segundo Souto (2004), apesar do objetivo da vigilância sanitária em contribuir na proteção à saúde da população, suas ações relativas ao controle de medicamentos sempre se caracterizaram por seu caráter burocrático, que responde mais aos interesses do setor produtivo do que à finalidade para o qual foi criado.

Este estudo buscou avançar no exame e questões referentes ao registro de medicamento como instrumento de controle sanitário, com o propósito de contribuir para a reflexão, o debate e a construção do conhecimento sobre este tema pouco explorado da vigilância sanitária.

## 1.2 Considerações metodológicas

Vários estudos desenvolvidos nas últimas décadas abordaram temas relacionados à vigilância sanitária e aos medicamentos, porém, até o momento, esses estudos não chegaram a derivar uma análise mais específica em áreas como a do registro sanitário de medicamentos.

A busca bibliográfica relativa ao tema revelou a escassez de abordagens sobre o assunto. São raríssimos os autores que tratam o processo decisório dos registros sanitários.

Os limites de tempo e de recursos para a realização deste trabalho, bem como a escassez de bibliografia específica sobre o registro de medicamentos emprestam ao texto um caráter exploratório, ou seja, uma construção apenas inicial sobre um conhecimento necessário acerca de um assunto de grande importância para a saúde pública brasileira.

Apesar de também se aproximar de uma descrição por apresentar características do objeto estudado, o esforço técnico empreendido – sobre a natureza do medicamento e do seu registro – não é, por certo, suficiente para classificar como descritiva esta dissertação. A intenção não era essa, mas, antes, preparar, ou dar mais fundamentos à análise do material coletado: a experiência vivida e observada no Programa Z. Também não houve objetivo de fazer estudo histórico sobre o tema do registro sanitário de medicamentos no Brasil.

Assim as características do estudo feito se aproximam mais de um estudo exploratório: uma visão dos processos de registro, a constatação da situação real encontrada e a identificação das conseqüências sobre a eficácia do registro na qualidade de instrumento da vigilância sanitária de medicamentos. Trata-se de uma primeira aproximação de um tema pouco explorado.

Alguns autores realizaram estudos sobre assuntos relacionados com o tema deste trabalho, porém sem explorá-lo diretamente.

Costa (1999b) realizou exaustiva revisão do desenvolvimento da saúde pública, com ênfase no campo da vigilância sanitária; Lucchese (2001), em sua tese de doutorado, pesquisou o modelo brasileiro de regulação do risco sanitário relativo ao campo de atuação do setor saúde e as dificuldades desse modelo para o gerenciamento do risco sanitário no País; Piovesan (2002) analisou a construção política da Anvisa, destacou os principais aspectos referentes à trajetória da

Secretaria de Vigilância Sanitária no período de 1990 a 1998; Souto (2004) analisou o desenvolvimento da vigilância sanitária no período de 1976-1994.

Outros autores (Bermudez, 1995, 1999, 2004; Bonfim & Mercucci, 1997) desenvolveram estudos relativos a temas próximos, como o acesso a medicamentos e política de medicamentos.

Este estudo está fundamentado nas análises dos resultados demonstrados pelo Programa de Validação de Registros de Medicamentos, desenvolvido pela Anvisa no período de janeiro de 2000 a julho de 2002. A partir de tais resultados, procedeu-se à análise crítica do processo de concessão de registro de medicamentos no Brasil. Buscou-se também identificar pressupostos que pudessem sugerir um diagnóstico da situação do registro de medicamentos no País e propor algumas linhas de intervenção, com a finalidade de contribuir para o aperfeiçoamento da ação da vigilância sanitária relacionada ao registro sanitário de medicamentos.

Tratando-se de um estudo do tipo exploratório, em que a busca de dados e informações fundamenta-se nas Ciências Sociais, adotei a perspectiva metodológica desenvolvida por Minayo (1996).

A autora (1996, p.23) descreve que a capacidade criadora e a experiência do pesquisador são tão importantes quanto às técnicas para uma investigação social. Dessa forma, incentiva o uso da habilidade do pesquisador e sua experiência, porém com o devido cuidado metodológico.

Dentro do quadro das abordagens deste estudo, prestigiou-se a pesquisa qualitativa. De acordo com Minayo (1996, p.35) dada à especificidade das Ciências Sociais, a objetividade não é realizável, porém cita que é possível a objetivação que inclui o rigor do uso de instrumental teórico e técnico adequado. Enfatiza que toda a produção científica nessa área é uma criação e carrega “a marca de seu autor”. Esclarece que é necessária a aceitação de que o autor não é neutro, sob risco de se eliminar o sujeito no processo de conhecimento. “Da mesma forma, o ‘objeto’ dentro das ciências é também sujeito e interage permanentemente com o investigador”.

Nesse mesmo sentido, Gonsalves (2003) contrapõe a idéia do distanciamento no trabalho de investigação científica e destaca três pontos que considera importantes nessa discussão: o primeiro relacionado à possibilidade de compreender a partir do envolvimento; o segundo se refere à relação do sujeito com o objeto do conhecimento; e o terceiro, à efetividade do conhecimento. Conclui afirmando que

nem o distanciamento, nem separação, nem controle do afeto. O percurso teórico-metodológico da investigação científica não se dá em contraposição dos elementos subjetivos. A subjetividade é, ela mesma, condição para o exercício da investigação científica (2003, p.19).

Considerando essa preocupação, deve ser ressaltada minha condição de servidora da Anvisa e minha participação nos trabalhos desenvolvidos no Programa Z. Busquei compensar o inevitável viés provocado por minha posição profissional, adotando cuidados e premissas da pesquisa participante, abordando de modo reflexivo o trabalho realizado por aquele Programa.

O cruzamento das percepções derivadas da participação, como sujeito, no trabalho de revisão dos registros de medicamentos com informações coletadas nas entrevistas realizadas ou na literatura estudada também ajudou a diminuir esse viés.

Cicourel, citado por Minayo, descreve que

quanto maior é a participação do observador, maior o risco de seu envolvimento, mas também maior a possibilidade de penetrar na chamada “região interior” do grupo. Se a participação mais profunda dificulta o teste de hipótese, em contraposição ela pode desvendar os códigos do grupo e seus significados mais íntimos (1996, p.145).

Consciente desse risco, procurei manter, em todo o meu trabalho, o controle da objetividade dos dados obtidos mediante revisões críticas de trabalho de campo, tornar explícitas as fontes de informações sobre o tema, o local e as condições na qual o trabalho de campo foi desenvolvido, tudo isso considerado como dados da própria pesquisa.

### **1.2.1 Fontes de dados e técnicas**

Como fonte de informação, no plano empírico, trabalhou-se, essencialmente, com informações de natureza primária e secundária, buscando acumular o conhecimento necessário ao embasamento teórico deste trabalho, utilizando para tal:

- i. documentos oficiais, como programas, relatórios, atas, processos arquivados, manuais e outras publicações oficiais, técnicas ou administrativas;
- ii. documentos de natureza jurídica como leis, decretos, portarias, resoluções e outros acerca do objeto estudado;
- iii. jornais, revistas, publicações de associações de representação de interesses, boletins e revistas especializadas;
- iv. entrevistas semi-estruturadas.

### **Notícias de jornais**

Uma das formas de compreender as insatisfações e inquietações sociais com o tema medicamentos foi a busca de informações em notícias de jornais de grande circulação. Foram feitos contatos diretos com as sedes dos jornais O Globo e Folha de São Paulo, na tentativa de recuperar informações sobre o tema medicamento. Para isso foi definido um espaço de tempo (1990-2000), por serem períodos de grandes inquietudes e denúncias sobre irregularidades que envolveram medicamentos. Das notícias identificadas, selecionei algumas que mais tinham relação com o objeto estudado e agreguei suas informações ao estudo, formando a base crítica de seu arcabouço.

### **Documentos oficiais**

No processo de levantamento de dados, foram analisados vários documentos correspondentes ao processo de registro de medicamentos, com a finalidade de agregar dados ao tema estudado. Documentos como informes administrativos da SNVS, relatórios emitidos pelo Programa Z e outras áreas técnicas da Anvisa e legislação sobre o tema abordado foram também analisados e incorporados ao estudo.

A pesquisa utilizou principalmente as técnicas de entrevistas semi-estruturadas e observação participante.

### **1.2.1.1 Entrevistas semi-estruturadas**

Na busca de informações que permitissem melhor entendimento sobre o processo de concessão de registros efetuados pelo Ministério da Saúde e obtenção de dados e informações qualitativos a respeito do assunto, foram realizadas entrevistas com técnicos e dirigentes da extinta SVS/MS para obtenção de dados primários, principalmente sobre a estruturação e mecanismos de concessão de registro de medicamentos durante o período anterior à instituição da Anvisa.

Essas entrevistas foram realizadas conforme um roteiro de perguntas semi-abertas. Das suas respostas, foram destacados os trechos que sintetizavam aspectos importantes das questões abordadas na pesquisa. Esses depoimentos foram de grande importância para a reconstrução dos processos de análise de registros, realizados durante o período de 1992 a 1998, além de auxiliar no entendimento de várias questões surgidas durante a análise dos fatos e informações sobre o tema abordado.

Quanto às entrevistas, sabe-se que não é possível mostrar, no trabalho, somente a descrição do informante, o qual sempre apresenta um ponto de vista. É preciso ter consciência de que a entrevista nem sempre demonstra como as pessoas agem ou pensam, mas sim o que as pessoas dizem como agem ou pensam. Com o cuidado necessário, algumas vezes fui além das falas dos entrevistados, buscando elucidar questões que eram explicitadas.

### **1.2.1.2 Observação participante**

A técnica foi utilizada, principalmente, para o estudo do processo da atuação do Programa Z na revisão dos registros de medicamentos. Como participante, a observação ocorreu no setor da Gerência de Validação de Registros de Medicamentos – Anvisa –, em que desempenhava a função de Gerente de Projetos, com atribuição de interlocução com os profissionais da área nas análises de revisão dos registros de medicamentos, além de outras atribuições inerentes ao cargo. As observações também ocorreram em participações de reuniões da Anvisa para discussão sobre o tema estudado. Todas as anotações relevantes ao estudo foram registradas em relatórios e em caderno próprio.

### **1.2.2 Consolidação das informações**

Na busca de analisar os resultados divulgados pelo Programa Z e identificar os pontos críticos no processo de registro de medicamentos, foi realizado um levantamento documental, a partir de relatórios do referido Programa. Para esse procedimento, foi utilizado o sistema computacional desenvolvido para o Programa Z, denominado VALIDOC. Desse sistema, foram emitidos os relatórios de discrepâncias, com os respectivos temas que geraram as discrepâncias.

Para a organização da análise das variáveis relativas ao processo de registro de medicamentos, procedeu-se à sua organização e consolidação, sendo elaboradas tabelas com o auxílio dos programas computacionais EXCEL e WORD. Dessa forma foram obtidas as discrepâncias mais frequentes do conjunto de variáveis analisadas.

### **1.2.3 Plano de análise e interpretação dos dados**

Em um primeiro momento do estudo, tratou-se de uma elaboração preliminar sobre o objeto estudado. Buscou-se estruturar o estudo com base nas informações coletadas, ou seja, entrevistas, notícias de jornais, observações realizadas, documentos oficiais e legislações existentes sobre o tema, constituindo um arcabouço do estudo.

Nesse arcabouço, foram incorporadas citações das entrevistas, referências bibliográficas e outras informações necessárias à análise do tema. Finalizada essa etapa, foram efetuadas as análises propriamente ditas. Para essas análises, deu-se prioridade às entrevistas e aos resultados obtidos pelo Programa Z.

A etapa final do estudo envolveu reflexão descritiva, como base nos dados e informações levantadas, e um diagnóstico da situação do registro de medicamentos revisados pelo Programa Z.

## CAPITULO II. A natureza peculiar do medicamento

---

“Creio nos milagres da ciência e na descoberta de  
uma profilaxia futura dos erros e violências do  
presente.”

(Cora Coralina)

### 2.1 Classificações, conceitos e valores

Derivado do latim *medicamentum*, o termo medicamento passou por variações de sentido em vários momentos da história, até admitir uma definição na legislação sanitária. A lei brasileira define medicamento como “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (LIMA et al, 1993).

Alguns autores, como Renoux (1998, p. 37), dividem os medicamentos em três grandes categorias:

- a) oficial: medicamento cuja formulação está inscrita nos compêndios oficiais, farmacopéias ou formulários reconhecidos pelo órgão regulador, preparado nas farmácias com manipulação;
- b) magistral: medicamento preparado nas farmácias com manipulação, cuja formulação é prescrita por um médico para um determinado paciente;
- c) especialidade: medicamento previamente preparado, apresentado sob condicionamento próprio e caracterizado por denominação comercial relativa ao laboratório produtor.

Na legislação sanitária brasileira, a especialidade farmacêutica é definida como “produto oriundo da indústria farmacêutica com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária e disponível no mercado” (BRASIL, 2000). Diferentemente dos outros tipos, a especialidade farmacêutica somente pode ser produzida e comercializada após decisão da Anvisa – pautada em critérios técnicos, jurídicos e administrativos, apoiada em informações reunidas em dossiê, que contemplam dados dos estudos relativos ao produto – e concretizada pela emissão de

autorização de comercialização, ou seja, o registro, que, a qualquer momento, pode ser suspenso ou retirado pelo órgão que o concedeu.

Se utilizarmos o método terapêutico como critério, os medicamentos distinguem-se em dois tipos radicalmente opostos. O medicamento alopático, que se baseia na idéia de que uma doença pode ser combatida por efeitos contrários aos da própria doença; e os medicamentos homeopáticos, fundados nos princípios da semelhança, cuja atividade reproduz a da doença a combater (RENOUX, 1998, p.71).

O medicamento é um produto que possui finalidade terapêutica, destinado a atuar em um organismo doente para curar ou atenuar dano ou doença. O agrupamento de substâncias que possuem o mesmo tipo de indicação terapêutica define o que são denominadas classes terapêuticas. No Brasil, atualmente, os medicamentos registrados na Anvisa estão distribuídos em 397 classes terapêuticas diferentes, conforme relatórios do Programa Z .

Schenkel (1991, p.11) distingue os conceitos de remédio e de medicamento, atribuindo sentido mais amplo aos remédios. Segundo esse autor, remédio pode ser qualquer recurso terapêutico para se combater uma doença ou para aliviar uma dor, como o chá de determinada planta, o qual produz efeito analgésico, porém sem comprovação científica de tal indicação. Os medicamentos, por sua vez, são substâncias ou preparações previamente elaboradas em farmácias ou indústrias, com as devidas comprovações técnicas de segurança, eficácia e qualidade, legalmente habilitadas para o comércio e o consumo. Entendemos que tal distinção é útil, pois traz a clareza conceitual necessária à abordagem desse tema, uma vez que, em geral, os termos são freqüentemente utilizados de forma indiscriminada, às vezes até como sinônimos.

Por motivos metodológicos, este trabalho abordará apenas os medicamentos alopáticos produzidos industrialmente, antes referidos como especialidades, não obstante a importância dos medicamentos homeopáticos, o uso cada vez maior dos magistrais e a volta do uso dos officinais, inserida em um movimento maior de busca de alternativas terapêuticas menos onerosas, menos invasivas ou menos iatrogênicas.

Também por conveniência metodológica, devido ao desuso do termo “especialidade farmacêutica”, utilizamos o termo medicamento para nos referirmos ao produto alopático, elaborado industrialmente e autorizado a ser produzido e

comercializado após suficiente pesquisa científica a respeito da sua eficácia e segurança.

O medicamento também pode ser analisado conforme suas diferentes propriedades. Em geral, os autores apontam seu valor simbólico, social, técnico-científico e comercial.

De acordo com Dupuy e Karsenty (1980, p.185), os medicamentos possuem diversos papéis na sociedade moderna: a) a capacidade de intervenção médica; b) a constituição de uma atenção na relação médico e paciente, sendo para o médico, mais diretamente, um instrumento de gestão de seu tempo e de sua clientela e, por conseguinte, de seu rendimento; e c) seu papel como representante da ciência e de técnica farmacêutica. Os dois primeiros estão no âmbito da dimensão que os autores descrevem como “não-técnica” do medicamento, e o terceiro se enquadra na que foi chamada “dimensão técnica” do medicamento. Esses papéis exercidos pelo medicamento estão intimamente ligados aos valores a ele atribuídos.

O valor simbólico atribuído ao medicamento relaciona-se ao fato de que esse produto deve estar sempre presente quando se trata de cuidar de enfermidades. As pessoas atribuiriam ao medicamento uma magia, que consiste em atuar sobre algo (doença), sinais de sua fragilidade, com a qual relacionam o sentimento de segurança de cura. “A crença postula que, frente à doença, a saúde só pode vir de um objeto (como o medicamento), que passa assim a incorporá-la, a representá-la, a simbolizá-la” (LEFÈVRE, 1991, p.79).

Na mesma linha de análise, Schenkel (1991, p.13) afirma que não importa o medicamento a ser utilizado. O indivíduo necessita de um objeto simbólico, o medicamento, que lhe permite a certeza de estar cuidando e combatendo algo que o deixa frágil. E acrescenta: “Eventualmente, alguns distúrbios desaparecem, pelo uso de um medicamento, qualquer que seja esse medicamento. Pode-se dizer que o valor simbólico agrega certa “força terapêutica ao produto”.

O mesmo autor percebe que não é incomum as pessoas relatarem que estão-se sentindo mal e que precisam “tomar algo” para melhorar. Normalmente, esse “algo” é um medicamento, que, muitas vezes, poderia ser totalmente desnecessário, mas que lhes permite o bem-estar que desejam. Ou seja, a par da definição objetiva do medicamento, existe uma idéia adquirida, que remete a parâmetros psicológicos: o simples fato de tomar um medicamento constitui um sinal de que a doença já está resolvida ou está sendo combatida.

Schenkel afirma ainda que o efeito simbólico do medicamento é constantemente incentivado pelos médicos. Tal afirmação se baseia na constatação de que, em toda consulta médica, a prescrição de medicamentos está presente, independentemente da sua real necessidade.

De acordo com Richard (1996, p.99), o efeito placebo elucida claramente a função simbólica do medicamento. Embora muitas vezes o uso do placebo tenha função terapêutica, o simples fato de usá-lo estabelece uma relação de comportamento, criando a credibilidade de cura. Esse autor reporta-se a uma constatação de Avicena, prestigiado médico da antiga civilização oriental, para auxiliá-lo na busca de alguma explicação para a dimensão simbólica do medicamento:

O médico apalpa, ausculta (toque), antes de pronunciar um diagnóstico em termos muitas vezes cabalísticos (encantamento), e depois inscreve num suporte, associando a identidade do doente (receita), uma combinação mágica de medicamentos simbólicos pela sua apresentação ou pela sua carga emocional (denominação) (RICHARD, 1996, p.99).

Alguns autores apontam que as formas de apresentação de um determinado medicamento, as suas cores, as peças publicitárias divulgadas nas mídias e mesmo os seus nomes comerciais seriam itens que iriam além de auxiliar e intensificar a visão simbólica do medicamento: elas retratariam a concepção da “eficácia simbólica” do medicamento (LEFÈVRE 1991; RICHARD, 1996).

Seguindo essa linha de análise, Schenkel (1991, p.21) toma o exemplo do anúncio do medicamento Doril®, “tomou doril, a dor sumiu”, como demonstração da eficácia simbólica do medicamento, acentuando a expectativa do alívio imediato que a peça publicitária transmite.

Lefèvre (1991, p.70), com base em suas observações empíricas, descreve, ainda dentro do conceito de medicamento como símbolo, a função que ele possui de “economia simbólica”, relacionada ao grande tempo de espera das consultas nos serviços públicos e do tempo necessário às alterações de comportamentos relacionados à saúde, entre outras determinantes.

A utilização de medicamentos com a finalidade de substituir ou prolongar o tempo para uma operação cirúrgica ou mesmo diminuir o tempo de hospitalização de um paciente mostra situações que corroboram a observação do autor, uma vez que

conferem a aparência de uma possível economia, mesmo que momentânea, para o paciente ou para o sistema de saúde.

Na análise do medicamento baseada nessa dimensão não-técnica, Dupuy e Karsenty (1980) realçam a idéia da independência da atividade terapêutica dos medicamentos dos seus efeitos benéficos, uma vez que, em determinadas situações, não necessitam dessas propriedades, ou seja, em várias situações as curas não passam por suas atividades farmacodinâmicas, e sim por seu simbolismo. Para esses autores, o uso do medicamento como símbolo é tão eficaz quanto seu uso técnico.

Os medicamentos, devido às diversas funções que descrevemos, asseguram certo conforto moral, diminuem o sentimento de insegurança, acalmam a angústia, preenchem os vazios [...] em resumo, ajudam a viver. (DUPUY e KARSENTY, 1980, p.192).

Em termos técnico-científicos, pode-se afirmar que um medicamento é sempre composto por um ou mais princípios ativos – substâncias químicas ou biológicas, que possuem propriedades farmacológicas –, que determinam uma atividade cientificamente estabelecida para suas indicações terapêuticas, em união com adjuvantes ou excipientes.

Os medicamentos possuem dosagens próprias e diferenciadas, que são estabelecidas conforme a potência de sua ação e de sua evolução no organismo. As suas principais vias de administração são: oral, parenteral, cutânea e transmucosas. Suas formas podem variar em sólidos, semi-sólidos e líquidos.

De acordo com sua restrição de uso, são classificados como sendo de venda livre, venda sob prescrição médica ou venda com retenção de receita (controle especial). Podem, ainda, ter sua destinação restrita a uso hospitalar ou liberada para comercialização em farmácias e drogarias. Essas classificações baseiam-se na margem de segurança que esses produtos apresentam, porém não significam que eles estejam isentos de riscos.

Todo medicamento tem potencial de risco que se multiplica com o crescimento do consumo, e várias são as reações que podem aparecer com seu uso. De maneira geral, entre os principais riscos, temos: i) o efeito colateral, que é uma reação adversa que não se relaciona ao objetivo do tratamento, mas é previsível, por ser inerente à ação farmacológica; ii) o efeito secundário, que não está ligado à ação farmacológica principal, embora seja conseqüência do efeito

esperado; iii) as alergias ou hipersensibilidades, que não são explicadas pelas propriedades farmacológicas, mas pelas defesas imunológicas dos indivíduos; e iv) as intoxicações, que ocorrem como resultado da ingestão de doses elevadas do medicamento. Podemos relacionar também a possibilidade do desenvolvimento de tolerância ao medicamento e dependência física ou psicológica com o uso prolongado de determinados fármacos, e, por fim, as idiosincrasias, de ocorrência mais rara, porém não menos importantes, que estão relacionadas com a sensibilidade específica de alguns indivíduos a certos medicamentos (SCHENKEL, 1991, p.26).

Nascimento (2003, p. 43) afirma que a multiplicação de reações adversas, ou seja, reações que podem aparecer com o uso do medicamento, está relacionada com fatores como propaganda intensiva e enganosa, venda de medicamento sem o devido controle, má qualidade de informação ao consumidor, apresentação científica inadequada dos efeitos indesejados e contra-indicações, legislação e fiscalização ineficazes e falhas de qualidade na produção, entre outros.

Diversos estudos científicos precedem o lançamento de um novo medicamento, buscando propiciar eficácia e margem de segurança em sua utilização<sup>5</sup>. Por intermédio desses estudos, estabelece-se a composição, a indicação, a dosagem e as contra-indicações para seu consumo, tendo como base as observações registradas nos experimentos da pesquisa clínica.

Todavia as pesquisas clínicas são realizadas em um número reduzido de pessoas. Alguns efeitos da substância em estudo no organismo humano não são detectados nos ensaios clínicos, pois se manifestam com frequência menor ou com o uso do medicamento por um tempo maior. Dessa forma, depois de obter o registro e ser utilizado por milhões de pessoas, o medicamento pode vir a apresentar novos efeitos colaterais, os quais, muitas vezes, determinam sua retirada do mercado. O medicamento Posicor®, da empresa Roche, utilizado para tratamento de hipertensão arterial e na profilaxia da *angina pectoris*, foi lançado no mercado em junho de 1997 e retirado em meados de 1998, após relatos de interação com diversos outros fármacos. Outro exemplo de acontecimento como esse foi a retirada de mercado do produto Lotronex®, da empresa Glaxo Wellcome, no final do ano de 2000, por apresentar inúmeros casos de efeitos indesejáveis considerados graves, o que resultou na morte de cinco pacientes. Esse medicamento era indicado para o tratamento de colite isquêmica, sendo comercializado desde o início de fevereiro de

2000, nos Estados Unidos (DOMINGUES, 2001, p. 48). Casos mais recentes são os do medicamento Lipobay®, cujo princípio ativo era a cerivastatina, do Laboratório Bayer, que foi retirado do mercado em agosto de 2001, depois de mais de cem óbitos entre pacientes que seguiram o tratamento com esse produto e outros casos em que apareceram sintomas de debilidade muscular e de insuficiência renal. Outro exemplo recente é do medicamento Vioxx®, antiinflamatório não-esteroidal do laboratório Merck Sharp & Dohme, cujo princípio ativo era o rofecoxib, indicado para o tratamento de artrite e dores agudas. Esse produto foi lançado nos Estados Unidos no ano de 1999 e no Brasil no ano de 2000, sendo retirado do mercado mundial no ano de 2004. A decisão da retirada do medicamento foi voluntária, ou seja, da própria empresa, motivada por novos dados obtidos de um estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado com placebo – teste APPROVe (Prevenção de Pólipo Adenomatoso com Vioxx®). O estudo demonstrou risco relativo aumentado de eventos cardiovasculares, como ataques cardíacos e derrames, a partir de dezoito meses de tratamento, em pacientes que recebiam Vioxx®, quando comparados com os que recebiam placebo.

No que se refere a seu valor social, constata-se a importância do medicamento, que passou a fazer parte de inúmeros programas de assistência farmacêutica, sendo distribuído pelo Governo como um insumo fundamental da assistência médica. Hoje a prescrição de medicamentos constitui a intervenção terapêutica empregada com mais frequência.

O aumento da oferta de medicamentos da indústria farmacêutica nos últimos anos não representou, necessariamente, maior acesso a esses produtos. A OMS estima que significativa fatia da população mundial, principalmente nos países menos desenvolvidos, não tem acesso aos medicamentos.

As características do modelo de desenvolvimento brasileiro são responsáveis por existirem hoje, no País, camadas da população que vivem em estado de penúria ou extrema pobreza, sendo esta dimensionada também pelo menor acesso aos serviços públicos essenciais. Apesar de as pesquisas indicarem redução da pobreza nos últimos anos, estima-se que milhões de pessoas encontram-se ainda nessa situação no Brasil, e que o Sistema Único de Saúde (SUS) constitui-se a única opção de atenção à saúde para essa faixa da população (VIANNA, apud BUSS, 1996, p.175).

---

<sup>5</sup> Os estudos exigidos estão divididos em estudos pré-clínicos e estudos clínicos.

Se condições de vida de grande parte da população brasileira sinalizam uma realidade perversa, que ameaça a própria sobrevivência em suas questões mais básicas, como, por exemplo, o acesso à alimentação, não é de se admirar que outros bens estejam completamente fora do alcance e do contexto de vida dessa parcela da população. Assim, sem dúvidas, podemos deduzir que um contingente bem maior de pessoas não tem acesso ao medicamento.

A saúde da população, por certo, não depende apenas dos serviços de saúde e, muito menos, do uso de medicamentos. São muitos os fatores que incidem sobre tal situação, como por exemplo, boas condições de vida, água potável, nutrição, educação. No entanto, como afirma Joncheere (1997, p 49), o sistema de serviços de saúde acaba absorvendo grande parte dos problemas da sociedade, causados pela ausência desses fatores, e os medicamentos são, atualmente, uma das opções mais efetivas para prevenir a enfermidade ou recuperar a saúde, pelo que desempenha importante valor social, um valor especial como objeto de utilidade pública.

O direito à saúde, reconhecido como um dos direitos humanos fundamentais em nossa Constituição Federal, envolve o acesso aos medicamentos. Alguns autores descrevem que a ausência de acesso aos medicamentos poderia ser vista como uma “agressão aos direitos humanos” nos países em desenvolvimento como o Brasil (LUIZA, 2004, p. 49).

Criado e desenvolvido dentro de critérios metodológicos e legais rígidos, um investimento considerável em pesquisa e promoção em um setor de grande concorrência, o medicamento exhibe também o seu valor comercial.

No período de 1992 a 1996, o setor farmacêutico brasileiro foi o que mais cresceu na América Latina, sendo a sua rentabilidade uma das mais altas da indústria nacional. Em 1999, o Brasil era o quinto maior produtor mundial de medicamentos, ultrapassado somente por Estados Unidos, Japão, Alemanha e França (Brasil, 2000; ROMANO & BERNARDO, 2001, p. 446).

A tabela 1 apresenta a evolução do mercado farmacêutico no Brasil, no período de janeiro de 1998 a agosto de 2004.

**Tabela 1:** Índice da evolução das vendas nominais em reais e dólares (sem impostos) e em unidades de venda. Índice base: 1997=100

<b>Vendas/ Período</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004*</b>
<b>Em unidades (1000)</b>	1.814.337	1.778.800	1.697.822	1.640.251	1.614.825	1.497.883	1.095.455
<b>Em dólar (US\$ 1000)</b>	8.537.436	8.660.434	6.537.763	6.705.678	5.685.430	5.200.494	5.565.566
<b>Em reais (R\$ 1000)</b>	10.064.780	11.847.533	12.281.749	13.427.727	14.944.280	16.906.014	12.871.613

(\*) Últimos meses até agosto de 2004.

Obs. Dados sujeitos a retificação.

Os dados de 2001 e 2002 foram retificados.

Fonte: GRUPEMEF

A proliferação dos medicamentos após a década de 50 reflete também uma ação crescente dos laboratórios na conquista de mercados. Cada indústria forma sua linha de produção na disputa pelos clientes. Variam a marca, a apresentação, a concentração, as embalagens e os preços. Porém, entre os diversos medicamentos lançados anualmente no mercado, poucos são os que trazem real avanço tecnológico. Grande número não passa de 'maquiagens' novas para velhos produtos, com a intenção de agregar-lhes valor.

Um mesmo princípio ativo pode ser proposto sob várias denominações comerciais, podendo, cada uma, declinar sob diversas apresentações, o que duplica o número de produtos expostos à comercialização.

De acordo com o Cadastro de Empresas e Medicamentos do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CEM/CVS/SP), no Brasil, no ano de 1999, aproximadamente 9.029 produtos compunham o conjunto dos medicamentos à disposição do mercado. Cada um deles correspondia a um produto dotado de denominação comercial própria. Estima-se que, aproximadamente, 5.237 estivessem em comercialização e 3.792 não. Esses 9.029 medicamentos se desdobram em

23.558 apresentações diferentes quanto à forma e dosagem, das quais 9.941 encontram-se em comercialização, e 13.617 não são comercializadas.

Conforme o bando de dados da Anvisa, Datavisa, compõe ainda o quadro comercial do setor farmacêutico cerca de 55.000 farmácias e drogarias, 1.418 distribuidoras e 539 importadoras de medicamentos.

Se, por um lado, não podemos esquecer do benefício do desenvolvimento da indústria farmacêutica e de seus produtos no lançamento de medicamentos para diversas patologias, por outro não podemos deixar de visualizar sua organização para o exercício da prática comercial desses produtos.

Giovanni (1980, p. 95) estabelece três principais determinações do valor de comércio do medicamento: o comércio especializado, ou seja, as farmácias e drogarias, a intermediação da prática médica e as instituições de saúde. Tal valor – o valor de comércio do medicamento – é determinado pelos vínculos que a indústria mantém com o que o autor descreve como “aparelho comercial”, dadas as estratégias das empresas para controlar tais mercados.

Essas afirmativas relativamente grandes estão em condições de exercer poderosa influência sobre o mercado existente para a sua produção, estabelecendo e mantendo uma acentuada diferença entre seus produtos e os de seus concorrentes. Tal diferenciação é buscada principalmente pela publicidade, marcas registradas, nomes de produtos, embalagem característica e variação do produto. Se bem sucedida, leva a uma situação na qual os produtos diferenciados deixam de servir, na opinião dos consumidores, como sucedâneos uns dos outros. Quanto mais expressivo for o esforço da diferenciação, tanto mais estará o vendedor do produto diferenciado na posição de monopolista. E quanto mais forte a atração do público à sua marca específica, tanto menos elástica se torna a procura com que pode contar e tanto mais capacitado estará ele para elevar seu preço sem sofrer uma considerável perda de receita (BARAN, apud GIOVANNI, 1980).

Em relação às práticas comerciais, as indústrias farmacêuticas se especializam cada vez mais na busca de dados precisos sobre as prescrições realizadas em todo o País e sobre as movimentações de vendas de seus produtos, realizando acompanhamentos sistemáticos, o que lhes permite obter informações

necessárias a decisões sobre a manutenção de determinado produto no mercado e necessidade de novos lançamentos.

Essas indústrias desenvolvem fortes campanhas publicitárias para a divulgação de seus produtos, seja por meio de publicações especializadas dirigidas aos profissionais de saúde, seja por propagandas de televisão, rádio ou outro meio. Se, por um lado, prestam serviço, proporcionando informações científicas importantes, por outro não são poucos os que se utilizam de inaceitáveis promoções na busca de maior comercialização de seus produtos.

Outra questão relevante para que se possa entender o valor de comércio conferido ao medicamento é o processo de inovação na indústria farmacêutica, fato que estabelece o poder de mercado desse segmento industrial.

A cada anúncio do surgimento de novo produto e seu lançamento no mercado, os valores comerciais das ações das empresas anunciantes dão um salto de valorização, ocasionando lucros fantásticos para umas e perdas significativas para outras.

O investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para o lançamento de um medicamento é estimado em milhões de dólares, e o retorno desse investimento depende do sucesso do medicamento ao ingressar na esfera de circulação comercial.

Todo um conjunto de comportamentos e de maneiras de pensar afiguram-se normais nessa esfera específica da circulação, quando seriam intoleráveis fora dela, o que constitui evidentemente a imagem pública da indústria farmacêutica. Há, nessa dissociação e nessa relação forçada, a construção de um estatuto específico da indústria farmacêutica relativamente ao conjunto do mundo industrial. Ela faz ciência, mas só pode falar desta em termos comerciais; seu êxito é de fato comercial, mas ela o justifica em nome da ciência [... ] (PIGNARRE, 1999).

O mesmo autor afirma que o valor comercial de um medicamento está atribuído ao seu valor de uso, sendo o valor de uso de um medicamento determinado pela necessidade de quem irá consumi-lo (PIGNARRE, 1999, p.94). O valor comercial do medicamento existe, porém as indústrias buscam o reconhecimento desse valor não pela relação comercial utilizada para outros bens de consumo não-duráveis. Tais empresas buscam estabelecer esse valor como

portadoras do valor de uso e os seus divulgadores, os representantes dos laboratórios farmacêuticos como apresentadores científicos, e não como representantes de comércio. Se assim não fosse, o medicamento poderia ser reduzido a uma operação comercial, desenvolvida por um laboratório farmacêutico, com provas científicas, que, como produto final, apresenta uma mercadoria.

Porém, as singulares características do medicamento fazem com que ele não possa ser considerado uma mercadoria qualquer, que, após sua produção, está pronta para o consumo, tendo de se submeter apenas às leis e regulamentações gerais do comércio. Seu consumo também não é ditado pela lei da oferta e procura, típicas de mercado, ou pela vontade do indivíduo, e sim pela necessidade objetiva diante de um mal que acomete o indivíduo. É sim, um produto especial, que merece legislação específica e controles rígidos (LUCCHESI, 1996).

Diversos autores descrevem os vários atributos que caracterizam o medicamento como um produto especial: i) o medicamento só é autorizado a ser comercializado após passar por testes clínicos para determinar sua segurança, eficácia e qualidade; ii) sua dose terapêutica pode ser muito próxima da dose tóxica, o que requer correta orientação quanto ao seu uso; iii) a relação de oferta e procura não se dá como no caso de outras mercadorias, seu uso surge da necessidade de normalizar processos vitais alterados em momentos não previsíveis, sua necessidade é independente da vontade do paciente; iv) o consumo dos medicamentos deve ser racional, ou seja, deve ser usado somente quando necessário, na situação indicada e na quantidade correta; v) esses produtos possuem suas especificações de segurança, eficácia e qualidade monitoradas para evitar falha ou gradação em sua qualidade, ocorrência que poderia ser fatal; vi) os medicamentos são considerados insumos para os programas de saúde, sendo assim de grande importância para a segurança nacional; vii) o medicamento é um bem social, apresenta-se como instrumento imprescindível e de crescente relevância na atenção à saúde; viii) devido ao fato de o medicamento diferir de outras mercadorias, o mercado farmacêutico não se auto-regula e requer intervenção do Estado. Tanto nos países mais desenvolvidos, como nos países em desenvolvimento, os medicamentos estão sujeitos a uma série de leis e regulamentos para que possam ser produzidos, comercializados e utilizados (LUCCHESI, 1997; JONCHEERE, 1997; ZUBIOLI, 1997).

Por esses motivos, em razão da especificidade do assunto, pode-se reafirmar o que explicita Lucchesi (1997b) ao descrever o medicamento como um

produto muito especial na relação entre a pesquisa, a indústria e a sociedade, cuja liberação para consumo deve ser resultado de uma avaliação científica cada vez mais eficiente e de normas cada vez mais rigorosas, visando com isso um produto de qualidade à disposição da sociedade.

## **2.2. O desenvolvimento de um fármaco – da molécula ao medicamento**

A revolução industrial, a descoberta da penicilina e o desenvolvimento tecnológico pós-guerra foram acontecimentos que contribuíram, de forma determinante, para grandes transformações na área farmacêutica. Desde a década de 50, observou-se aumento imenso na variedade de medicamentos produzidos em um contexto de grande crescimento da indústria farmacêutica. A descoberta das sulfamidas, o isolamento da estreptomicina e a insulina extraída do fígado do porco fizeram parte de um progresso que foi acelerado, no pós-guerra, pelos corticóides, pelo desenvolvimento de antidiabéticos orais e pelas descobertas de vacinas, que vieram diversificar o catálogo de medicamentos das indústrias farmacêuticas. Uma trajetória que preservou milhares de vidas.

A experiência dramática da talidomida, que gerou significativas malformações fetais em diversos neonatos, na década de 50, fez história e mostrou a necessidade de maior controle, de vigilância cada vez mais rigorosa e critérios mais estreitos de segurança, dando início, no âmbito da vigilância sanitária de medicamentos, à exigência de estudos sistemáticos, que comprovassem não apenas a eficácia, mas também a segurança dos medicamentos (STORPIRTS, 1999).

O medicamento é citado por vários autores como responsável, em grande parte, pela medicina contemporânea (PIGNARRE, 1999, p.141; JONCHEERE, 1997, p.49). Porém a terapêutica farmacológica, de base científica, é relativamente recente. O olhar científico para esses produtos emerge recentemente em nossa história, após a década de 60. Nessa década, a química de síntese ocupa lugar de destaque, e os medicamentos são desenvolvidos em laboratórios. O conhecimento da causa da doença e a realização de estudos e experimentos da ação do medicamento sobre as doenças é o que confere o caráter científico aos medicamentos.

O desenvolvimento de um novo medicamento não é um processo simples, mas um processo complexo, que pode demorar até dez anos entre o registro da patente de uma molécula e sua colocação no mercado em forma de medicamento. Grandes quantidades de moléculas são, diariamente, analisadas em laboratórios, provenientes de síntese química ou extraídas de organismos vegetais ou animais. Porém só uma pequena parte delas mostra alguma possibilidade de atividade terapêutica que justifique continuar seu estudo de forma mais aprofundada.

A pesquisa e desenvolvimento no setor farmacêutico, conforme Queiroz (2001, p.123), pode ser dividida em quatro estágios principais:

- 1º estágio: é o relacionado à parte de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos; caracteriza-se como a fase mais complexa e cara do processo;
- 2º estágio: diz respeito à produção industrial de fármacos, em que as moléculas de valor terapêutico definido no estágio anterior começam a ser desenvolvidas e produzidas em escala;
- 3º estágio: diz respeito à produção em grande escala de medicamentos;
- 4º estágio: relaciona-se à tecnologia de *marketing* e comercialização dos medicamentos.

O custo envolvido no primeiro estágio de produção de medicamentos e a necessidade de quadro de pessoal especializado são citados entre os motivos que explicam por que a pesquisa e desenvolvimento (P&D) no Brasil é algo ainda incipiente (QUEIROZ, 2001, p.124). Outro fato que teria contribuído para o não desenvolvimento brasileiro nessa área é o favorecimento à produção de cópias por ausência de uma lei patentária mais restritiva. Porém a nova legislação de patentes, editada em 1996, teria obrigado as empresas a ter, quase por necessidade de sobrevivência, de investir em pesquisa e desenvolvimento. O fato de não se poder mais fazer cópias de produtos sob a proteção de patente teria causado aumento dos gastos com pesquisa e desenvolvimento no Brasil, que, no final da década de 90, apresentaram aumentos consecutivos, chegando ao montante de 112 milhões de reais no ano de 2001, contra 93 milhões no ano de 1999. A tabela 2 demonstra essa relação.

**Tabela 2:** Gastos com pesquisa e desenvolvimento no Brasil, de 1995 a 2001.

Ano	Valor em Reais (milhões)	Valor em Dólares (milhões)
1995	21.947	23.929
1996	30.278	30.129
1997	40.001	37.103
1998	52.410	45.179
1999	81.521	44.919
2000	93.099	50.901
2001	112.177	37.519

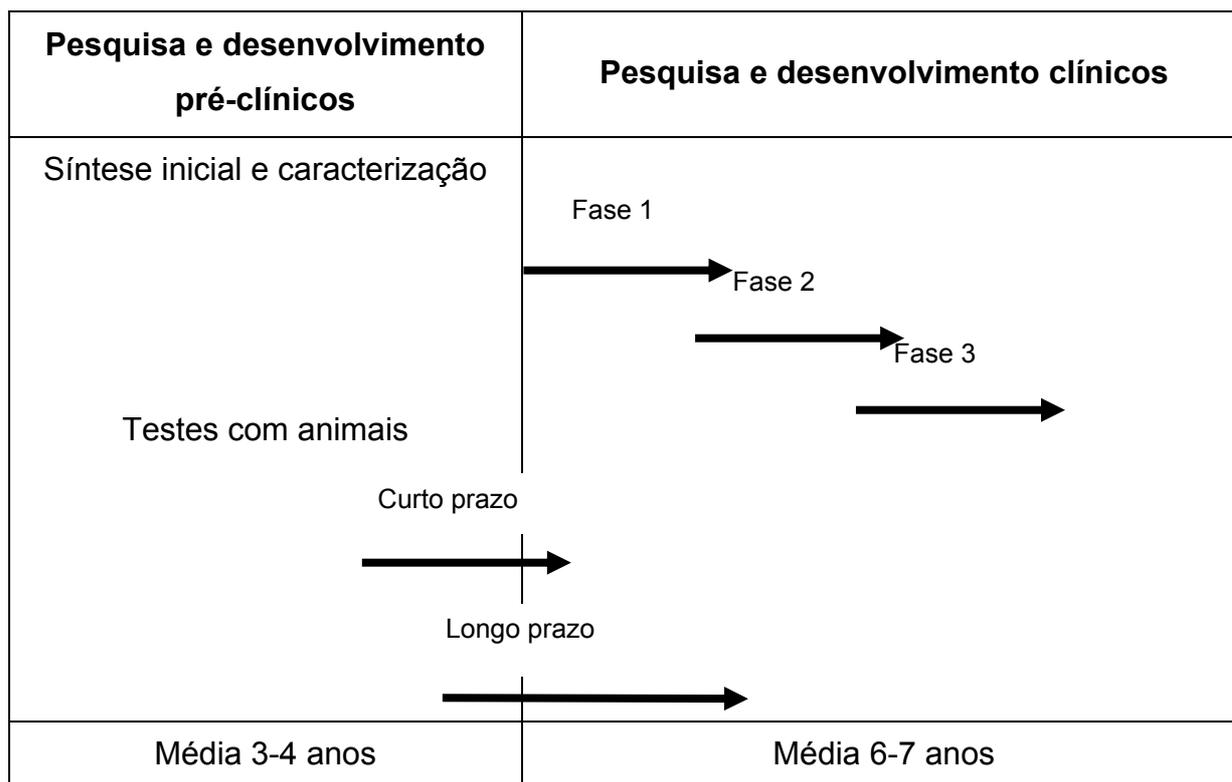
Fonte: INTERFARMA 2004.

Outro fato que chama a atenção é o crescimento em pesquisas clínicas aprovadas no Brasil nos últimos anos. Tal fato pode ser verificado pelo número de pedidos de autorização para pesquisa clínica aprovados pela Anvisa durante o período de 1995 a 1999. No ano de 1995, foram aprovadas 30 pesquisas clínicas, enquanto que, no ano de 1999, foram aprovadas 430 (BRASIL, 2004).

Queiroz (2001, p.126) cita ainda que o primeiro estágio de P&D de medicamento pode ser dividido em: i) fase química, que diz respeito ao isolamento de uma molécula; ii) fase biológica, relacionada à verificação do potencial terapêutico da substância em análise; iii) fase clínica, em que se dá o desenvolvimento dos estudos clínicos; e iv) fase galênica, em que são realizados estudos que ocorrem simultaneamente com a fase clínica, para determinar as especificações de produção em escala e de qualidade.

Para melhor compreensão desse assunto – que se faz importante para reconhecermos mais adiante a complexidade presente em uma análise técnica, no momento da concessão de registro de medicamentos – vamos mostrar, com um pouco mais de detalhes, as etapas envolvidas no desenvolvimento de um novo medicamento.

Nessas etapas, são realizados todos os estudos exigidos pelas principais agências reguladoras para a liberação de medicamentos para comercialização. O diagrama abaixo mostra, em síntese, essas etapas e o tempo estimado para sua realização.



Fonte : Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos. (Howard C. Ansel, Nicholas G. Popovich, Loyd V. Allen, jr.) 6° edição. 2000. Ed. Premier.

Tudo se inicia com a descoberta de um novo fármaco, que pode acontecer a partir de inúmeras fontes naturais ou por meios sintéticos, sendo estes os desenvolvidos em laboratórios. Embora alguns fármacos possam ser resultados de descobertas fortuitas, a maioria advém de programas de triagem de pesquisas elaboradas<sup>6</sup>, de modificação molecular<sup>7</sup> e de projeto de fármacos baseados nos mecanismos<sup>8</sup>. Tais pesquisas buscam identificar uma atividade biológica nos fármacos em estudo (ANSEL, 2000, p.31).

Ao se identificar um fármaco com determinada atividade biológica ou farmacológica, ele passa a ser denominado “composto líder”, ou “protótipo químico”. Tal composto pode não ter as características desejadas quanto, por exemplo, à potência e à solubilidade e, sendo assim, pode passar por modificações químicas para a obtenção de análogos. Tais modificações podem atribuir ao composto

<sup>6</sup> Programas realizados de forma aleatória ou não, com a finalidade de examinar uma série de novos compostos quanto à atividade.

<sup>7</sup> Alteração química de um composto orgânico conhecido e caracterizado, na busca de ampliar sua utilização como fármaco.

<sup>8</sup> Estudos que envolvem a modificação molecular para produzir um fármaco que interfira de forma específica com a via ou mecanismo conhecido de um processo patológico.

análogo ações e intensidades de ações farmacológicas diferentes do composto líder. Foi exatamente o que ocorreu nas diversas modificações da estrutura original da penicilina para gerar muitas penicilinas semi-sintéticas.

A etapa de descoberta de um novo fármaco inclui, principalmente, a identificação de princípio ativo, a criação de protótipos químicos e a extensão desses conhecimentos para desenvolvimento de compostos análogos.

Depois da etapa de descoberta, o novo fármaco passa para um processo de caracterização quanto aos seus efeitos farmacológicos e toxicológicos e quanto à sua aplicação terapêutica potencial. Nesse processo, são verificadas as características físicas e químicas, que precisam ser consideradas antes que seja proposta uma fórmula. Seu objetivo final é gerar informações úteis ao formulador do medicamento, de modo que se permita o desenvolvimento de formas farmacêuticas estáveis, biologicamente disponíveis, que possam ser produzidas em larga escala. Essa etapa do desenvolvimento de um novo medicamento é denominada etapa de pré-formulação.

O próximo passo que define o caminho da substância farmacêutica em prospecção é a realização de ensaios pré-clínicos para avaliar seu potencial como agente terapêutico benéfico. Tais estudos visam garantir a segurança do medicamento.

A fase pré-clínica se baseia na aplicação da nova substância em animais, depois de identificada em experimentações *in vitro*, como tendo potencial terapêutico, conforme citado anteriormente. Nessa fase, são verificadas as informações preliminares sobre a atividade farmacológica específica e o perfil de toxicidade aceitável. Caso os resultados sejam satisfatórios, o produto passa para a etapa seguinte. Porém grande parte das substâncias estudadas nessa fase é eliminada, ou seja, as substâncias não demonstram suficiente atividade farmacológica e terapêutica ou apresentam a perspectiva de serem demasiadamente tóxicas em humanos.

No modelo animal, são realizados estudos de farmacocinética, e esses estudos devem revelar informações sobre as relações entre a toxicidade e a porcentagem do medicamento no sangue.

Outra forma desenvolvida para a realização de estudos pré-clínicos são os estudos realizados com utilização de culturas de tecidos. Esses estudos estão sendo cada vez mais utilizados e se propõem a verificar a toxicidade das substâncias antes de serem iniciados os testes em animais. Programas computacionais que simulam

os sistemas fisiológicos do ser humano e dos animais ajudam a prever as propriedades das substâncias e suas ações sobre os sistemas vivos. Tal ferramenta tem auxiliado consideravelmente a tornar menor a dependência do uso de animais, porém não suprimiu sua necessidade como salvaguarda antes da administração da substância em humanos.

Um “medicamento inicial” é formulado com os conhecimentos adquiridos durante os estudos de pré-formulação e as especificações desejadas para os estudos clínicos e para sua comercialização. Nesse momento de formulação, são definidas características importantes de um medicamento, como, por exemplo, sua forma farmacêutica, a via de administração e as dosagens. Tais características podem ser definidas conforme a utilidade terapêutica do produto, a necessidade dos pacientes alvos de sua utilização ou por avaliação mercadológica.

Concluída a etapa do estudo pré-clínico e da formulação inicial, o produto ingressa nos denominados estudos clínicos. Tais estudos são definidos como

qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (BRASIL, 2004).

No Brasil, não temos a definição de pesquisa clínica. Entretanto, o termo pode ser entendido como sinônimo de pesquisa que envolve seres humanos: “Pesquisas que, individual ou coletivamente, envolvam o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais” (BRASIL, 2004).

Os estudos clínicos são divididos em três fases, denominadas fase I, fase II e fase III.

- Fase I: consiste na avaliação inicial da substância em seres humanos, em um número que varia de 20 a 100 voluntários saudáveis. Nessa fase, é determinada a maior dose tolerável, a menor dose efetiva, a relação dose/efeito, a duração do efeito e os efeitos colaterais. É a fase da farmacocinética no ser humano, em que são analisados o metabolismo e a biodisponibilidade. É o primeiro estudo em seres humanos, em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias. Essas pesquisas se propõem a estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e, quando possível, um perfil farmacodinâmico.

- Fase II (Estudo Terapêutico Piloto): constituída por ensaios, que visam demonstrar a atividade farmacológica e estabelecer a segurança em curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado e pequeno de pessoas. Deve ser possível, também, estabelecerem-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados. São os primeiros estudos controlados em pacientes, para demonstrar efetividade potencial da medicação. São utilizados cerca de 100 a 200 pacientes nessa fase do estudo, que tem por objetivo verificar a eficácia, confirmar a segurança e definir a biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações.
- Fase III (Estudo Terapêutico Ampliado): são estudos de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes, para demonstrar eficácia e segurança em uma população mínima de, aproximadamente, 800 pacientes. Busca definir o conhecimento do produto nas doenças, demonstração de vantagem terapêutica e estabelecimento do perfil terapêutico, quais sejam: indicações, dose e via de administração, contra-indicações, efeitos colaterais e medidas de precaução.

Nessa fase, são explorados o tipo e o perfil das reações adversas mais freqüentes, assim como características especiais do medicamento, como, por exemplo, interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito, tais como idade e sexo.

As atividades relacionadas com a etapa da pesquisa clínica possuem uma regulação específica, ditada pelo Conselho Nacional de Saúde e pela Anvisa. Essa normatização se baseia tanto em critérios técnicos, quanto em critérios éticos.

Diante das incertezas existentes sobre o novo produto e sobre o risco de sua utilização, algumas restrições para a realização dos estudos clínicos são impostas. O uso de crianças em tais estudos nunca deve ser permitido sem que exista benefício potencial para esse grupo, e, neste caso, os estudos devem iniciar sempre em pacientes com maior idade. Outra restrição para a realização dos estudos clínicos são os estudos em gestantes, que somente são justificáveis se tiverem a finalidade de melhorar a saúde da mãe sem prejudicar a do feto ou lactante ou se a droga for destinada a melhorar a vitalidade fetal.

A realização dos estudos pré-clínicos e clínicos implica, realmente, um processo longo, rigoroso e de alto investimento para a indústria farmacêutica. Caso uma pesquisa dessa seja bem sucedida, torna-se extremamente lucrativa, porém, se

fracassar, implica prejuízos significativos. Pignarre (1999, p.65) descreve bem essa situação ao dizer que

o anúncio da suspensão dos estudos sobre uma molécula num laboratório provocará, a milhares de quilômetros, a alta das ações de um laboratório concorrente ocupado em pesquisas que parecem mais proveitosas no mesmo domínio.

O autor descreve a significância dos laboratórios de estudos clínicos, relatando a importância da realização dos estudos contra placebo como o momento da “socialização” da molécula, ou seja, o momento da passagem da molécula ao medicamento. Tais estudos constituem um momento privilegiado, em que o medicamento alcança sua universalização. Seus resultados, ou a análise de seus resultados, é que irão definir as indicações e contra-indicações, ou seja, a população que irá consumi-lo. Tais estudos definem quem pode usar o medicamento e o modo como deverá ser consumido (PIGNARRE, 1999).

Se, nas três fases dos testes clínicos, o produto demonstrar segurança suficiente e efeito terapêutico significativo, estará apto a ser submetido ao processo de registro junto ao órgão sanitário.

Os resultados dos estudos clínicos e o seu desenvolvimento farmacotécnico fornecem o que podemos chamar de “identidade” ao medicamento. Isso significa que ele passa a ter sua segurança e eficácia comprovadas por estudos sistemáticos e a sua qualidade especificada. Tais definições serão apresentadas ao órgão sanitário competente para a solicitação da concessão de seu registro para a comercialização, que, se aceitá-las, emitirá a “certidão de nascimento” de tal produto.

Esse medicamento passa a ser, desse momento em diante, a referência para qualquer outra empresa que venha a solicitar o registro de outro medicamento por similaridade ao já registrado. Portanto suas especificações, fruto de seus estudos, servirão como padrão orientativo nas análises técnicas e legais de outros medicamentos.

Passado por esse “nascimento”, o medicamento inicia uma etapa de estudos de vigilância pós-comercialização, ou fase IV, o que, de certo modo, extrapola o estágio da P&D. Geralmente são estudos para reafirmar o valor terapêutico, nos quais são observados o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, além das estratégias de tratamento e a detecção de incidência de reações adversas pouco frequentes ou não esperadas.

Depois do início da comercialização de um medicamento, novas pesquisas clínicas podem ser desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações), estudos de suporte ao *marketing*, estudos adicionais comparativos com produtos competidores ou novas extensões de linha, entre outras.

Como pode ser verificado, o desenvolvimento de um medicamento não é algo simples, requer etapas e conhecimentos específicos, participação de profissionais de diversas áreas de formação, além de grande demanda de tempo.

De forma análoga, podemos afirmar que a avaliação técnica para a sua concessão constitui um procedimento complexo e particular, pois exige a capacitação técnico-científica dos profissionais que irão realizar as avaliações, requerendo-se conhecimento em diversas disciplinas (farmacologia, farmacocinética, farmacotécnica e outras) e informações atualizadas dos temas envolvidos.

A complexidade e a quantidade de informações, frutos dos estudos pré-clínicos e clínicos realizados com o medicamento, fazem do momento técnico analítico um procedimento crítico no processo de concessão de registro.

## CAPITULO III. O registro sanitário de medicamentos

---

“O desenvolvimento de uma droga é um processo contínuo, que não se interrompe com o registro e nunca se pode dizer que as informações se completaram”.

(Lasagna)

### 3.1 Conceitos e finalidades

Em seus relatos, Silverman (1983) afirma que, por ser um produto muito especial, o medicamento merece olhar cuidadoso, sendo assunto de legislação mais exigente na busca da minimização dos riscos envolvidos em sua utilização, uma vez que não se consegue eliminá-los completamente.

Lucchesi (1997b), ao discorrer sobre a qualidade em serviços e produtos para a saúde, define os medicamentos como produtos que compõem o universo de controle da vigilância sanitária.

Esta classe de produtos, devido ao seu risco intrínseco e também pelas situações em que são consumidos, tem sua autorização (registro), produção e comercialização sujeitas a uma extensa legislação de cunho técnico-sanitário.

O mesmo autor (LUCCHESI, 1997b) assinala que

a vigilância sanitária se constitui em um espaço de intervenção do Estado no campo da saúde. Suas funções e seus instrumentos lhe conferem a propriedade de atuar no sentido de adequar os serviços de interesse sanitário e seus produtos às demandas sociais de saúde. É um instrumento importantíssimo para dar credibilidade e qualidade em todas as áreas de sua abrangência seja, na regulamentação técnica, seja na concessão de registros, dando garantias à população de consumir produtos de qualidade.

A Anvisa, autarquia especial vinculada ao Ministério da Saúde, é o órgão do SNVS responsável pela aceitação do padrão de qualidade dos diversos produtos farmacêuticos que existem no mercado, pois todos devem passar pelo crivo da sua análise para a obtenção do registro.

Ao realizar essa mediação entre a liberdade de mercado e a proteção à saúde do consumidor, o órgão regulador deve-se preocupar não apenas com o cumprimento da legislação, mas também com a qualidade das informações sobre as empresas e seus produtos, pois essas informações geradas servirão de base para todas as ações implementadas posteriormente para a efetivação do controle sanitário.

O registro sanitário de medicamentos pode ser entendido como a atividade pela qual a autoridade sanitária avalia os resultados das investigações realizadas com uma substância ativa, suas características químico-farmacêuticas e a capacidade de produção da empresa, visando outorgar, finalmente, a autorização para sua comercialização, com detalhamento das condições de uso para o qual o medicamento está autorizado. Na Lei nº 6.360/76, o registro é definido como:

Inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e de outros elementos que o caracterizem.

Após um ano de vigência da Lei nº 6.360/76, houve sua regulamentação pelo Decreto nº 79.094/77, que traz, em seu arcabouço, a definição de registro de medicamento:

Instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo.

É pelo registro que são conhecidas as especificações estabelecidas para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos que serão comercializados.

Por todo o risco que envolve o uso desses produtos, o processo de concessão do registro deve-se basear em rigorosa análise de toda a documentação

técnica, fornecida pela empresa petionária. Essa análise deve ser realizada por pessoal técnico competente, com conhecimentos específicos, suficientes para emitir parecer que irá subsidiar a decisão sobre a concessão do registro de determinado medicamento.

A instituição de BPF veio acrescentar ao processo de concessão do registro o diagnóstico das condições de produção que a empresa solicitante alega ter. Essas condições são verificadas com realização de inspeção na planta produtiva, sendo seu resultado utilizado como informação para a análise do registro do medicamento.

Entre os motivos que justificam a importância e obrigatoriedade de se realizar o registro de medicamentos, podem ser citadas:

- a. avaliação sobre as propriedades terapêuticas do medicamento em comparação com os efeitos adversos que ele provoca no organismo humano – análise da relação risco/benefício e eficácia/segurança;
- b. necessidade de o sistema de vigilância sanitária dispor de informações detalhadas sobre os produtos que são comercializados e consumidos no País:
  - domínio dos padrões, especificações e métodos de análise necessários ao planejamento das ações de controle sanitário dos medicamentos;
  - conhecimento e monitoramento dos riscos provenientes do uso dos medicamentos ou dos desvios de qualidade do fabricante;
- c. construção de base de dados que possa direcionar as políticas regulatórias, bem como subsidiar as políticas de fomento a pesquisa, produção e capacitação de recursos humanos;
- d. importância do momento para a regulação econômica do mercado.

Conforme assinala Lucchesi (1997a, p.46) o registro significa a intervenção da autoridade sanitária em um momento anterior à entrada no mercado e deve ser pensado em consonância com outros instrumentos de vigilância, que possam ser aplicados nos momentos posteriores à comercialização. Esses instrumentos complementam a ação da vigilância sanitária, potencializando-se uns aos outros, quais sejam: o monitoramento do processo produtivo – inspeções sistemáticas nas plantas de produção; e o monitoramento do produto acabado – checagem laboratorial das especificações de identidade e qualidade. Podemos acrescentar a vigilância farmacológica e os estudos de utilização de medicamentos.

O autor argumenta que para o

sistema de regulação e controle de medicamentos – vigilância sanitária –, o momento do registro é particularmente importante. Do seu desempenho, depende a qualidade do arsenal terapêutico disponível no mercado de um país. Um elenco grande de produtos no comércio, cujas relações risco/benefício e eficácia/segurança são duvidosas, reflete um modelo precário de registro sanitário.

Referindo-se às dificuldades de harmonização da legislação sanitária no Mercosul, o autor complementa seu raciocínio, afirmando:

a visão equivocada do registro empobrece a sua concepção e reduz a razão de sua existência às finalidades cartoriais passando a ser visto como entrave burocrático ao estabelecimento do mercado regional. Ou seja, o registro perde sua função sanitária. (LUCCHESI, 1997a, p. 46)

Em outras palavras, podemos dizer que produtos de segurança ou eficácia duvidosa, ou dispensáveis sob o ponto de vista terapêutico não devem ter acesso ao mercado, porque expõem a população a riscos desnecessários. Cabe ressaltar que o uso de todo medicamento traz a possibilidade de danos à saúde, ou seja, representa algum grau de risco. Então, ao considerar a função da vigilância sanitária na proteção à saúde, entende-se que se devem adotar critérios para a seleção do que será autorizado para o consumo.

O momento do registro é de suma importância para evitar essa exposição, sendo também parte essencial de todo o sistema que protege os interesses dos consumidores. Portanto os dados apresentados para a solicitação de concessão dos registros devem ser avaliados consistentemente.

O órgão de vigilância sanitária responsável pela concessão do registro deve estabelecer os requisitos que são exigidos na sua solicitação, bem como as condições que as empresas devem cumprir para obter a autorização. Esses critérios implicam admitir a possibilidade de reações adversas, caso contrário não se registraria nenhum medicamento, pois, em geral, todos trazem a possibilidade de causar dano seja pelas características bioquímicas das moléculas, seja por problemas de qualidade da sua produção, como foi antes afirmado.

Avaliar o benefício *versus* o dano que o medicamento pode trazer é uma das formas de garantir que o número de pessoas que irá beneficiar-se compense a

carga dos riscos. Essa avaliação é a base para o processo de decisão entre permitir ou não o uso do medicamento.

Para que o órgão regulador possa decidir sobre a concessão do registro, é necessário haver diversas informações acerca do produto, como, por exemplo, as seguintes:

- a. Detalhes da fabricação;
- b. Comprovação de atendimento às normas reconhecidas pela Farmacopéia;
- c. Provas de estabilidade e seus resultados;
- d. Resultados das provas farmacológicas e toxicológicas em animais e os métodos utilizados;
- e. Resultados dos testes de biodisponibilidade em casos necessários;
- f. Resultados dos estudos em seres humanos;
- g. Informações disponíveis sobre os efeitos adversos;
- h. Cópias dos rótulos e bulas sobre os medicamentos.

A avaliação desses dados é fundamental para se verificar o cumprimento dos requisitos e exigências para a liberação dos registros, de forma que se selecionem, para a comercialização, os medicamentos eficazes, seguros, necessários, produzidos sob condições que garantam sua qualidade.

Nesse sentido, a qualidade do registro também determina a necessidade de se usarem, mais ou menos intensamente, os outros instrumentos de vigilância citados por Lucchesi.

Posteriormente ao seu registro, várias alterações no produto podem ser incluídas, modificando sua autorização inicial, porém sempre dependem de autorização do órgão sanitário competente.

Por força de lei, é necessário que os medicamentos que existem no mercado renovem periodicamente – a cada cinco anos – seu registro na vigilância sanitária. Podem citar-se diversas razões em favor dessa posição:

- a. Manutenção do registro atualizado de todos os produtos disponíveis no mercado;
- b. Renovação periódica, especialmente quando se cobra taxa, que induzirá os fabricantes a considerarem se as vendas ou uso do produto justificam sua renovação, o que poderia reduzir o número total de medicamentos no mercado;

- c. reavaliação da relação risco/benefício e as reações adversas, com base nas avaliações e informações do uso após o início de sua comercialização, para se conceder ou não a renovação de registro.

Ao se registrar um medicamento, nem tudo o que ele pode representar é completamente conhecido, pois as pesquisas clínicas, anteriores à sua comercialização, são realizadas em grupos reduzidos de participantes. A ocorrência de efeitos colaterais é modulada por uma série de fatores intercorrentes. Esses efeitos podem decorrer do próprio fármaco e sua atividade no organismo, ou ainda de variações geradas pelo uso concomitante com outros fármacos, ou substâncias, ou alimentos, ou de características individuais dos usuários (LISBÔA, 2002, p. 21). Sendo assim, os controles pós-registro apresentam importância fundamental na avaliação de novos eventos que podem ocorrer com o uso dos medicamentos. Podem gerar informações valiosas para a decisão da manutenção do produto no mercado.

A exigência de renovação de registro implica a revalidação das indicações terapêuticas e doses e revisão técnica das formulações, com o objetivo de se obterem produtos de melhor qualidade quanto a estabilidade e biodisponibilidade, bem como a revisão das associações de fármacos para obtenção de medicamentos mais estáveis no âmbito terapêutico. Conseqüentemente, após essas avaliações, pode haver o cancelamento de registro de medicamentos cuja eficácia terapêutica tenha sido superada por outro com melhor eficácia. Essa conduta, se realizada de forma eficaz, leva ao saneamento do mercado, ou seja, à retirada daqueles produtos pouco eficazes, de risco e com associações terapêuticas não mais justificáveis.

Sendo assim, a renovação de registro é uma oportunidade para revisão do comportamento do medicamento quando exposto ao consumo.

Todo o processo de análise pelo órgão competente para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da legislação sanitária vigente. A proteção da saúde coletiva tem sido, ao longo dos anos, o motivo para o estabelecimento de um número cada vez maior de critérios legais, técnicos e administrativos.

A legislação sanitária sobre medicamentos abrange toda a cadeia, da pesquisa clínica à produção, distribuição e consumo. Uma falha em qualquer ponto dessa cadeia pode interferir nos critérios da qualidade do medicamento e ser determinante da inadequabilidade do seu uso, podendo ocasionar a retirada do

produto do mercado mediante o cancelamento do seu registro ou a retirada de lotes produzidos.

As bases jurídicas para regular o setor farmacêutico brasileiro encontram-se principalmente na Lei nº. 6.360/76 e suas alterações. Essa Lei consolida e atualiza normas do repertório jurídico nacional pertinente, incorporando e atualizando definições procedimentos e técnicas de controle e fiscalização, com abrangência de todas as fases: importação, produção, fracionamento, rotulagem e armazenamento, a fim de assegurar a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade devidas, para os usos indicados, dos respectivos produtos.

Conferindo ao órgão de vigilância sanitária competência legal para agir em defesa do usuário, a Lei prevê a possibilidade de suspensão da venda ou da fabricação dos produtos que, embora registrados, se tornem suspeitos de produzir efeitos nocivos à saúde humana. Do mesmo modo, a comprovação de que determinado produto não preenche os requisitos que apresentava no momento do registro acarretará sua imediata interdição, podendo implicar, ainda, o cancelamento do seu registro.

Com o fim de resguardar o direito dos fabricantes, a Lei assegura-lhes a prioridade do registro dos produtos de acordo com a ordem cronológica de entrada dos pedidos no órgão competente.

Essa Lei define registro para produto, licença para o estabelecimento e a autorização para funcionamento da empresa. Em se tratando de ato discricionário, o cancelamento do registro poderá ocorrer sempre que o interesse público assim o exigir, à vista de razões fundamentadas.

A Lei define que o registro deverá ser concedido no prazo de noventa dias, a contar da data da apresentação do requerimento, e seu prazo de validade é de cinco anos. Na prática, esse prazo tem-se revelado inviável. Na história da Visa federal, são raros os casos de pedidos de registro resolvidos em noventa dias. Entretanto, para que algum efeito prático positivo a favor da empresa seja concretizado, é necessário recorrer a processo judicial, pois a Lei não define a implicação de o prazo de noventa dias não ser obedecido. Porém, para os medicamentos similares de países pertencentes ao Mercosul, a Lei define o prazo de cento e vinte dias para sua concessão, sendo que, decorrido esse prazo sem que a vigilância sanitária tenha-se manifestado, o registro será considerado concedido.

A fim de atender a requisito de publicidade do ato, a Lei instituiu a obrigatoriedade de sua publicação no Diário Oficial da União (DOU).

Quanto à revalidação do registro, deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade. Caso não haja manifestação da autoridade competente até a data da expiração do prazo legal, será considerado automaticamente revalidado o registro anterior. Em contrapartida, caso não haja requerimento de revalidação no prazo estabelecido pela Lei, será declarada a caducidade do registro. Também não será revalidado o registro do produto que não tiver sido comercializado no primeiro quinquênio de validade.

Qualquer modificação de fórmula, alteração dos elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto ou na embalagem dependerão de expressa autorização do órgão de vigilância sanitária competente antes de sua colocação no mercado.

A Lei nº 6.360/76 introduziu a “comprovação científica e de análise” da segurança e eficácia dos medicamentos para o uso a que se propõem e definiu regras para o cancelamento de registro, sendo este um ato exclusivo da vigilância sanitária, não podendo ser peticionado pelo setor regulado detentor do registro. Estabelece o direito de se registrarem medicamentos similares a outros já registrados, além de estabelecer critérios para solicitação de “isenção de registros” e medicamentos novos, destinados ao uso experimental.

A Lei descreve, ainda, a análise da solicitação de registro com base no relatório técnico, encaminhado ao órgão de vigilância sanitária federal pelo solicitante. Porém as informações sobre o medicamento, referentes ao modo e quantidades a serem usadas, restrições ou advertências, contra-indicações e efeitos colaterais deverão ser fornecidas somente quando o caso exigir.

Em caráter complementar à Lei nº 6.360/76, foram publicadas várias portarias, resoluções e outros atos normativos, que regulam aspectos específicos dos medicamentos. Todas esses atos normativos estão em vigor, com prazos estabelecidos para o seu cumprimento completo, e compõem o arcabouço legal para o registro de medicamentos.

Porém, conforme descreve Costa (1999b), “no caso específico do registro de medicamentos, o que se estabelece na legislação pode estar muito distante do que se pratica, assim como o ideal está para o possível”.

A solicitação do registro de medicamento por uma indústria farmacêutica implica decisão por parte do órgão de vigilância sanitária. Nesse momento, o momento da solicitação, de direito, não existe produto acabado que possa ser imediatamente consumido, e sim uma proposta tecnológica em estudo (SILVA, 2000.

p. 280). Ou seja, todo o processo de análise da solicitação do registro é que irá definir se o produto apresentado pela empresa pode ou não ser finalmente registrado como medicamento. Não basta, porém, que a empresa apresente, por ocasião do pedido do registro, informes acerca da eficácia, segurança e qualidade do produto. É preciso que a vigilância sanitária avalie e considere cientificamente válidos aqueles esclarecimentos.

Lucchesi (1997a) considera “licito afirmar que a qualidade do arsenal terapêutico existente, em termos de medicamentos, é diretamente proporcional à qualidade do processo do registro que é feito no Ministério da Saúde”. Quanto mais frágil a qualidade do registro, maior a necessidade de a vigilância atuar, tentando resgatar a qualidade dos medicamentos no mercado.

Desse modo, a análise técnica dos dados fornecidos pelas empresas para a obtenção de registros de medicamentos, é ponto crítico para o processo decisório, quando se objetiva proporcionar um arsenal terapêutico de boa qualidade, seguro e eficaz à sociedade.

É nesse contexto que se deve apreciar a importância do processo de registro de medicamentos no âmbito do SNVS, pois ele constituiu-se um instrumento valioso para assegurar a adequada disponibilidade de medicamentos eficazes e seguros.

### **3.2. O registro de medicamentos até 1997**

Em 1974, o País contava com um parque industrial farmacêutico composto por 529 indústrias, sendo 460 nacionais e 69 multinacionais. Um diagnóstico elaborado pela Central de Medicamentos (CEME) no setor produtivo, com avaliação de 228 empresas, revelou que 50% das empresas estabelecidas no País detinham 81% do faturamento no ano de 1973. Verificou-se também que 22% das empresas eram de grande porte, das quais 60% eram multinacionais, e as outras, indústrias nacionais (CORDEIRO, 1980, p. 117).

Até a promulgação da Lei nº 6.360/76, as bases jurídicas que regulamentavam o setor farmacêutico brasileiro eram principalmente os Decreto nº 20.397/46 e o Decreto nº 43.702/58. O Decreto nº 20.397/46 se referia a medicamento como “especialidade farmacêutica” e exigia que toda especialidade fosse licenciada antes de ser exposta ao consumo. Considerava, para fins de licenciamento, somente as especialidades que necessitassem de tecnologias para

sua produção. Para o licenciamento, a indústria deveria peticionar e apresentar relatório que contivesse informações quanto aos dados de constituição legal do estabelecimento industrial, a formulação do produto, formas de apresentação, indicação terapêutica, modo de usar, embalagem, modelos de rótulos e bulas, além de comprovar que possuía equipamentos adequados para a produção da especialidade em questão. A exigência de comprovação científica para o licenciamento das especialidades somente ocorria, de acordo com o Decreto, nos casos em que as indústrias viessem a solicitar alterações de posologia ou nova indicação terapêutica para a especialidade já licenciada, não sendo essa comprovação exigida no momento do licenciamento inicial.

O Decreto nº 20.397/46 (revogado) traz, em seu texto, menções aos medicamentos similares, estabelecendo que esses produtos poderiam ser licenciados com base nas especialidades já licenciadas, porém não conceitua claramente os parâmetros para essa similaridade. Esse Decreto não estabeleceu a documentação nem a forma como deveria ser entregue à autoridade competente para solicitação de licenciamento das especialidades similares. Somente com o Decreto nº 43.702/58 (não vigente) é que foram definidos os critérios para a solicitação da similaridade. Esse novo Decreto estabeleceu que a especialidade similar não poderia diferir quanto a fórmula, indicação terapêutica, modo de usar ou forma de apresentação, porém ainda não definia, claramente, o medicamento similar. No ano de 1973, foi editada a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro (em vigor), que define o termo medicamento, passando as especialidades farmacêuticas a ser então definidas. Em 1976, foi publicada a nova legislação sobre registro de medicamentos, a Lei nº 6.360, de 23 de setembro, regulamentada pelo Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977 (ambos vigentes). Essa nova regulamentação passa a estabelecer a denominação registro para o que antes era licença. Contudo, em se tratando de medicamento registrado nos termos da legislação anterior, é permitido requerer registro de novas formas de apresentação<sup>9</sup>, com base no novo conceito de registro concedido pela Lei nº 6.360/76, desde que sejam mantidas as características básicas da fórmula de composição do produto. Essa permissão, todavia, deve ser precedida de análise e parecer técnico conclusivo quanto à verificação de que a nova forma de apresentação não contraria as exigências de ordem técnicas decorrentes da nova legislação.

---

<sup>9</sup> Cada apresentação de um medicamento é um registro novo.

Porém os medicamentos anteriormente registrados à Lei 6.360/76 continuavam no mercado sem análise à luz da nova legislação, embora tivessem sido introduzidos aspectos importantes para a análise da concessão dos registros, como a necessidade da comprovação científica<sup>10</sup> de todos os medicamentos a ser registrados.

A definição de medicamento similar apareceu, pela primeira vez, na Resolução Normativa CTM/CNS nº. 4/78 (não vigente) como sendo:

aquele que contenha a(s) mesma(s) substância(s) terapêuticamente ativa(s) como base de sua fórmula e que possua indicações e posologia semelhantes a medicamentos anteriormente registrados para uso no país.

A Resolução Normativa eximia as empresas de apresentarem documentação científica<sup>11</sup> para fim de solicitação de registro de medicamentos similares. Tal documentação, segundo a norma, foi substituída pela Resolução Normativa da Câmara Técnica de Medicamentos que aprovou a substância, suas formas farmacêuticas, vias de administração, posologia, indicações, contra-indicações, efeitos secundários, precauções e outros dados nelas incluídos. Porém, ao diferir do medicamento ao qual se pretendia a similaridade, em qualquer um dos parâmetros citados, tornar-se-ia necessária a complementação das informações por parte das indústrias, com a apresentação de documentações científicas, o que, de certa forma, seria um retorno à situação existente no período de 1946-1958.

Essa situação só foi revertida posteriormente, até mesmo porque tal medida, prevista na Resolução Normativa CTM/CNS nº. 4/78, contrariava os dispositivos da Lei nº. 6.360/76, que dispõe que todo pedido de registro, até mesmo dos similares, deve apresentar documentação de comprovação científica e relatório técnico, porém com exigências legais e técnicas diferenciadas, conforme o tipo de medicamento:

- para solicitação de registro de medicamento novo: exige a comprovação da sua segurança e eficácia mediante estudos pré-clínicos e clínicos;
- para solicitação de registro de medicamentos similares: não exige comprovação de segurança e eficácia mediante estudos pré-clínicos e clínicos, não estabelece um

---

<sup>10</sup> No caso de medicamentos similares, refere-se à apresentação de publicações científicas sobre o medicamento e, no caso de medicamentos novos, refere-se à apresentação de estudos efetuados pela empresa quanto à segurança e eficácia.

<sup>11</sup> Refere-se à apresentação de publicações científicas sobre o medicamento, não necessariamente à apresentação de estudos efetuados pela empresa quanto a segurança e eficácia, uma vez que estes

medicamento específico para a sua similaridade, ou seja, pode ser qualquer um outro já registrado.

Cabe ressaltar que não existe, na legislação, definição para medicamento novo. Pode ser entendido como medicamento que ainda não possui registro no País, independentemente de ser um produto inovador<sup>12</sup>.

Na época da edição da Lei n° 6.360/76, não existia, no País, o reconhecimento de patentes para produtos farmacêuticos. Os produtos similares eram lançados por laboratórios, geralmente nacionais, que não tinham capacidade de inovação como alternativa para a competição comercial. Cordeiro (1980), em seu estudo, descreve a existência de estatuto de convivência entre as empresas nacionais e as multinacionais nas competições por fatias de mercado.

De acordo com esse autor (1980, p. 205), a necessidade das empresas nacionais de conquistarem fatias específicas de mercado poderia levar ao lançamento de medicamentos de eficácia questionável. A prática de cópias, entretanto, representou a base do crescimento da indústria nacional, que pouco investia em pesquisa, e se desenvolveu realizando cópias dos medicamentos inovadores lançados no mercado pelas multinacionais (FRENKEL, 2001, p.168).

Até a Lei de patentes entrar em vigor no Brasil (1997), esses produtos representavam grande parte da demanda de solicitação de registro no País. Durante as décadas de 80 e 90, o setor responsável pela concessão de registro na SNVS se organizou basicamente para atender a essa demanda, visto que a concessão de registro de medicamentos novos não era avaliada pelos técnicos da vigilância sanitária. Era avaliada por comissões técnicas específicas, que tinham a palavra final quanto ao deferimento dessas petições. Tal situação foi confirmada nas entrevistas.

(...) eram registros de medicamentos similares no setor e as alterações no registro, de medicamentos similares (...) nós não analisávamos o registro de medicamentos novos, na época tinha a Cateme, que era a comissão que avaliava o medicamento novo. Mas nós fazíamos a triagem destes documentos (...) Registros de vacinas

---

estudos eram realizados pelas empresas detentoras do registro como medicamento novo, e não como medicamento similar.

<sup>12</sup> Medicamento comercializado no mercado nacional, composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a Anvisa indicará o medicamento de referência.

que era para mandar para o INCQS, nós fazíamos a triagem, mandávamos para lá (A1).

(...) medicamento novo a gente não analisava, era a Câmara Técnica. E a gente analisava o produto similar (A2).

(...) mas como você admitia a similaridade e não admitia reconhecimento de propriedade, ninguém era dono de ninguém e era isso que juridicamente favorecia ao registro, favorecia as empresas na publicação de registro (A5).

A vigilância sanitária era, historicamente, uma área da saúde pública caracterizada por sua fragilidade institucional, sem força para se apresentar às instituições que representam interesses de segmentos específicos, com carência de toda a ordem de recursos, como os administrativos, financeiros, estruturais e, em particular, recursos humanos qualificados (LUCCHESI, 1997a, p. 99). Essas deficiências, muitas vezes, refletiam-se na sua capacidade administrativa e estrutural na concessão de registros de medicamentos. Outras vezes, as deficiências refletiam-se na ausência de legitimidade do órgão diante da sociedade, tornando-o alvo de duras críticas. Para Visconde (1997, p. 68), a escassez de técnicos na vigilância explicava as diversas deficiências do setor e era um dos maiores “gargalos” do órgão.

As deficiências apontadas por esses autores são também confirmadas pelos depoimentos obtidos nas entrevistas:

(...) nesse período, nós tínhamos a Diretoria Dimed; no setor, na época, havia apenas três funcionários, duas farmacêuticas, que, no caso, uma seria eu, e (...), e uma médica. E dentro desta divisão, nós, na verdade, não só analisávamos registros e pós-registros, como tudo mais que você possa imaginar na área de medicamentos. Liberação de licença de importação, avaliação de estudo clínico (...) tudo o que hoje é dividido em vários setores na Anvisa se concentrava dentro dessa divisão; (...) as três técnicas inclusive atendiam empresas também (...) naquela época, ainda hoje, a gente não tem um banco de dados totalmente formado que você pode buscar informações. Naquela época exigência era em folhinha carbonada, parecer era datilografado, naquelas máquinas de 1950,

era tudo bem artesanal. Hoje a gente tem Internet, faz consulta direto de uma substância ou um produto; naquela época, você não tinha esta logística, então a gente se apegava muito ao processo do referente para poder comparar (A1).

(...) quando eu entrei na Secretaria no final de 95, eu encontrei lá cinco técnicos (A2).

(...) bom, e como a gente fazia registro lá? Num primeiro momento, quando cheguei lá, sempre me contavam que tinha 30.000 processos, 40.000 processos; então a gente resolveu fazer um trabalho de ver quantos processos antes de fazer o registro e aí fizemos um chamado inventário... Naquela época, informática era bem atrasada (...) eu nem tinha, mas a gente conseguiu fazer... (A5)

Algumas vezes, para diminuir o número de processos não analisados ou organizar o setor, os diretores da DIMED fizeram mutirões de trabalho com a ajuda de técnicos externos à SNVS.

(...) na época, a gente tinha uma associação, que era a Associação dos Farmacêuticos Assessores da Indústria, a AFAI, que tinha um na DIMED, que era de lá. Então a AFAI se propôs a encaminhar profissionais que não estivessem empregados naquele momento para que executassem esse trabalho... Tivemos alguns estudantes de Goiânia, que estavam em um período de férias do curso de Farmácia, e que souberam, e perguntaram se poderiam fazer esse trabalho (...) A grande maioria, um grupo de Goiânia e um grupo de farmacêuticos, todos já com alguma experiência em áreas regulatórias, em produção ... (A5)

A reforma produzida na SNVS durante o governo Collor<sup>13</sup> parece ter agravado a situação de precariedade do setor de registro de medicamentos:

(...) agora, depois quando eu voltei na época em 1992 para a direção do departamento, aí o caos era absoluto. Todos os equipamentos não estavam mais lá, os processos já não tinham como pegar, e tinha um chamado processo que era automático, o próprio protocolo já liberava... (A5)

---

<sup>13</sup> Sobre este tema, verificar o trabalho de Souto 2004.

O processo de registro dos medicamentos similares não ficava excluído do contexto caótico em que se estruturava a vigilância sanitária. A forma de sua análise e a precariedade administrativa existente explicavam as críticas e a comparação da vigilância sanitária com um imenso e ineficiente cartório. Sem política que pudesse concretizar o principal objetivo do registro, o setor desenvolvia atividades meramente burocráticas, basicamente reduzidas à análise de documentos constantes nas petições dos registros de medicamentos. Acentuando essa visão, Gemal (2004, p. 179) afirma que nem cartorial a vigilância poderia ser considerada, pois, no cartório, os documentos são encontrados com mais facilidade e sem erros.

A análise dos pedidos de registros e de suas alterações era realizada apenas como cumprimento do rito exigido na legislação em vigor, sem espaço e tempo para questionamentos quanto aos aspectos técnicos dos medicamentos. As respostas dos entrevistados sobre a forma e as condições de realização das análises técnicas eram quase unânimes:

(...) trabalhei de 92 a 95, e em 93 eu me lembro das BPFs começando a engatinhar (...) não havia comunicação nenhuma no setor e nem tampouco dele também atender as demandas da época. Até hoje não consegue, então neste caso nada, nada, nada de boas práticas. Nenhuma documentação escrita, nada. Nós confiávamos que tudo era perfeito (...) Entre nós, nós conversávamos muito sobre como agir, o que exigir, o porquê disso, o porquê daquilo, então não tinha muita discrepância de análise não. Só que era um padrão muito simplista, você vai olhar a legislação praticamente, em termos técnicos, não tinha grau de dificuldade em você avaliar. Olhava o método da Farmacopéia, não se aprofundava como hoje. Hoje, você, com exigência de validação de método, a coisa evoluiu muito. Na época, não se checava com a Farmacopéia, checava com o processo de referência a questão da similaridade, não se preocupava com a inspeção; boas práticas, então (...) era tudo muito simplista (A1).

(...) quando a gente chegou, não existia nada, absolutamente nada, a gente elaborou na época um roteiro, um manual relacionando os documentos básicos, essenciais para os diversos assuntos de petição. Mas era aquele registro cartorial (...) era uma análise muito cartorial. Baseada em documentos, era muito fácil a análise das

petições naquela época. Você ia ticando, tem, tem, tem, não tem, exigência. Quer dizer, não tinha uma análise técnica, pelo menos eu vejo assim. Não existia uma análise técnica, era uma análise de documento (...) a gente não trabalhava com o processo mãe, eram com petições soltas. No caso de registro de similar, a empresa apontava o similar (...) as exigências eram baseadas em cobranças de documentos. Faltava muita coisa. Peticionava muito documento (...) mas a empresa protocolava muita documentação incompleta, faltava muito documento. Embora as exigências fossem muitas em função de documentos, tinha muita exigência porque faltava muito documento (...) as análises técnicas eram precárias, não existiam. Era burocrático, documental. E se alguma coisa que fosse pedido para a empresa, algo mais técnico, algum documento mais técnico, a empresa não tinha como apresentar. Ela tentava acrescentar alguma coisa que não satisfazia, mas era aceita (...) não existia nenhuma infra-estrutura, a coisa era muito cartorial. A política, na época, não tinha essa visão técnica que se tem hoje. Era essa coisa mesmo cartorial. A empresa apresentou o documento, estes documentos nem eram analisados, a empresa cumpriu, pode liberar... (A2)

A ausência de análise técnica consistente, muitas vezes, era justificada pela deficiência de legislação mais específica para o caso dos medicamentos similares. O desenvolvimento industrial acelerado causava grande demanda ao setor de registro, aumentando as pressões empresariais, incluindo-se o recurso do clientelismo político e da corrupção. Tal situação resultou na liberação, para o comércio, de produtos sem critérios técnicos e científicos, pois os registros eram aprovados sem análises desses aspectos, como afirmaram os entrevistados.

(...) era documental. Quando você olhar a Portaria 17, ela é bem pobre comparado ao que você tem hoje na legislação. Ainda que ela fosse pobre, não sei se por vício ou outros motivos, ainda assim as empresas deixavam de apresentar alguns documentos. Como não havia um padrão, como hoje você já tem, uma norma que estabelece que tem que ser o modelo x, então da maneira como vinha, o desenho de estabilidade era feito. Bastava que a condição de armazenamento e o prazo de validade, assim como o similar apontado, então estavam ok. (...) No aspecto técnico, não me lembro de ter exigência tão específica de controle de qualidade, da área

produtiva. Eventualmente quando a gente comparava uma fórmula, essa aqui não tá bem a concentração, mas era muito raro. Era documental mesmo... (A1)

(...) tinha uma análise documental técnica (...) Eles pegavam esse original (...), então eles pegavam esse processo original que era a base deles. Um similar não poderia ser absolutamente diferente do outro. O que tinha lá no dossiê? Na verdade você tinha que demonstrar que aquela substância era a mesma, que tinha uma aprovação para isso e que as indicações eram as mesmas que a posologia era a mesma, porque formulação você podia copiar... (A5)

Os depoimentos dos entrevistados confirmam que a SNVS, com grande deficiência estrutural – faltavam recursos humanos e administrativos e normas para implementar suas ações –, transformava o processo de registro em um ato meramente burocrático.

Souto (2004), em seu estudo, descreve as décadas de 70, 80 e 90 como período em que a vigilância sanitária foi alvo de grandes pressões políticas, principalmente por parte das indústrias farmacêuticas. Durante esse tempo, o *lobby* exercido pelos representantes das indústrias ou seus despachantes foi também citado nas suas análises. A grande demanda de registro, a pouca quantidade de técnicos, a estrutura precária da Secretaria e a falta de política claramente definida para a concessão dos registros de medicamentos eram condições favoráveis aos representantes para que exercessem seu poder de persuasão, a fim de obterem prioridade de análises dos seus processos de registro. Na busca de atender a essa demanda, a vigilância sanitária começou a aceitar “listas de prioridades de análises”, entregues pelas indústrias, sendo essa a forma utilizada para priorizar as ações relativas ao registro de medicamentos.

(...) a gente também atendia empresas às terças e quintas-feiras, para poder tirar dúvidas, para ouvir as solicitações deles de prioridades, porque com três técnicos atendendo foi realmente acumulando serviço. Então as empresas traziam as listas, conversavam com a Diretora..., e dentro do que ela podia, elegia junto com a empresa o que seria prioritário e passava para o setor (...) na época recebia uma lista de prioridades das empresas e ela

fazia uma triagem, porque as listas sempre eram muito grandes, e ela tentava diminuir, porque nos éramos três... (A1)

(...) numa determinada época, as demandas eram muito grandes, as empresas apresentavam suas listas de prioridades. As prioridades das análises eram baseadas nos pedidos das empresas. Tinham sempre aquelas relações enormes de pedidos de prioridades das empresas....(A2)

(...) é uma coisa supercomplicada porque eu devo dizer a você que nunca senti pressão da indústria na época (...) e por quê? Porque eles sabiam que tinha um tempo definido e pequeno e alguns chegavam a me dizer: Quando que a senhora sai, Doutora? Eu saio quando assumir o novo Governo, estou com um cargo de confiança e vou pedir demissão e o meu Secretário também. Eu fui conduzida por ele e saio com ele, e assim foi feito. Então a gente não vai lhe aborrecer (...) não tinha pressão, porque eles sabiam que era período de transição e sabiam que era período que determinadas pressões só seriam contra eles, pela postura do Ministro. E nas primeiras audiências com o Ministro que os atendia na mesma hora me ligava e dizia: Estou aqui e queria que você conversasse com eles também (...) sabe, já conversei com eles aqui sobre o assunto e depois você me procura (...) e eles chegavam aqui e não falavam nada, muitos pediam desculpas, diziam que não era pressão (...) Com isso a gente já tirava metade das confusões. O objetivo era realmente não deixar nenhum escândalo aflorar, não comentar nenhum escândalo e, acima de tudo, moralizar e criar um trabalho dentro, com a equipe... (A5)

A ausência de trâmites formais e processos definidos de trabalho acabava por permitir situações em que cada processo tomava um rumo diferente ou que os fluxos fossem estabelecidos de acordo com o procedimento de cada técnico. Apenas um fluxo era conhecido – o do protocolo para a área de registro. Nesse contexto quase caótico, com os objetivos do controle sanitário desvirtuados, surgiu a necessidade de uma medida que garantisse a eficiência das ações. Em 1992, foi elaborada uma proposta para a instituição do SNVS. Visava, entre outras coisas, a desburocratização e reordenação das atividades cartoriais, com desenho de novos

critérios de tramitação de papéis para registro, cadastro, análise de processos etc. Essa proposta cita que, no que se referia à vigilância sanitária, naquele momento, era tecnicamente falha por desconhecer reações de uma série de produtos; economicamente crítica, considerando que vários produtos brasileiros eram rejeitados em outros países; e ambientalmente precária, devido a diversas situações nessa área sem atuação do órgão.

O processo de concessão de registro de medicamentos novos não se diferenciava muito da situação verificada na análise dos medicamentos similares, ou seja, as deficiências do processo de registro também eram verificadas na análise desse tipo de medicamento. A vigilância sanitária, ao utilizar as comissões criadas com a função de assessorar as ações de registro de produtos submetidos ao seu controle, transferia para elas todo o processo decisório do registro de um novo medicamento.

Na década de 90, houve tentativas de fazer mudanças na análise dos pedidos de registros de produtos novos. A comissão encarregada disso parecia ter acumulado poder e trabalhava sem obedecer às normas administrativas:

(...) o problema nessa comissão era que vinha com um poder muito grande da administração anterior, ela que decidia! (...) então isso não tinha como. Com isso diminuiria o volume de entrada, e aí a gente foi planejar como trabalhar com o que tinha. O que eram os produtos novos? Os produtos novos tinham um número "X". Tinham uma comissão que chamava CONATEM na época, que tinha representantes de determinadas associações, que a gente também modificou quando chegou (...) a outra diferença é que os processos não saíam daqui para os professores como acontecia. Os processos eram encaminhados, e os professores faziam seu parecer e me mandavam. A gente marcava a pauta dos processos que eram avaliados. Não era escolhida aleatoriamente e sim a direção que determinava (...) determinou alguns critérios desses produtos novos e as reuniões obrigatoriamente eram aqui e que os processos não saíam (...) bom, então com isso, tinham os produtos novos que eram essa comissão e a primeira modificação foi que essa comissão não assessoraria Ministro. Não tinha por quê assessorar Ministro quando se tem uma secretaria que trata de registro de produto. Então essa seria uma comissão que assessorava a divisão de medicamentos... (A5)

Essas comissões dirigiam sua atenção às análises mais ágeis das demandas das indústrias. Produtos novos tinham prioridade de análise, pois se considerava que uma nova droga poderia trazer melhores benefícios que as já existentes ou eram voltadas a patologias ainda sem tratamentos medicamentosos. Durante a década de 90, alguns avanços foram observados no trabalho dessas comissões, uma vez que realizavam procedimentos mais científicos e menos cartoriais que os freqüentemente utilizados pela vigilância sanitária. Porém os métodos empregados continuavam sendo caóticos, sem definição clara para os critérios de aceitação dos estudos apresentados pelas indústrias. Silver (1997, p.182) relata:

Este tipo de indefinição, no momento em que se avaliam produtos de utilidade clínica duvidosa, leva freqüentemente a observações por alguns integrantes da Crame<sup>14</sup>, do tipo: “não temos como não aprovar”, ou “deixa que o mercado decide”.

Essas comissões realizavam reuniões sistemáticas para avaliação dos processos. A mesma autora (SILVER,1997, p.183) continua seu relato, afirmando que, em apenas um ano, foram avaliadas 330 petições de registros de medicamentos novos ou de novas indicações terapêuticas, uma média de 30 processos por reunião, que ocorria durante dois dias. Entretanto, essa autora ressalta que “obviamente o tipo de análise aprofundada, necessária para adequadamente se proteger a saúde pública, foi impossível”.

As análises para concessão de registro de produtos novos se baseavam nos relatórios de estudos clínicos e outras informações técnicas que eram enviados às comissões pela vigilância sanitária. Porém, muitas vezes, fatos desfavoráveis aos produtos e, portanto, de suma importância para a decisão quanto à liberação do registro eram omitidos pelas empresas. Esse procedimento das indústrias ocasionou uma demanda da Sociedade Brasileira de Vigilância em Medicamentos (Sobravime) pelo uso de fontes de informação independentes para avaliação de novos fármacos, além de exigências quanto à verificação da situação do registro do produto em outros países (SILVER, 1997, p.183).

A Sobravime considerava que um ‘saneamento’ no arsenal terapêutico do País deveria ser realizado, tendo em vista a existência, no mercado, de diversos produtos sem comprovação científica de sua eficácia e segurança, o que trazia

---

<sup>14</sup> Câmara Técnica de Medicamentos: comissão específica, que exercia a função de consultora da SNVS para assuntos relacionados aos produtos sob regime de vigilância sanitária.

riscos desnecessários aos consumidores (SILVER, 1997, p.184). A ausência de revisões periódicas dos registros concedidos favorecia a permanência, no mercado, de produtos que os novos conhecimentos identificavam como inadequados ou ineficazes.

O processo de concessão de registro de produtos novos é de suma importância não só pelo que pode representar para o País em termos de novas alternativas terapêutica, mas porque o novo produto torna-se o espelho para outros medicamentos. O registro de um medicamento novo, antes da lei de patentes, ocasionava a colocação, no mercado, de vários outros, cópias dele, que o imitavam até mesmo na ineficácia terapêutica, caso a avaliação do produto novo não tivesse sido eficiente.

Numerosas modificações também eram introduzidas nos medicamentos já registrados no País. Todas as modificações que uma indústria se propõe a realizar em seus produtos deveriam ser avaliadas pela vigilância sanitária, que emitiria seu parecer quanto à permissão de tais alterações.

Para cada operação que a vigilância executava, referente ao registro de medicamentos, existia um código correspondente. No ano de 1989, havia um total de 56 códigos operacionais, ou seja, 56 atos operacionais diferentes poderiam ser solicitados para um mesmo medicamento, incluindo-se diversas modificações.

Durante o período de 1989-1992, em levantamento realizado por Nappo (1995), foi possível constatar a publicação de 9.031 modificações de medicamentos já registrados, sendo 845 delas modificações de princípio ativo. Esse fato ocasionou a manutenção, no mercado, de medicamentos com princípios ativos diferentes, muitos deles com outras indicações terapêuticas, porém com o nome comercial antigo. A autora (1995, p. 254) descreve que, nesse período, se houvesse o mínimo de recursos e atenção na análise dos processos, poderiam ter sido evitado diversos perigos relacionados a essas modificações dos registros. Nappo define que as mudanças permitidas foram “simplesmente uma agressão à saúde da população” e conclui que as modificações, muitas delas potencialmente perigosas, foram feitas sem a devida análise técnica. “Talvez isto explique a aprovação de pleitos semelhantes aos do Bentyl®, produto com indicação espasmolítica discutível, que se tornou droga de abuso por sua ação estimulante no sistema nervoso central.”

Em sua obra, Souto (2004) descreve que o principal enfoque da vigilância sanitária federal, durante o tempo estudado (1976-1994), concentrava-se no registro de medicamentos. Na prática, a SNVS buscava agilizar suas ações de natureza

cartorial. Algumas vezes, como no período de 1990-1992, essa busca se reduzia a simplificação burocrática e/ou à supressão das análises técnicas necessárias.

Em todo esse período, as atividades da vigilância sanitária federal estavam centradas na área de produtos. Souto (2004) cita que os medicamentos, além de serem prioridades, permanecem como o tema de maior confronto. Segundo a autora, desde 1989 houve, na vigilância sanitária federal, um empenho para proporcionar maior agilidade ao processo de concessão de registro, uma vez que essa área sempre apresentou uma série de barreiras, que nunca permitiram garantir a sua eficiência (SOUTO, 2004, p. 81).

Em síntese, podemos afirmar que, desde a edição da Lei nº 6.360/76 até a vigência da Lei nº 9.279/96, que institui a patenteabilidade de processos e produtos farmacêuticos no País, a vigilância sanitária federal:

- a. Esteve precariamente estruturada em termos técnico-administrativos, com grandes carências, de pessoal principalmente;
- b. Recebia, do setor industrial farmacêutico, imensa demanda de processos de registro ou de alterações, documentos que acumulavam e geravam diversos tipos de pressão;
- c. Tinha suas ações voltadas quase exclusivamente à área de produtos, em especial, o registro de medicamentos similares;
- d. Realizava a análise dos pedidos de registro e/ou suas alterações com base, principalmente, nos documentos apresentados pelas empresas, sem a necessária profundidade técnico-científica.

Pode-se deduzir que essa situação comprometia decisivamente a qualidade e a eficácia do registro sanitário como um dos principais instrumentos da vigilância sanitária de medicamentos. O modelo regulatório, utilizado para permitir a existência dos medicamentos similares – origem principal da grande demanda no mercado nacional – com exigências mínimas aos produtores, com base, principalmente, em documentos e uma ação notadamente administrativo-cartorial, completava o quadro que gerava desconfiância quanto à eficácia da Visa federal e a qualidade dos medicamentos existentes no mercado.

### 3.3 Novo marco: a Lei das Patentes

A nova Lei de Patentes – Lei n.º 9.279/96, que entrou em vigor em maio de 1997 – veio modificar o panorama do registro de medicamentos no País. Essa Lei permitiu a concessão de patentes aos processos e produtos farmacêuticos a partir de 1997. Para a vigilância sanitária de medicamentos, o reconhecimento das patentes na área farmacêutica significou o impedimento da concessão de registros para medicamentos similares aos inovadores patenteados por alguma empresa, pois as outras indústrias não podem mais “copiar” e produzir tais produtos. Esse fato talvez explique o crescimento com P&D pelas indústrias nacionais apresentados no Capítulo II.

Porém o efeito da nova Lei de propriedade industrial não atingia os medicamentos que já tinham registro no País. Para os medicamentos que já estavam em comercialização, os procedimentos de cópias – similares – continuou sendo o instrumento básico de competição de mercado, utilizado principalmente pelas indústrias nacionais. O registro de produtos similares continuava a fazer parte considerável da demanda da vigilância sanitária, e o modelo de divisão de análises entre os similares e novos permanecia, conforme se observa nos depoimentos dos entrevistados.

(...) todos os medicamentos similares. Naquela época era similar ou novo. Medicamentos novos a gente não trabalhava, eu particularmente não analisava... (A4)

(...) teve uma época que eu fiquei junto com essa comissão, coordenando esta parte. E então eu participava das reuniões que discutiam os registros de produtos novos. Só que nós não tínhamos opinião, voz ativa, a gente só coordenava. Era aquele grupo da Cateme quem dava os pareceres, e simplesmente aquilo era acatado e publicado. Depois, em uma outra etapa, começou a ter uma avaliação prévia por parte dos técnicos. Mais ou menos em 96, começou a ter uma avaliação conjunta dos farmacêuticos sobre os produtos novos, para olhar estabilidade e outras coisas. Até então a comissão era soberana e deliberava o registro de produtos novos. Mas, de qualquer forma, dificilmente era rejeitado um produto novo que tinha o parecer favorável da comissão (...) hoje a gente tem área, tem gerências. (...) na época a gente analisava tudo. Produto de

empresas de laboratórios oficiais ou de laboratórios particular. Fitoterápicos não se analisava na época. Quando eu entrei, tinha armário lotado de processos de fitoterápicos, eu fiquei sabendo que tinha uma pessoa que vinha uma vez por mês para analisar aqueles processos. Eu não me lembro de ter visto alguém lá para analisar estes processos. E o processo de produtos novos tinha a comissão que avaliava, também não passava pelas nossas mãos... (A3)

As dificuldades e carência de toda a ordem de recursos administrativos, financeiros, estruturais e em particular, recursos humanos qualificados, continuavam presentes, bem como a superficialidade das análises técnicas.

(...) só que, como era tudo manual, era complicado. A gente fazia tudo à mão, papel carbonado, então era tempo para você fazer as coisas. E quase até não tinha armário. Atrás de cada mesa tinha um armário, onde eu guardava meus processos. Como a gente dificilmente conseguia controlar aquilo, vinham as prioridades e se analisava. Geralmente tinha exigência. Difícil analisar e deferir processo 'de cara'. Ia colocando no armário, colocando no armário, chegava uma época que você nem sabia mais o que tinha naquele armário. Empilhava e começava a pôr em cima do armário. Quando ia procurar, colocava tudo no chão, até achar (...) aí começamos a colocar a pilha por letrinha. Era muito confuso (...) voltando aquela história das prioridades... De repente vinha aquela empresa com um monte de prioridade que fazia tempo que não se analisava. Então distribuía vários processos da mesma empresa, aí caía na publicação um monte de processo de uma empresa só. Vinham outras reclamar. E era na base da pressão. Não tinha critério, não tinha como, tinha meia dúzia de técnicos (...) ninguém fez um curso, um treinamento. Quem dizia era o colega, "olha você vê se tem estes documentos, você vê se tem o relatório técnico". A gente nem questionava o relatório técnico, você só via se ele estava presente ou não. Se estiver escrito estabilidade, pronto. Era uma análise muito simplista, não se detalhava a análise, até por quê a legislação também era muito pobre em relação à documentação (...) porque a legislação quanto à documentação ela era bem *light*, os processos eram superfininhos. Relatório técnico: se a empresa me mandasse

duas páginas, para mim estava bom. Não precisava ter vinte, trinta. Porque eles não explicavam nada nos relatórios... (A3)

(...) tinham os problemas físicos, como tem até hoje, que eram um pouquinho mais acentuados ...(A4)

Entretanto foi nesse período que se iniciou a preocupação com a verificação das condições produtivas das empresas solicitantes de registro de medicamentos. Porém as análises técnicas das informações constantes nas documentações encaminhadas pelas empresas, referentes ao produto em questão, permaneciam superficiais, embora já se mostrassem presentes algumas preocupações dos técnicos com essa parte.

(...) hoje em dia, com essas novas normativas a gente viu o que a gente não tinha antigamente. Depois da nova, é difícil dizer em que a gente se baseava, porque a gente se baseava em quase nada. Baseávamos em FP1<sup>15</sup>, FP2<sup>16</sup>... A gente não conseguia relacionar isso ao processo de produção, porque esse processo de produção era muito pouco descrito. A gente via, primeiro, os formulários de petição, FP1, depois a documentação de legalização da empresa, alvará, autorização de funcionamento, inscrição no CRF<sup>17</sup>, e o relatório técnico que trazia coisas comuns para o fármaco em si, que é farmacodinâmica, farmacocinética, princípio de funcionamento. E aí a gente passava um pouquinho só para o processo de fabricação, mas era pouca coisa. Não tínhamos acesso a isso, por exemplo, não sabíamos quais eram os equipamentos, não tínhamos dossiê de fabricação de produtos, eu hoje faço muita exigência no que tem no dossiê de fabricação de produtos (...) em uma época a gente entrou na análise de bula, isso acarretou um volume de trabalho muito grande. Porque, na análise de bula, a gente teria que bater com todas as referências possíveis para nós... Como isso acumulou muito serviço, o que aconteceu, teve uma normativa falando que a bula era de responsabilidade integral da empresa, nós passamos a não mais analisar bula (...) era só uma análise documental. Eu tenho algumas cópias de diligências (...) a gente vê muito que tem também o lado

---

<sup>15</sup> Formulário de Petição, documento que contém informações sobre o medicamento, de preenchimento obrigatório, que deve ser entregue pela empresa solicitante do registro de medicamentos à Anvisa no momento de solicitação de registro de medicamento.

<sup>16</sup> Idem ao anterior.

normativo de papel, de cartório, o pessoal sempre coloca isso aí. Mas eu acho que tem assim já um princípio de análise técnica (...) depois de o Projeto Inovar<sup>18</sup>, quando entrou uma turma no MS, que eu me enquadrei nesta turma, que começou a fazer uma análise técnica. A gente falou: não, vamos ter que começar a pedir outras coisas. Um teste a mais, que foi verificado. Alguns testes mínimos a gente sabia, se empresa não tinha, a gente pedia, independente de ser aberto à Farmacopéia ou não. Depois desta turma que começou a fazer a análise técnica, aí vieram as normativas atuais... (A4)

(...) tinha, mas não era tão profunda. A gente questionava alguma coisa na formulação, a relação com a base, aquelas coisas, o excesso. As coisas mais profundas a gente não avaliava. Não tinha instrumento para isso, e nem a gente tinha capacitação (...) eu me lembro que, em uma época, a gente começou a ver quantos processos analisava por semana. Eram 30 processos por semana, 38 processos por semana. Faz idéia do tipo de análise que a gente fazia! Por mês a gente fazia 80, 90. Eu acho que as empresas gostavam muito dessa época, porque as coisas saíam. Apesar de não ter uma ordem, um esquema do que você analisa primeiro ou não, era na base da pressão mesmo, mas saía muita coisa (...) estava começando. Tinha o setor que trabalhava com as inspeções. A gente na época começou a fazer isso, que até então não era feito, não existia ou muito precário. Eu me lembro que, na época, foi estruturado o setor de inspeção, não sei como era antes, eu me lembro desta reestruturação. A gente começou assim, como critério básico para análise, verificar se a empresa tinha inspeção, se estava sendo inspecionada, só que esta coisa não andava. Você ia ao setor para saber como é que estava, obtinha a informação: tá agendado, vai ser agendado, a empresa já pediu. Mas falavam que tava muito tempo sem solução (...) na época a gente não fazia a exigência por conta disso. A gente pegava a informação no setor e dava prioridade às análises das empresas que tinham sido inspecionadas, que já estavam ok. As que não estavam iam ficando. Mas no final, não dava mais para esperar porque eles não tinham infra-estrutura, não tinham como inspecionar, a empresa cobrava e se acabava liberando... (A3)

---

<sup>17</sup> Conselho Regional de Farmácia.

<sup>18</sup> Ver Souto, **A Vigilância Sanitária no Brasil**, 2004

O instrumento legal utilizado era a Instrução Normativa nº 1, de 4 de setembro de 1994, que atualizou a Portaria nº 17, de 16 de julho de 1986, que descrevia os documentos a ser entregues pelas empresas para solicitarem registros ou alterações. Essa nova Instrução Normativa orientava quanto à documentação necessária para peticionar o registro de medicamentos ou suas alterações. Porém, essa normativa não era suficiente, pois, a exemplo da Portaria nº 17/86, somente indicava a relação de documentos a ser entregues em cada situação de petição, e o grupo de técnicos tomava muitas decisões com base no consenso. Os instrumentos técnico-científicos utilizados pelos profissionais para pautar suas análises praticamente inexistiam, o que acarretava uma análise praticamente comparativa com um processo de registro já concedido ou informações constantes de publicações não-científicas.

(...) eu acho assim, este era o documento referencial mor para nós. Os outros documentos pontuais, por exemplo, a exclusão de um corante, que não pode ser adicionado, uma outra coisa assim de nome, a gente fazia uso também. Mas o que guiava, basicamente, o registro de medicamentos era a instrução normativa... (A4)

(...) porque sempre foi aquela dificuldade para comprar livros, nós tínhamos pouquíssimos livros, farmacopéias, estes livros mais vendidos. Tínhamos algumas coisas que as empresas distribuíam para a gente. Nós nem havíamos despertado ainda para as coisas... (A3)

(...) primeira coisa, a gente olhava muito no DEF. Não tinha computador, não tinha meio de consulta eletrônica, então a gente usava muito o DEF, que não é um dado oficial. Via-se que o produto já estava registrado, então a empresa estava pedindo o registro de um produto semelhante ou similar a esse que já está registrado nessa mesma concentração. O conceito de similaridade era básico: a mesma concentração, a mesma fórmula e o mesmo princípio ativo. Era isso que a gente checava no DEF. Se o produto não tinha registro no Brasil, aí a gente olhava no PDR<sup>19</sup> americano (...) tem registro com essa fórmula farmacêutica lá no EUA, então a gente aceitava o registro como uma nova fórmula farmacêutica. Diferente

---

<sup>19</sup> Prescription Drug Reference

de hoje, não tinha que comprovar nada. Ele podia registrar, por exemplo, um comprimido revestido que já tinha nos EUA, mas aqui, como similares não tinha, então a gente dava aquela fórmula para ele (...) Víamos primeiro, se tinha similar ou não. Se ele tinha, não se olhava à bula. A bula, na época, a gente já tinha a 110, aquele formato de bula da 110<sup>20</sup>. Bula e rotulagem não tinham legislação alguma, a gente fez até uns modelos, uns recortes de modelo de rotulagem e bula. Mais ou menos a gente seguia o que cada um tinha na sua cabeça (...) Não existia regulamentação para cartucho, (...) nada. Era tudo na base do consenso do grupo. Relatório técnico a gente olhava se tinha (...) que era aquela coisa mínima. Se tinha índice de estabilidade naquele relatório técnico. Uma análise muito mais documental e superficial, porque a própria documentação era muito insuficiente. Situação da empresa nós começamos a olhar mais na frente um pouco, acabava dando registro mesmo se a situação ainda não fosse boa. Mais lá para 97, 98, a gente começou a fazer exigência: olha a situação tal, começamos a atrelar ao registro a situação da empresa, mas isso foi mais lá na frente... (A3)

As análises das petições de alterações de registro não eram feitas a partir do processo-mãe<sup>21</sup> do medicamento em questão, eram analisadas de forma isolada. Cada nova petição era um processo novo, único, sem a consideração suficiente do registro inicial e das alterações desse registro, que já haviam sido realizadas. Nesse processo, um aspecto chama muita atenção: os técnicos recorriam ao Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) para ver se o produto já havia sido registrado no País. Presume-se que isso acontecia pela falta de um sistema ágil e atualizado de informações. Sob o ponto de vista do controle sanitário, é muito preocupante, se não, estarrecedor:

(...) a gente não trabalhava com o processo-mãe. Era com petições soltas. No caso de registro de similar, a empresa apontava o similar. O quê que a gente fazia? A gente ia no DEF da vida, na época não tinha computador, não tinha nada informatizado, então a gente usava muito o DEF, ia folheando para ver se encontrava aquele produto registrado... (A2)

---

<sup>20</sup> Legislação específica de regulamentação sobre a forma como as informações que devem constar na bula dos medicamentos deveriam se apresentar.

<sup>21</sup> Processos iniciais de concessão dos registros dos medicamentos.

A extinta SNVS utilizava como fonte de informação dos medicamentos registrados um banco de dados denominado Sistema de Informação em Vigilância Sanitária (SIVS). Como todo banco de dados, necessitava de atualização constante, por técnicos do setor responsável pelo registro de medicamentos, das alterações concedidas em medicamentos já registrados ou inclusões de novos medicamentos registrados. Esse banco de dados servia como suporte de consulta aos técnicos de vigilância sanitária para subsidiar as ações de fiscalização e consultas de produtos registrados, além de outras funções. As informações existentes nesse banco quanto aos medicamentos registrados no País refletia o caos administrativo em que a vigilância se inseria, ou seja, dados não confiáveis, incompletos e, muitas vezes, totalmente errados. Não foram poucos os momentos em que a vigilância, quando questionada por outros órgãos da administração do Governo sobre os medicamentos registrados, encaminhava respostas imprecisas. Essa situação já havia sido verificada no final de 1995, quando houve proposta de recredenciamento de todos os laboratórios farmacêuticos e seus produtos (VISCONDE, 1997, p. 69).

(...) a gente buscava similaridade no mercado. A empresa indicava um, e, se a gente detectasse que isso fosse um problema, aquela empresa que ela indicou não tem, isso se transformava numa exigência para ela indicar um (similar) mais pertinente. A gente buscava a similaridade no banco de dados da Vigilância Sanitária, que era um programa de um banco de dados que tinha lá seus problemas (...) porque ele não englobava tudo o que tinha no mercado. Então muita coisa não estava lá, muita coisa que estava lá estava errada, a gente complementava esta análise de similaridade com publicações, DEF, complementava com o Dicionário Terapêutico Guanabara (...) Então a gente buscava esta similaridade, porque o nosso banco de dados às vezes não oferecia todo o suporte ... (A3)

(...) então, na verdade, gente tinha uns listões – que, na época, vieram dois rapazes para experimentar um programinha pra gente trabalhar que dava direito a você consultar se realmente aquele era similar àquela apresentação. Era o Toninho, e o nome do outro eu não lembro. Eles trabalhavam com o Dr. Carlini na parte de programação e eles passavam aqui 15 dias, às vezes, pra desenvolver esse programa até a gente começar a fazer uso. Agora,

de onde eles buscavam esses dados pra jogar no programa eu não sei...(A6)

A estrutura e os processos de trabalho não mais atendiam às expectativas do setor industrial, e muito se discutia sobre a necessidade de transformação da vigilância sanitária. Em 1998, o Sindicato das Indústrias Farmacêuticas (Sindusfarma) se posicionou com a seguinte declaração:

(...) Uma preocupação vem incomodando os industriais farmacêuticos: a falta de um órgão de vigilância sanitária adaptado às necessidades estruturais desse mercado ampliado (...) o processo decisório de registro pode durar meses ou anos (...) Infelizmente, a vigilância sanitária nunca recebeu das autoridades de nosso país a atenção e os recursos necessários.

A declaração termina afirmando que a criação de um órgão independente seria o início para garantir, à população, medicamentos eficazes (PIOVESAN, 2002, p. 41).

Os recursos humanos na vigilância sanitária, além de escassos, eram pouco qualificados. O sistema de informação estava muito distante das necessidades e continha informações incorretas e incompletas, e os processos de trabalho não estavam definidos. Dessa forma, o processo de registro de medicamentos continuava sendo caracterizado como precário, ineficiente e burocrático.

No ano de 1998, a SVS<sup>22</sup> determinou o recredenciamento de todos os laboratórios farmacêuticos e seus respectivos produtos, na busca de conhecer o verdadeiro contingente de empresas e de medicamentos existentes no País.

No final desse período, em meio aos escândalos dos produtos falsificados, a SVS é extinta, e, em seu lugar, é instituída a Anvisa<sup>23</sup>.

---

<sup>22</sup> Em 1990, com a reforma administrativa promovida pelo Governo Collor, a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) passou a chamar-se Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS)

<sup>23</sup> Sobre este assunto, veja o trabalho de Piovesan, 2002.

### 3.4 As novas normas regulatórias de 2004

Em 1999, com a instituição da Anvisa, novas expectativas de reestruturação na área de registros de medicamentos são vislumbradas. A Lei nº 9.782/99, que criou a Agência, conferiu a ela autonomia administrativa e permitiu a contratação imediata, sem concurso, de quadros técnicos. A execução do orçamento bem maior proporcionou recursos para o treinamento de técnicos nas atividades que viessem a desempenhar, a aquisição de equipamentos de informática e a contratação de pessoal para desenvolvimento de sistemas administrativos, entre outras providências necessárias à estruturação da Agência.

Embora hoje bem mais estruturada, a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) continua sendo o “calcanhar de Aquiles” da Anvisa federal. Esse setor está hierarquicamente vinculado ao Diretor-Presidente. Nos cinco anos de existência da Anvisa, foi a Gerência Geral que mais sofreu substituição de dirigentes. Também se caracteriza como a área de maior quantidade, interna e externa, de reclamações, seja pela ausência de informações corretas quanto ao registro de medicamentos, seja por morosidade de suas concessões. Por outro lado, a quantidade de profissionais que exercem atividades nesse setor é a maior de toda a história de vigilância sanitária federal.

O setor conta hoje com livre acesso a informações técnicas, seja por meio eletrônico, seja por meio de acervo literário que compõe a biblioteca da instituição, além de consultores *ad hoc* para auxiliar os técnicos nos possíveis questionamentos de ordem técnica, decorrentes das análises de concessão de registro.

Como no modelo anterior, atualmente as solicitações de registros de produtos novos são encaminhadas à câmara técnica específica para avaliação e emissão de parecer, e os produtos similares e as suas alterações continuam sendo analisados pelos técnicos do setor de registro.

A GGMED tem suas atribuições estabelecidas pelo Regimento Interno da Anvisa e possui todos os fluxos de trabalhos mapeados e definidos. Porém segue sem uma política claramente definida para a concessão de registros de medicamentos, e as pressões do setor industrial, com suas listas de prioridades, continuam a ser a base das demandas do setor.

Por sua forma de gestão, a Anvisa necessita cumprir metas. Os prazos previstos para a concessão dos registros devem ser obedecidos, e a produtividade se transformou em palavra de ordem no setor.

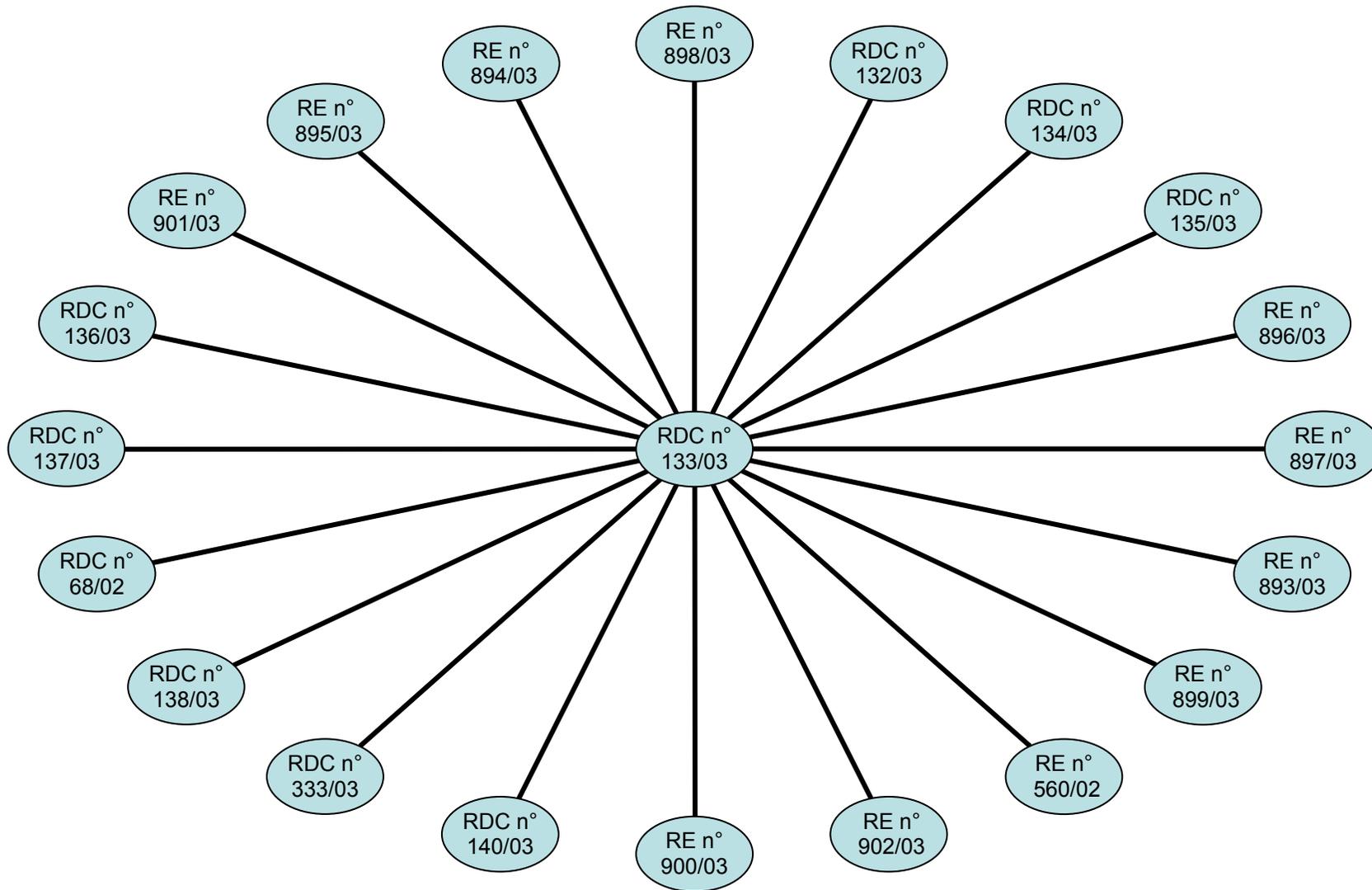
Com o início do funcionamento da Agência, os avanços foram indiscutivelmente visíveis quanto aos aspectos logísticos administrativos. O quadro técnico, mesmo que ainda em condições de contratos precários, aumentou consideravelmente. Houve alteração significativa na normativa de trabalho, que definiu detalhamentos de exigências para o registro de medicamentos novos e similares. Porém a cultura institucional citada por Souto (2004), ainda que em menor intensidade, permanece. A morosidade existe, embora não tão acentuada, e os processos de registros são analisados com maior profundidade do que em épocas anteriores.

(...) eu hoje faço muita exigência no que tem no dossiê de fabricação de produtos. (...) minhas exigências são muito relacionadas ao processo de fabricação, aos dossiês de fabricação, e isso a gente não tinha de jeito nenhum ... (A4)

(...) olhava o método da Farmacopéia, não se aprofundava como hoje. Hoje, com a exigência de validação de método, a coisa evoluiu muito ... (A1)

A base legal permanece na Lei n° 6.360/76, porém novas regras sobre a regulação sanitária que trata de registros de medicamentos novos e similares foram editadas nos anos de 2002, 2003 e 2004, conforme demonstrado no diagrama a seguir.

**Figura 2.** Diagrama das novas normas regulatórias sobre registros de medicamentos



Todas essas normas regulatórias estão em vigor e passam a compor o arcabouço legal do registro de medicamentos.

A Resolução – RDC nº 133, de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre o registro de medicamentos similares, estabelece que o medicamento registrado pela Anvisa deve ser submetido a testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica.

A equivalência farmacêutica, realizada em laboratório, serve para comprovar se a “cópia”, ou seja, o medicamento similar tem o mesmo princípio ativo, na mesma dosagem e forma farmacêutica que o medicamento de referência<sup>24</sup>. A biodisponibilidade relativa revela em qual quantidade e em quanto tempo um princípio ativo atinge a corrente sanguínea depois de administrado, em comparação com um produto de referência.

Podemos verificar que essa Resolução utilizou uma classificação dos medicamentos em grupos, de acordo com seu risco sanitário, sendo estabelecidos os ensaios e prazos para apresentação dos resultados desses ensaios à vigilância sanitária. Os medicamentos de menor risco, que são isentos de prescrição médica, ou seja, produtos de venda livre, deverão apresentar teste de equivalência farmacêutica, observadas as particularidades de prazo. Os considerados de risco médio, ou seja, os sujeitos a prescrição médica, deverão apresentar, além desse teste, os de biodisponibilidade relativa no espaço de tempo de dez anos, à medida que seus registros sejam renovados. Os medicamentos classificados como de alto risco deverão apresentar os mesmos testes depois de dezoito meses da data da publicação das novas regras.

Essa Resolução estabelece: i) medidas antecedentes ao registro de medicamento similar, como a notificação de lotes pilotos e consulta à Anvisa sobre a pertinência do medicamento indicado como de referência; ii) medidas do registro, como apresentação dos ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa, estabilidade, relatórios completos de produção e controle de qualidade da matéria-prima e produto acabado, certificado de BPF, entre outras informações; e iii) medidas pós-registro, como apresentação de todas as alterações e/ou inclusões realizadas durante o último período de validade do medicamento.

---

<sup>24</sup> Produto inovador registrado no órgão federal responsável, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente.

Como demonstração de preocupação com o arsenal terapêutico de medicamentos similares, foi editada a Resolução – RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Essa norma estabelece o reenquadramento dos produtos registrados como similares, permitindo que se mantenham como similares, desde que a empresa indique o medicamento de referência ao qual deseja se assemelhar, ou altere o seu enquadramento para medicamentos fitoterápicos, biológicos, homeopáticos, medicamentos novos, ou altere o seu enquadramento no registro de medicamentos específicos, conforme o caso.

A nova norma regulatória determina que os medicamentos similares que se mantiverem nessa categoria apresentem testes de equivalência farmacêutica e, para alguns casos, estabelece a necessidade de apresentação de relatórios de ensaios clínicos para comprovação de eficácia e segurança. Para outros, além desses ensaios, torna necessária a apresentação de estudos de biodisponibilidade relativa e, quando se tratar de associações, estudos sobre sua racionalidade.

Essa norma estabelece, ainda, prazos e critérios para apresentação de tais estudos e ensaios e institui o título de “registro precário” para medicamentos que não detêm tais estudos e ensaios no ato de solicitação de seu registro. Esse registro pode ser posteriormente cancelado, caso a análise dos resultados seja considerada insatisfatória.

A norma especifica que a Anvisa se manifestará em relação aos medicamentos que serão estabelecidos como referência. Porém especifica que a empresa que efetuar modificações na formulação desses produtos de referência e optar por não efetuar os ensaios previstos deverá propor uma posologia que garanta a segurança e eficácia desses medicamentos. Nesses casos, o medicamento será isento de apresentação de estudos clínicos e não poderá ser um produto de referência.

Esse novo ato regulatório busca corrigir equívocos do passado, quando se registraram, como similares, produtos que, de fato, apresentam inovações ainda não comprovadas por estudos clínicos. Passa a exigir que todo o mercado de similares comprove qualidade, segurança e eficácia em relação ao medicamento eleito pela Anvisa como de referência e agrega a necessidade de apresentação de relatórios de produção e controle de qualidade em conformidade com a legislação pertinente, que dispõe sobre o registro de sua categoria, por ocasião da primeira renovação, após a publicação da Resolução – RDC nº 134/03.

Essa Resolução permite que a empresa, ao optar por alterar sua fórmula, mantenha o registro e a marca do medicamento. Estabelece, ainda, que os medicamentos que não atenderem aos requisitos solicitados para comprovação do binômio risco/benefício não terão seus registros renovados, por ausência de comprovação de seu benefício, uma vez que expõem a população a “riscos sanitários desnecessários”.

A RDC n° 134/03 define os documentos que serão aceitos como comprovação científica de segurança e eficácia, indicando também as revistas indexadas aceitas pela instituição.

A Resolução – RDC n° 135, de 29 de maio de 2003, define medicamento inovador como

medicamento comercializado no mercado nacional, composto por, pelo menos, um fármaco, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência.

Entretanto, na sua ausência, a Anvisa indicará o medicamento de referência.

A legislação sanitária faz menção a medicamento novo, mas não o define. Para definir as exigências para o registro de um medicamento novo ou inovador, a Anvisa publicou a Resolução – RDC n° 136, de 29 de maio de 2003. Essa Resolução estabelece medidas pré-registro, medidas do registro e medidas pós-registro. Como medida pré-registro, estabelece a notificação de produção de lote piloto de medicamentos<sup>25</sup>. Em relação às medidas de registro, passa a exigir, entre outros dados, relatórios separados para cada forma farmacêutica. Esses relatórios devem conter informações de constituição da empresa; comprovação de cumprimento de BPF por meio de certificação e informações técnicas referentes ao texto de bula; *lay out* de rótulos e embalagens; estudos de estabilidade; ensaios pré-clínicos e clínicos, definindo, ainda de forma incipiente, a forma de apresentação dos resultados dos estudos; dados específicos de farmacodinâmica e farmacocinética; relatório de produção detalhado; controle de qualidade de matérias-primas e produto acabado. Nas medidas pós-registro, estabelece a apresentação de dados relativos à

---

<sup>25</sup> Lotes fabricados com uma quantidade mínima equivalente a 10% de lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado na produção industrial.

fase IV; listagem que contemple todas as alterações efetuadas no produto até o momento de sua revalidação, acompanhadas de cópias do DOU ou, na ausência de publicação, cópia do protocolo da petição correspondente. Passa a permitir a revalidação de medicamentos que não foram comercializados no quinquênio de sua revalidação, desde que mantido o interesse pela empresa produtora.

Durante os primeiros anos de existência da Anvisa, o SIVS continuou a ser utilizado como fonte de informação sobre os medicamentos registrados. Mas, gradativamente, os dados foram transferidos para um novo sistema de acompanhamento de processos da Anvisa, denominado Datavisa. O recadastramento realizado pelo CVS/SP não foi utilizado como base de dados para a Anvisa, embora tenha sido esse o propósito inicial. O banco de dados da Anvisa traz, então, toda a deficiência de informações, tanto quantitativas como qualitativas, dos anos anteriores, mantendo o sistema de informação muito distante das necessidades, com informações incorretas ou incompletas.

Fato de maior ordem é a verificação de que o sistema de vigilância sanitária federal ainda não sabe a quantidade de medicamentos registrados e disponíveis no País. Essa afirmação se baseia em informações constantes na própria página da Internet da Anvisa, que, ao fornecer informações gerais quanto aos medicamentos, informa um “valor estimado”: “cerca de 11 mil” para os registros de todas as categorias de medicamento (novos, similares e genéricos), sendo 7.600 o valor estimado para medicamentos similares. Informa a quantidade exata somente dos medicamentos genéricos, sendo 840 medicamentos genéricos registrados no País (ANVISA, 2003).

O desconhecimento do mercado faz com que, em diversos momentos, a Anvisa tenha de recuar em seus atos de fiscalização. Como exemplo, pode-se citar o Alerta Técnico divulgado em maio de 2003, em sua página na Internet, em que se esclareceu que a Anvisa cancelou a determinação de apreensão, em todo o território nacional, de um medicamento para uso pediátrico. Esse medicamento recebeu determinação de apreensão por ser fabricado e comercializado antes da concessão do registro. No entanto o ato de apreensão tornou-se insubsistente devido à apresentação, pela indústria detentora do registro, da comprovação da publicação do referido registro no DOU. Esse fato gerou a elaboração de Nota Técnica na GGMED, que estabeleceu critérios para prestação de informações do registro a outros setores da Anvisa e para os clientes externos. Essa nota definiu que, caso fosse necessário, a GGMED poderia solicitar, à empresa detentora do registro, cópia

de publicação no DOU do registro de medicamentos para compor o parecer conclusivo e circunstanciado sobre o registro.

## CAPITULO IV. O Programa de Validação de Registros de Medicamentos

---

"Se realmente entendemos o problema, a resposta virá dele, porque a resposta não está separada do problema".

(Krishnamurti )

### 4.1 Descrição

Ante a desorganização, a desatualização e as incorreções constantes em seu sistema de informações, em outubro de 1998 a antiga Secretaria de Vigilância Sanitária publicou a Portaria SVS/MS n.º 801, de 7 de outubro, que tornava obrigatório o recadastramento, naquele órgão, de todos os medicamentos registrados no País. A iniciativa se justificava pela necessidade de informações que auxiliassem a coibir as fraudes com medicamentos registrados no Ministério da Saúde. Além disso, o recadastramento supriria a ausência de um sistema que pudesse fornecer informações precisas, de forma ágil, o que impedia os órgãos competentes, encarregados da vigilância sanitária, de desempenhar a contento suas atividades.

Essa Portaria determinava que todos os medicamentos, comercializados ou não no País, fossem cadastrados no Ministério da Saúde, sob pena de terem seu registro cassado, e elencava todas as informações que deveriam compor o cadastro.

Tal medida reforçava a iniciativa do CVS/SP que, naquele momento, outubro de 1998, tornou disponível, a empresas do setor farmacêutico, um aplicativo computacional, desenvolvido em conjunto com a OMS, para o recadastramento das indústrias farmacêuticas e seus medicamentos.

Em setembro de 1999, o CVS/SP, com a colaboração da Anvisa, tornou disponível, no seu endereço na Internet, o Cadastro de Empresas de Medicamentos, para que fosse efetivado o recadastramento determinado pela Portaria SVS/MS n.º 801, de 7/10/98.

O recadastramento foi efetuado pelas indústrias farmacêuticas sob orientação de que as informações prestadas quanto aos medicamentos deveriam estar “de acordo com o que estava sendo comercializado”. Essa orientação tornava necessário proceder à verificação integral, pela Anvisa, das informações apresentadas no referido cadastro.

A necessidade da verificação das informações prestadas pelas indústrias se baseava em dois pontos. Primeiro, era preciso saber o que realmente estava sendo comercializado, ou seja, o que a empresa estava, de fato, oferecendo para o uso. Segundo, porque tais informações não poderiam simplesmente ser acatadas pela Anvisa, mas deveriam ser analisadas e avaliadas tecnicamente, para verificar se não havia nenhuma alteração entre o que havia sido informado e o que havia sido autorizado pela Anvisa. Por exigência legal, é necessária uma solicitação por parte da empresa para a realização de alterações no registro dos produtos, e, por parte da Anvisa, uma análise, um parecer e uma publicação no DOU referente ao pedido em questão.

Em setembro de 1999, 305 laboratórios farmacêuticos haviam recadastrado seus 9.029 produtos, totalizando 23.558 apresentações registradas, sendo que 58% delas não eram comercializadas naquele momento, de acordo com as informações dos próprios laboratórios produtores.

Porém como realizar a verificação dos dados informados no recadastramento?

A Diretoria de Medicamentos da Anvisa era responsável por realizar a tarefa de verificação das informações cadastradas pelas empresas. Sendo assim, iniciou a elaboração de uma proposta de comprovação documental das informações prestadas, ou seja, a validação das informações enviadas pelas empresas no recadastramento.

Uma experiência piloto de validação integral foi então realizada, e, como estratégia de validação, foi definida a comparação dos dados informados no recadastramento com os dados constantes nos processos de registro dos respectivos medicamentos, entendendo-se que o que constava no processo seria o autorizado pela Anvisa, portanto o dado correto, em vigor.

A experiência piloto foi determinante para a escolha de que itens, dentre os informados pelas empresas no recadastramento, seriam necessários ao processo de validação, uma vez que as exigências de recadastramento continham informações não solicitadas pela legislação base do processo de registro. Dados como, por

exemplo, o código de barras, compunham o banco de dados do cadastro (CEM/CVS-SP), porém não eram exigidos como informações necessárias ao processo de registro e não eram informações presentes nos bancos de dados da Anvisa. Portanto, esse tipo de informação não poderia ser escolhido para ser validado.

Nessa etapa, também foi possível identificar as diversas fontes de informação disponíveis na Anvisa, informatizadas ou não, para auxiliar na validação, relacionadas a seguir.

- SIVS (Sistema de Informação em Vigilância Sanitária): base de dados informatizada, com informações referentes a empresas e seus produtos.
- SIVS-ATP (Sistema de Informação em Vigilância Sanitária – Análise Técnica de Processos): sistema informatizado de cadastramento e localização interna das petições encaminhadas à GGMed.
- SINPAR (Sistema Integrado de Protocolo e Arquivo): sistema informatizado para cadastramento de quaisquer documentos protocolados no Ministério da Saúde, com exceção das petições de alteração de um produto já registrado.
- Arquivo: serviço de guarda de processos, que continha os processos em papel, analisados pela vigilância sanitária federal desde a instituição do registro de medicamentos no País.

Todas essas fontes foram utilizadas pelo Programa Z, com exceção do SINPAR, por se tratar de sistema cuja alimentação era realizada com dados originados no SIVS. De cada um dos sistemas e serviços, eram retiradas informações que se complementavam, uma vez que não se conseguiam obter dados precisos e completos isoladamente, em nenhum dos sistemas.

Na experiência piloto, verificou-se também a necessidade de definição do que foi denominado “universo de trabalho”, ou seja, quais seriam os processos em que se realizaria a validação, visto que o quantitativo de processos e, conseqüentemente, de medicamentos variavam de um sistema para outro. Para isso foram elaboradas listas de todos os processos relacionados nas bases de dados do CEM/CVS-SP, SIVS e dos processos constantes no arquivo, sendo estes últimos denominados processos físicos.

Uma análise comparativa era realizada com as informações das listagens emitidas. Nessa comparação, várias situações foram identificadas e segregadas nas seguintes formas: i) processos que estavam relacionados no físico e no CEM/CVS-SP; ii) processos que estavam relacionados no SIVS e no CEM/CVS-SP; iii)

processos que estavam relacionados no físico e no SIVS; iv) processos que constavam apenas no físico; v) processos que estavam relacionados apenas no CEM/CVS-SP; vi) processos que estavam relacionados apenas no SIVS; e vii) processos que estavam relacionados no SIVS, físico e CEM/CVS-SP.

Nenhuma lista foi gerada a partir dos dados do SIVS-ATP para a utilização na análise comparativa, pois esse sistema não permitia a emissão de relatórios.

A partir da justaposição das situações relatadas nos itens “i” e “vii”, era elaborada nova listagem, sendo esta o universo de trabalho inicial. Mais adiante, eram incorporados a esse universo os processos que se encontravam na situação “iv”, concernentes aos produtos pelos quais as empresas mantinham interesse.

Os processos não localizados, ou seja, os processos que se enquadravam nas outras situações relacionadas, eram motivos de buscas. Quando não se obtiam resultados satisfatórios, era solicitada a documentação à empresa detentora do registro, na tentativa de remontá-los.

A experiência piloto foi a “modelagem” de todo o processo de validação utilizado. As dificuldades verificadas – algumas já citadas – foram motivos de ajustes realizados e utilizados tanto na própria experiência piloto como no trabalho das validações subseqüentes.

Em 2000, com os primeiros resultados da experiência piloto, a Diretoria Colegiada da Anvisa, pela necessidade de cumprir a Portaria n° 801, de 7/10/98, e a Recomendação n° 46, da CPI de Medicamentos da Câmara dos Deputados, do ano de 2000, aprovou a implementação do Programa de Validação de Registros de Medicamentos, mais conhecido como Programa Z. Porém, somente em 9 de setembro de 2002, por meio da Portaria n° 504, foi instituída a Gerência de Validação de Registro de Medicamentos (GVREM), vinculada à GGMed, com as seguintes competências: i) validar as informações cadastradas pelas empresas farmacêuticas; ii) estruturar e manter atualizado o banco de dados oficial referente aos medicamentos registrados no País; iii) revalidar tecnicamente a concessão de registro de medicamentos no que se refere a eficácia, segurança e relação custo/benefício; iv) propor alterações na legislação pertinente ao registro de medicamentos à luz do conhecimento científico atualizado; v) manter atualizados os processos operacionais padrões para análise técnica das petições referentes ao registro de medicamentos e suas alterações; vi) estruturar e manter atualizadas as rotinas informatizadas para andamento e análise das petições e processos de

registros e de outros documentos à luz do conhecimento científico atualizado; vii) analisar tecnicamente as concessões de registro de medicamentos e de suas alterações de empresas farmacêuticas que estejam em processo de validação; viii) dar publicidade às decisões referentes às análises técnicas dos processos e das petições de empresas farmacêuticas em processo de validação; ix) elaborar notas técnicas referentes a temas considerados relevantes e pertinentes ao processo de registro de medicamentos, com vistas a disseminar, a todas as áreas da Anvisa, informações sobre possíveis riscos na composição, indicação e utilização dos produtos; x) fomentar o intercâmbio de informações entre os técnicos da GVREM e aqueles das áreas da Anvisa; e xi) propor a concessão, indeferimento, alteração, revalidação, retificação, dispensa, cancelamento e caducidade de registro de medicamentos, de empresas que estivessem em processo de validação.

No período de 2000 a 2002, o Programa de Validação de Registros de Medicamentos já estava estruturado e realizava grande parte das atribuições conferidas a ele pela Portaria nº 504/02. Porém, durante esse período, não estava regularizado pelo Regimento Interno da Anvisa, não fazendo parte de sua estrutura formal. Cabe ressaltar que, mesmo havendo sido instituída uma gerência com denominação específica, sempre era referida como Programa Z.

O Programa estava organizado em três grandes fases diferenciadas, porém, totalmente interligadas, conforme se segue.

#### Fase 1. Validação documental

Possuía o objetivo de validar as informações cadastradas pelas empresas farmacêuticas no Cadastro de Empresas e Medicamentos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, de forma que se estruturasse um banco de dados oficial, referente aos medicamentos registrados no País, buscando a comparação entre a informação prestada pela empresa e a documentação constante nos processos de registro e autorização de funcionamento, constantes nos arquivos da Anvisa.

#### Fase 2. Validação técnica

Na fase 2, era realizada a reavaliação técnica da concessão de registro de medicamentos no que se refere a eficácia, segurança e relação risco/benefício, buscando harmonizar as informações com as constantes no CEM/CVS/SP e as constantes no processo de registro e complementá-las.

### Fase 3. Validação laboratorial

Após passar pelas fases 1 e 2, o medicamento ingressava na fase 3, para se verificar sua conformidade com a fórmula e parâmetros aprovados no ato da concessão do registro, por meio de avaliação laboratorial, ou seja, para se verificar se o produto que se encontra na cadeia de consumo corresponde à composição e a todos os aspectos aprovados no ato da concessão do registro, tais como embalagem, rotulagem e metodologia analítica.

O Projeto iniciou com apenas um técnico e cinco colaboradores. Ao longo do trabalho, a equipe técnica e de apoio foi ampliada, chegando a ser composta, em 2002, por 26 farmacêuticos, 1 médico, 2 digitadores e 3 secretárias, além do apoio técnico e da equipe de desenvolvimento de sistemas, constituída de 3 analistas de sistemas e 1 *webdesigner*.

Para o pleno cumprimento dos objetivos descritos nas três fases do Programa, a equipe foi organizada em grupos distribuídos da maneira seguinte.

- G1 – Grupo de Organização e Controle de Documentos: responsável pelas atividades de relacionar todos os processos, gerar as listagens dos sistemas de informações e definir o universo de trabalho de cada empresa em processo de validação. Possuía como atribuição, também, o trâmite interno e externo de todos os processos de registro e seus respectivos expedientes.
- G2 – Grupo de Validação: formado por técnicos responsáveis pela validação documental, ou seja, pela fase 1 do Programa. Esses técnicos realizavam a comparação das informações do CEM/ CVS-SP com as informações existentes nos respectivos processos de autorização de empresa e registro de medicamentos existentes na Anvisa. Essa comparação era efetuada por técnicos farmacêuticos, por meio de um sistema informatizado, desenvolvido especificamente para esse fim, denominado Validoc – Sistema de Validação Documental de Processos de Registro de Medicamentos.
- G3 – Grupo de Análise Técnica: esse grupo era responsável pela fase 2 do Programa. Cabia aos seus técnicos analisar e emitir parecer técnico do resultado de análise, bem como sugerir os encaminhamentos que deveriam ser adotados das petições e processos analisados.
- G4 – Grupo de Publicação: grupo responsável pela digitação e encaminhamento, à Imprensa Nacional, dos resultados das petições e processos analisados, assim

como seu acompanhamento, para atualização do banco de dados de medicamentos validados.

Periodicamente eram realizados rodízios entre os técnicos que integravam cada grupo, de maneira que se permitisse que todos estivessem capacitados para o desempenho das atividades realizadas pelo Programa.

Todo o processo de validação, tanto documental, como técnica, seguia um fluxo estabelecido, e vários instrumentos foram desenvolvidos para facilitar e controlar os trabalhos realizados pelo Programa, apresentados a seguir.

- Validoc: sistema informatizado, desenvolvido especificamente para a validação dos medicamentos cadastrados pelas empresas no Cadastro de Empresas e Medicamentos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, de uso interno da equipe técnica do Programa Z. Esse sistema permitia: i) validação dos dados referentes à empresa; ii) validação, por apresentação, dos medicamentos cadastrados no CEM/ CVS-SP; iii) emissão de vários relatórios; iv) inclusão de novas apresentações de um medicamento e/ou de novos medicamentos cujo registro tivesse sido publicado após o cadastro no CEM/ CVS-SP.

- Manual de Validação: manual de procedimentos de validação, para uso dos técnicos do Programa Z, usuários do Validoc. Esse manual foi desenvolvido com o objetivo de padronizar os procedimentos para Validação Documental dos Processos de Autorização de Funcionamento de Empresas e de Registros de Medicamentos.

- NTZ – Notas Técnicas do Programa Z: notas de cunho técnico, referentes a questões consideradas relevantes, vinculadas direta ou indiretamente à análise de um processo de registro de medicamento, que serviam de orientação para o processo de outros medicamentos.

- POPs – Procedimentos Operacionais Padrões: para análise técnica e organização administrativa dos processos e petições referentes à concessão de registro de medicamentos e suas alterações.

- Cadastro de Medicamentos Validados: banco de dados estruturado a partir dos medicamentos já validados e com registro publicado no D. O. U., com atualização constante, à medida que houvesse inclusão de novos produtos validados e/ou alterações de quaisquer das especificações do produto.

- Control Z: sistema informatizado, desenvolvido para uso interno do Programa Z, que permitia o gerenciamento da movimentação no setor dos documentos (processos, petições etc.) referentes às empresas em validação. Permitia ainda a emissão de pareceres técnicos em formulários padronizados, exigências e

comunicados encaminhados às empresas, frutos da análise técnica de tais documentos, bem como o controle dos prazos concedidos às empresas para o cumprimento de exigências.

Durante o desenvolvimento do Programa Z, vários convênios foram firmados com instituições acadêmicas para a realização, principalmente, das fases 2 e 3 do Programa. A fase 3 incluía a participação dos estados, laboratórios centrais das unidades federadas (LACENS) e Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde (INCQS).

A partir da experiência piloto de validação realizada com a Empresa A, a metodologia utilizada pelo Programa foi a de validar todos os produtos de uma mesma empresa antes de passar a analisar os produtos de outra.

Tendo-se verificado, por análise de relatórios de comercialização apresentados pelas indústrias à Anvisa, que as 26 maiores empresas farmacêuticas detinham 80% do mercado, em vendas de produtos, utilizaram-se, como critério de ordem para a validação, as empresas com o maior número de produtos vendidos, de acordo com um *ranking* dos laboratórios farmacêuticos, elaborado com informações extraídas dos relatórios de comercialização, apresentados à Câmara de Medicamentos da Anvisa em janeiro de 2000.

Selecionada a empresa pelo critério mencionado, o próximo passo era segregar todos os processos referentes aos registros de seus produtos. Para essas tarefas, eram elaboradas listas de produtos com o respectivo número de processo e solicitação desse processo ao arquivo da Anvisa. Assim como os processos e todas as petições protocoladas eram encaminhadas ao Programa Z para a validação documental e técnica, sempre tendo como referências as informações prestadas pela empresa ao Cadastro de Empresas e Medicamentos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Iniciava-se a etapa de validação documental, que consistia na comparação entre a informação prestada pela empresa e a verificada no processo. Os casos em que as informações não coincidiram, eram considerados como discrepâncias, que deveriam ser equacionadas. A solução para equacioná-las não cabia, necessariamente, às indústrias farmacêuticas. Em diversos processos, foram verificadas falhas, como por exemplo, a ausência de publicação de autorização de determinadas alterações do registro cuja petição constava como deferida dentro do processo. Esses casos ocasionavam uma série de providências que deveriam ser efetuadas pela Anvisa.

Durante essa etapa, era emitido um relatório de discrepâncias e providências a ser adotadas, direcionado às indústrias, para que elas pudessem apresentar os devidos esclarecimentos e realizar as ações necessárias para saná-las. Um outro relatório de providências era direcionado à Anvisa, para que essa instituição pudesse equacionar as discrepâncias originadas em falhas dos processos, como a do exemplo descrito acima.

As providências necessárias para a solução por parte das indústrias consistiam na apresentação de documentações oficiais, como publicações no DOU, que comprovassem que as discrepâncias verificadas durante a fase 1 estavam autorizadas pela Anvisa. Em muitos casos, as empresas apresentavam petições protocoladas, que nunca haviam sido analisadas. A Anvisa, por sua vez, realizava retificações de autorizações publicadas no DOU e publicações de petições deferidas e nunca publicadas, entre outras.

Iniciava-se, paralelamente a essa fase, o que foi concebido como fase 2, ou seja, a documentação referente ao registro de um determinado medicamento passava novamente por análise técnica, em que se avaliava o produto quanto a segurança e eficácia, tendo como base as documentações científicas entregues pela empresa e informações sobre o assunto, buscadas em literatura mais recente e na Internet. Em vários momentos da fase 2, foram também solicitados pareceres técnicos a consultores *ad hoc*. Essa fase apresentou algumas definições importantes, como o cancelamento de registro de alguns medicamentos ou restrições de uso de alguns medicamentos. Foi uma fase em que muitas exigências eram realizadas às empresas para a devida adequação técnica de seus medicamentos.

Uma vez que as empresas apresentavam as informações e ajustavam seus produtos às exigências definidas pelo Programa e que a Anvisa também providenciava sua parte, os produtos passavam para a categoria de harmonizados, ou seja, não havia mais discrepância entre a informação prestada e a constante no seu processo de registro.

Vários itens, tanto do registro de medicamentos como das empresas produtoras, elencados no quadro seguinte, eram analisados, passando por todo o processo descrito.

**Quadro 1.** Itens do processo de autorização de funcionamento de empresas de medicamentos a ser validados

01. Número do processo
02. Razão social
03. Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ)
04. Endereço completo
05. Número da autorização de funcionamento
06. Data da publicação
07. Número da Portaria/Resolução (que publicou a autorização de funcionamento)
08. Atividades autorizadas<sup>26</sup>
09. Classes autorizadas<sup>27</sup>
10. Responsável técnico
11. Número de inscrição no Conselho/UF
12. Representante legal

Esses mesmo itens eram validados para a autorização especial<sup>28</sup>.

**Quadro 2.** Itens do processo de registro de medicamentos a ser validados

1. Número do processo
2. Número de registro
3. Nome comercial
4. Princípio ativo
5. Número de Portaria/Resolução que publicou o registro
6. Data de publicação
7. Embalagem primária (acondicionamento)<sup>29</sup>
8. Quantidade na embalagem primária
9. Unidade de medida
10. Embalagem (embalagem secundária)<sup>30</sup>

<sup>26</sup> São atividades técnicas para qual a empresa se encontra habilitada junto ao órgão de vigilância sanitária, como, por exemplo, exportar, produzir, transportar etc.

<sup>27</sup> Refere-se às classes de produtos para as quais as empresas estão autorizadas a exercer suas atividades.

<sup>28</sup> Autorização concedida a empresas que trabalham com medicamentos sob controle especial, como, por exemplo, psicotrópicos e entorpecentes.

<sup>29</sup> Diz respeito à primeira embalagem do medicamento: blister, strip, etc.

11. Quantidade na embalagem
12. Via de administração
13. Forma farmacêutica
14. Prazo de validade
15. Classe terapêutica
16. Restrições de uso
17. Cuidados de conservação
18. Origem<sup>31</sup>
19. País de fabricação
20. País de importação
21. Composição
22. Bula

Todos esses itens eram validados e cadastrados no banco de dados do Programa. Além desses itens, cadastrados pelas empresas no Cadastro de Empresas e Medicamentos, foram acrescentadas, à base de dados dos produtos validados, outras informações, relacionadas no Quadro 3.

**Quadro 3.** Itens do processo de registro de medicamentos acrescentados à base de dados do Programa Z

1. Descrição completa da apresentação do medicamento, sem abreviaturas
2. Complemento de apresentação (conta-gotas, seringa etc.)
3. Tipo de medicamento (monodroga ou associação)
4. Destinação (institucional, comercial, restrito a hospitais etc.)
5. Código de barras do produto (EAN)
6. Classificação do medicamento:
  - agrupador (genérico, isento, novo, similar)
  - grupo (alopático, homeopático)
  - subgrupo (sintético, extrativo, mineral etc.)
  - item (entorpecente, psicotrópicos, hemoderivado etc.)
7. Metodologia analítica utilizada pelo fabricante, para o produto acabado e matéria-

<sup>30</sup> Diz respeito à embalagem comercial do produto, tipo de embalagem e quantidade unitária do produto por embalagem.

<sup>31</sup> País onde o produto é fabricado, embora sua importação seja de outro país, diferente do país de fabricação.

prima

8. Comercializado (sim ou não)

9. Razão social do fabricante, quando se tratar de produto importado

10. Forma de importação (produto acabado, granel)

11. Relacionamentos com outras empresas:

- tipo de relacionamento (terceirização ou prestação de serviços)
- razão social da empresa relacionada
- serviço terceirizado (etapas da produção)

Todas essas informações foram analisadas durante a fase 2, e os itens incluídos foram considerados relevantes pela equipe técnica para os posteriores controles sanitários dos medicamentos.

Após passar por todo esse procedimento de verificação, cada apresentação de um determinado produto tinha seu registro publicado no DOU, com todas as informações validadas, que passavam a fazer parte do Banco de Dados de Medicamentos Validados.

As informações e o modelo de publicação no DOU utilizados para os medicamentos validados eram diferenciados dos usados convencionalmente pela Anvisa, conforme demonstra o Quadro 4:

**Quadro 4:** Informações constantes nos modelos de publicação efetuados pela Anvisa

Informações constantes no modelo diferenciado de publicações de medicamentos efetuadas pelo Programa Z	Informações constantes nas publicações usuais de medicamento
Razão social Autorização/cadastro Princípio ativo Protocolo/data de petição Nome comercial Número do processo Número de registro Número da portaria/resolução Data de publicação Apresentação do produto Classe terapêutica Vencimento do registro	Nome da empresa Autorização/cadastro Nome do produto Complemento do nome Número do processo Número do registro Destinação Apresentação do produto Vencimento Classe/categoria Descrição Validade

Informações constantes no modelo diferenciado de publicações de medicamentos efetuadas pelo Programa Z	Informações constantes nas publicações usuais de medicamento
Classificação do medicamento Prazo de validade Via de administração Código ean (cód. barras) Origem País fabricante País de importação Forma de importação Tipo de medicamento Comercializado Destinação Composição Restrição de uso Cuidados de conservação Assunto descrição	não consta não consta

Fonte : Anvisa/GVREM 2002.

Finalizada a validação do produto, toda e qualquer alteração de suas características, bem como novos registros peticionados pela empresa, seguiam sendo analisados pelo Programa Z, de forma que se garantisse a atualização da base de dados e a padronização dos procedimentos técnicos de análise, com exceção de medicamentos genéricos, imunobiológicos, homeopáticas e produtos fitoterápicos, cujos processos ou petições de alteração eram encaminhados às respectivas áreas, retornando ao Programa Z para publicação no DOU, em formato diferenciado.

A publicação dos registros dos medicamentos de determinada empresa que estivesse com todos os seus produtos validados era realizada em um só tempo, ou seja, era emitida, para publicação, uma lista com as informações descritas acima, no modelo diferenciado. No *caput* da publicação, ficava estabelecido que tais informações, publicadas naquele momento, passavam a ser as informações oficiais quanto às empresas e seus produtos. Poderia ser considerado um marco entre uma série de equívocos e uma nova realidade. Todas as informações, de natureza técnica ou documental, haviam sido verificadas, e os ajustes necessários, realizados. Não deveria haver mais a possibilidade de se encontrarem produtos no

mercado com especificações diferentes daquelas que constavam no registro concedido pela Anvisa e publicado no DOU. Não havia mais pendências de análises de petições que justificassem tal ocorrência.

As referências, para posterior monitoramento dos medicamentos com registro validado, estavam publicadas no DOU. Esses produtos ingressavam em uma terceira etapa, denominada fase 3.

Até o início da fase 3, o número de empresas que estavam no processo de validação pelo Programa Z era três, denominadas, neste estudo, empresas A, B e C. Após o início da fase 3, foi iniciado o processo de validação – fase 1 – na quarta empresa, a Empresa D.

A principal característica do enfoque analítico do Programa na fase 3 era a análise das informações sobre as características físicas, físico-químicas, químicas e biológicas constantes nos processos de registro dos produtos, bem como as metodologias analíticas descritas, verificando se essas informações estavam em conformidade com o produto comercializado e se elas tinham fundamento científico. Essa fase foi realizada com a participação do INCQS, LACENS dos estados, órgãos das vigilâncias sanitárias estaduais e a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras da Anvisa. Essa fase do Programa identificou vários pontos de fragilidade do sistema de vigilância em medicamentos, no que diz respeito às análises laboratoriais, como, por exemplo, a ausência de metodologias analíticas oficiais para diversos medicamentos registrados e comercializados no País.

Várias reuniões foram realizadas com representantes desse grupo de entidades participantes, para a definição do processo de coleta e análise dos produtos, buscando minimizar os possíveis pontos de entrave dessa etapa. Dessa forma, a fase 3 foi “desenhada”, e os procedimentos para as análises foram definidos conforme se segue.

- Modalidade de análise: as análises que seriam realizadas deveriam ter caráter fiscal.
- Ensaio a ser executado: descrição, aspecto, análise de rótulo, pH, uniformidade de conteúdo, identificação, teor, substâncias relacionadas e de degradação, dissolução, análise microbiológica, pirogênio e  $IaI^{32}$ .
- Na análise de rótulo, além da verificação da sua conformidade com o processo de registro e a legislação vigente, deveria ser também verificado se a bula

---

<sup>32</sup> LAL – Limulus Amebócito Lisado. Método analítico utilizado para detecção de endotoxinas bacterianas.

apresentava discrepâncias em relação ao registrado, e isso, ser informado por meio de relatório.

- Ordem de utilização das farmacopéias para as referências de escolha dos métodos analíticos a serem utilizados: Farmacopéia Brasileira, USP 24<sup>33</sup> e Farmacopéia Britânica 2000.
- As Coordenações de Portos, Aeroportos e Fronteiras da Anvisa, dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, ficariam com a responsabilidade de coleta de amostras dos produtos que tivessem passado por todas as fases de produção e acondicionamento no Exterior – medicamentos importados (produtos acabados).
- O órgão de Vigilância Sanitária estadual, onde estava instalado o parque fabril das empresas farmacêuticas que tiveram os processos de registro validados, ficaria com a responsabilidade da coleta de amostras dos produtos nacionais, incluindo-se aqueles que, embora importados, não se encontrassem em sua forma definitiva, requerendo acondicionamento antes de se converterem em produto acabado (produtos a granel).

Em relação à execução dos ensaios, foi realizada uma análise comparativa entre o método registrado pelo fabricante e o constante nas farmacopéias brasileira, americana e britânica, com o objetivo de se verificarem variações significativas. Nos casos em que foram identificadas diferenças entre as metodologias, adotou-se, como critério, executar as duas metodologias e, no laudo de análise, fazer constar os resultados obtidos pelo método oficial, sendo anexado a esse laudo um relatório sobre o método do fabricante, caso fosse necessário.

Todo o processo preparatório para as análises passava pela leitura do processo de registro dos medicamentos validados, principalmente do conteúdo referente às características do produto e às metodologias analíticas. Todas as informações necessárias a essa leitura eram encaminhadas pelos técnicos do Programa Z ao INCQS.

Devido à ausência de substâncias químicas de referência no INCQS e de metodologias analíticas oficiais para diversos medicamentos, foi definida uma estratégia para execução dos ensaios. A estratégia passava por dividir essa fase do Programa em duas etapas: etapa 1, em que seriam analisados os medicamentos validados que se encontravam em comercialização; que possuíam metodologia analítica oficial e substância química de referência no INCQS; etapa 2, em que

---

<sup>33</sup> Farmacopéia Americana 24ª Edição.

seriam incluídos os medicamentos que possuíam metodologia analítica oficial e cujas substâncias químicas de referência deveriam ser adquiridas pelo INCQS.

Dos 402 medicamentos validados até o início da fase 3, 150 (37,31%) eram comercializados, e 252 (62,69%) não eram comercializados; 140 (34,83%) possuíam metodologia analítica oficial, e 262 (65,17%) não possuíam; para 138 medicamentos (34,33%), existia substância química de referência (SQR) requerida para as análises, e, para 264 (65,67%), não existiam as SQR requeridas para as análises no INCQS. Portanto, pelo critério definido para realização da etapa 1, ou seja, possuírem SQR, foram selecionados 37 (24,67%) produtos entre os 150 comercializados, sendo 23 da Empresa A e 12 da Empresa B, uma vez que as empresas C e D não haviam concluído o processo das fases 1 e 2 do Programa Z.

Durante o ano de 2002, a GVREM passou por reestruturação administrativa, culminando na sua extinção no ano de 2003, por meio da Portaria nº 385, de 4 de junho.

#### **4.2 Resultados do processo de validação**

O desenvolvimento do Programa Z ocasionou vários desdobramentos, seja no âmbito do setor regulado, seja na esfera da vigilância sanitária. Um deles foi a reorganização dos setores de assuntos regulatórios das indústrias cujos registros foram submetidos à validação. As empresas se depararam com uma situação em que, muitas vezes, nem elas mesmas tinham ciência da situação em que se encontravam seus processos na Anvisa. Algumas vezes não conseguiam justificar ou comprovar os passos das modificações realizadas em seus produtos. Muitas das documentações exigidas pelo Programa Z não existiam mais nas empresas, não havia petições que justificassem as alterações, e os documentos técnicos que as justificavam tinham de ser, muitas vezes, remontados ou buscados na sua empresa matriz. Para regularizar sua situação, as empresas contrataram pessoal, reavaliaram os registros que realmente lhes interessavam e cancelaram muitos deles, porque não havia mais interesse no comércio daqueles medicamentos ou porque entendiam que não compensava a realização de esforços para demonstrar o que era solicitado. Alguns processos eram muitos antigos e estavam sem atualização, fato que ocorreu tanto com os processos de registro na Anvisa, como com as empresas.

Outro ponto que deve ser destacado são os treinamentos oferecidos para os técnicos da Anvisa. Foram realizadas cinco palestras de temas relacionados a

estudos pré-clínicos de medicamentos, um painel sobre terapia de reposição hormonal; foram encaminhados técnicos para participação em congressos e em cursos relativos a temas técnicos, como dissolução e estudos de estabilidade, em extensão em Direito Sanitário e em especialização em Saúde Coletiva e Vigilância Sanitária. Foi também realizado o curso de formação especializada em análises para registro de medicamentos. Esse curso foi dividido em três grandes módulos: toxicologia, tecnologia farmacêutica e controle de qualidade, todos com aulas teóricas e desenvolvimento prático, sendo uma parte desenvolvida no laboratório de toxicologia da Fiocruz, e outra parte, nos laboratórios analíticos do Centro Universitário Franciscano, em Santa Maria, no Rio Grande do Sul.

O curso de formação especializada em análises para registro de medicamentos merece especial menção, visto que foi o primeiro curso desenvolvido pela Anvisa com o objetivo de formar profissionais com conhecimento técnico necessário para analisar as informações contidas nas petições de registro de medicamentos. Isso não quer dizer que não existissem cursos sobre o tema registro de medicamentos anteriormente, porém tais cursos, em geral, eram desenvolvidos e aplicados pela indústria farmacêutica que oferecia vagas aos técnicos da Anvisa. Além disso, esse curso ensejou a apresentação de várias monografias, que hoje podem ser consultadas, referentes aos assuntos técnicos diretamente ligados a conhecimentos importantes para a análise técnica das solicitações de registros e suas alterações.

Outro exemplo de resultado positivo para a vigilância de medicamentos foi a definição de mecanismos para a nomenclatura das Denominações Comuns Brasileiras (DCB). No Brasil, a última lista de Denominação Comum Brasileira havia sido publicada em 1996, por meio da Portaria do Ministério da Saúde nº 1.179, de 17 de junho. Essa Portaria servia de base tanto para as indústrias farmacêuticas, quanto para os técnicos da Anvisa, que utilizavam a nomenclatura das substâncias ativas na descrição da composição dos medicamentos, pois o código DCB das substâncias tinha de ser informado nos formulários de solicitação de registro.

Entretanto, não havia sido definida a competência do órgão regulador para proceder à atualização e o aperfeiçoamento da DCB. Muitos nomes constantes nessa Portaria estavam eivados de erros, e o banco de dados da Anvisa, além de repetir tais erros, logicamente, induzia outros na ocasião do processamento dos pedidos de registro. Várias inclusões eram feitas com a utilização de sinônimos de nomenclaturas já registradas, nomes com erros de grafia,

anglicismos e outros, gerando conflitos de nomenclatura. Isto ocorria em razão da ausência de: i) norma de registro de nomenclatura de fármacos e excipientes no País; ii) atualização constante da DCB; e iii) disponibilidade dessas informações aos usuários.

Diante dessa realidade, o Programa Z, em parceria com o Conselho Federal de Farmácia (CFF) e o Centro Brasileiro de Informações em Medicamentos (Cebrim), com a participação da Farmacopéia Brasileira – sem a qual todo o processo não teria o respaldo necessário –, desenvolveu o projeto denominado *Harmonização de nomenclatura de fármacos e de excipientes utilizados em medicamentos*. Esse projeto culminou na publicação da Resolução – RDC nº 276, de 22 de outubro de 2002 (republicada em 12 de novembro de 2002), que estabelece normas para a nomenclatura de denominações comuns brasileiras de fármacos ou medicamentos e regras para a tradução de denominações comuns de fármacos ou medicamentos do inglês (DCI ou INN) para o português (DCB), além da criação de um banco de dados de fármacos e excipientes revisados dentro das normas propostas.

Outros resultados da fase 1 do Programa permitiram constatar que havia diferenças entre os medicamentos registrados e os comercializados. Essa comprovação foi possível devido à análise de cada um dos itens definidos a ser validados. As diferenças encontradas foram chamadas, conforme descrito anteriormente, de discrepâncias.

Na Tabela 3 podemos verificar os itens avaliados e os quantitativos discrepantes referentes às empresas A, B, C e D.

**Tabela 3** – Discrepâncias verificadas, referentes às empresas A, B, C e D

ITENS VALIDADOS	TOTAL DE DISCREPÂNCIAS	TOTAL (%)
Número de registro	445	5,74
Nome comercial	216	2,80
Nome princípio ativo	78	1,00
Número de processo	204	2,63
Número de portaria	577	7,45
Data publicação do registro	553	7,14
Revalidação do registro	366	4,72

ITENS VALIDADOS	TOTAL DE DISCREPÂNCIAS	TOTAL (%)
Embalagem primária	233	3,00
Quantidade na embalagem primária	313	4,04
Unidade de medida	68	0,88
Embalagem secundária	140	1,80
Quantidade na embalagem secundária	1157	14,94
Via de administração	112	1,44
Forma farmacêutica	344	4,44
Prazo de validade	179	2,31
Classe terapêutica	92	1,20
Restrição de uso	103	1,33
Cuidados de conservação	676	8,75
Origem	230	3,00
País de fabricação	312	4,02
País de importação	150	1,93
Composição	677	8,74
Bula	518	6,70
	7.743	100

Fonte: Anvisa/Programa Z (2002).

O universo de apresentações analisadas, resultando nos dados demonstrados na Tabela 3 foi de 2.671 registros (apresentações) validados. Não foram considerados os registros cancelados, que somaram 986, totalizando 3.657 registros considerados validados.

No total, foram verificados 7.743 itens discrepantes em 2.671 registros validados. Esse quadro demonstra o peso de cada item em relação ao total de discrepâncias, ou seja, de 7.743 itens validados, 5,74% eram no item número de registro, por exemplo.

**Tabela 4** – Percentual de discrepâncias por registro validado

ITENS VALIDADOS	TOTAL (%)
N.º registro	16,66
Nome comercial	8,08
Nome princípio ativo	2,92
N.º processo	7,63
N.º portaria	21,60
Data publicação do registro	20,70
Revalidação do registro	13,70
Embalagem primária	8,72
Quantidade na embalagem primária	11,71
Unidade de medida	2,54
Embalagem secundária	5,24
Quantidade na embalagem secundária	43,31
Via de administração	4,19
Forma farmacêutica	12,87
Prazo de validade	6,70
Classe terapêutica	3,44
Restrição de uso	3,85
Cuidados de conservação	25,30
Origem	8,61
País de fabricação	11,68
País de importação	5,61
Composição	25,34
Bula	19,39

Fonte : Anvisa/GVREM 2002

Essa tabela demonstra o percentual por item validado em relação ao total de registros validados. Cabe ressaltar que um registro de medicamentos, na maioria das vezes, apresentava discrepâncias em mais de um item validado. Um fato que chama a atenção ao observar esses dados do Programa Z é que itens como cuidados de conservação, composição e bula foram os que mais tiveram discrepâncias, ou seja, dos 2.671 registros validados, 25,30% apresentaram

problemas no item cuidados de conservação, 25,34% no item composição e 19,39% apresentaram problemas nas bulas.

Como resultados da fase 2, foram elaboradas notas técnicas que pudessem ser consultadas todas as vezes que a análise de determinado medicamento envolvesse os assuntos nela relacionados. Esperava-se que o conhecimento e estudo realizado por um técnico em determinado assunto pudesse auxiliar a avaliação realizada por outro técnico, que envolvesse o mesmo assunto. No quadro 5 são demonstradas as notas técnicas, denominadas no Programa como Nota Técnica do Z (NTZ) e seus respectivos assuntos.

**Quadro 5** – NTZ elaboradas no período de jan/00 a jul/02

Identificação	Assunto
NTZ 001	Utilização do corante amarelo F&D N° 5 (tartrazina) na formulação de medicamentos
NTZ 002	Restrição de uso de medicamentos a base de cloridrato de difenidramina
NTZ 003	Venda livre de descongestionantes nasais de à base de cloridrato de xylometazolina
NTZ 004	Cancelamento de polivitamínico por irregularidades técnicas e legais
NTZ 005	Venda sem receituário médico de medicamentos que contêm nafazolina, usados como descongestionantes nasais
NTZ 006	Indicação do Tiratricol para tratamento da obesidade
NTZ 007	Restrição do diclofenaco para uso pediátrico
NTZ 008	Uso do açúcar líquido na formulação de medicamentos

Fonte: Anvisa/GVREM (2002)

Outro resultado da fase 2 foi o cancelamento de vários registros de medicamentos, efetuados pelo Programa Z. Tal quantitativo pode ser verificado na tabela 5 abaixo:

**Tabela 5** – Resumo quantitativo dos cancelamentos de registros efetuados no Programa Z, no período de jan/00 – jul/02, referentes às empresas A, B e C.

EMPRESA	A	B	C	Total
total de apresentações canceladas	354	336	296	986

Fonte: Anvisa/GVREM (2002)

Os motivos dos cancelamentos apontados na tabela 5 podem ser vistos por agrupamentos na tabela 6 e se enquadram, basicamente, em uma das categorias relacionadas abaixo:

- cancelamento do registro de uma apresentação ou de todas as apresentações do medicamento por desacordo com a legislação sanitária, seja por não cumprir com os requisitos necessários à comprovação de segurança e eficácia, seja por não cumprir os requisitos de risco/benefício, ou mesmo por uma descoberta científica, ainda não conhecida na ocasião da concessão de seu registro, que agregou risco maior que o benefício trazido em seu consumo;
- cancelamento do registro de uma apresentação ou de todas as apresentações do medicamento a pedido da empresa. Nessa categoria, incluem-se a falta de interesse por parte da empresa na continuidade de comercialização do produto, devidamente formalizada e justificada à Anvisa;
- cancelamento do registro de uma apresentação ou de todas as apresentações do medicamento por caducidade do registro, ou seja, medicamento cujo registro tenha passado os 5 anos de validade sem que a empresa tivesse peticionado sua renovação, conforme os parágrafos 7º e 1º do artigo 14 do Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1997, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 21 de dezembro de 1976;
- cancelamento total do registro do medicamento, em todas as suas apresentações, por falta de comercialização no prazo de um ano após a publicação do registro, nas condições previstas no artigo 44 da Lei 9.782, de 13 de janeiro de 1999.

**Tabela 6** - Resumo quantitativo dos cancelamentos, separados por motivos, efetuados em decorrência do Programa Z, no período de jan/00 – jul/02, referentes às empresas A, B e C.

MOTIVO \ EMPRESA	EMPRESA			Total	%
	A	B	C		
Em desacordo com a legislação	25	33	12	70	7
A pedido	201	118	107	426	43
Caducidade	128	185	177	490	50
<b>Total</b>	<b>354</b>	<b>336</b>	<b>296</b>	<b>986</b>	<b>100</b>

Fonte: Anvisa/GVREM (2002)

No total, foram validadas, ou seja, avaliadas nas fases 1 e 2 do Programa, todas as documentações legal e técnica de 2.671 registros de três das quatro empresas envolvidas nesse processo. Na Empresa D, foi realizada apenas a fase 1 do Programa, conforme distribuição apresentada na tabela 7.

**Tabela 7** – Resumo quantitativo dos registros validados pelo Programa Z no período de jan/00 – jul/02, incluindo-se os registros cancelados

Empresas	A	B	C	D	Total
Medicamentos	101	169	181	273	724
Apresentações	734	808	912	1.203	3.657

Fonte: Anvisa/GVREM (2002)

Nessa tabela, incluem-se todos os produtos e suas diferentes apresentações das empresas A, B, C e D, que se enquadram, basicamente, em uma das categorias relacionadas a seguir:

- medicamentos validados nas fases 1, 2 e 3 e comercializados;
- medicamentos validados nas fases 1 e 2 e comercializados;
- medicamentos validados nas fases 1 e comercializados;
- medicamentos validados nas fases 1, 2 e 3 e não comercializados;
- medicamentos validados nas fases 1, 2 e não comercializados;
- medicamentos validados nas fases 1 e não comercializados;
- medicamentos cancelados;

- medicamentos com caducidade de registro;

No que se refere à fase 3 do Programa Z, algumas informações importantes puderam ser constatadas.

Dos medicamentos da Empresa A, somente 23 medicamentos se enquadravam nos critérios de ingresso na etapa 1 da fase 3. Destes 23 medicamentos, apenas 13 amostras foram analisadas, uma vez que 10 medicamentos não foram encontrados para coleta, apesar de constarem como comercializados pela empresa.

Dos 13 medicamentos analisados, um medicamento apresentou diferença entre a fórmula informada na bula e a fórmula constante no processo do seu registro. Foi verificado também que a metodologia analítica para esse medicamento, descrita no processo de registro, quando reproduzida no laboratório, não apresentava resultados, ou seja, não funcionava. A empresa foi informada de tal fato, reconheceu que a metodologia necessitava de alterações e informou que seriam providenciadas, junto à Anvisa, as retificações necessárias.

Com relação à Empresa B, todos os medicamentos selecionados para essa primeira etapa da fase 3 foram coletados no quantitativo de um lote de cada e todos foram analisados. Dos produtos analisados, dois apresentaram problemas no rótulo. Os resultados obtidos permitiram identificar discrepâncias entre os dados constantes na bula, no rótulo e na metodologia do fabricante e os dados de registro desses produtos.

O universo de produtos selecionados para iniciarem a fase 3 do Programa Z, ou seja, produtos em comercialização e validados eram: Empresas A, 97 medicamentos e Empresa B, 53 medicamentos. Desses, foram selecionados os medicamentos cuja substância química de referência já se encontravam disponíveis nos laboratórios oficiais, definindo, dessa forma, os medicamentos previstos para a etapa 1, o que totalizou 35 medicamentos das duas empresas. Considerando o quantitativo de medicamento proposto para o início da etapa 1 da fase 3, podemos concluir que foi alcançado um índice de 75% do seu cumprimento. O fato de as previsões de produção e importação nem sempre serem seguidas pela empresa levou a que cerca de 40% das amostras previstas da Empresa A não fossem coletadas, em contraponto com as da Empresa B, com 100% de cumprimento previsto.

Por outro lado, este estudo demonstrou que apenas cerca de 40% dos produtos registrados pelas empresas analisadas eram comercializados. Também demonstrou que a maioria dos produtos registrados não possui as metodologias analíticas oficiais pelas mais diversas razões, entre as quais a existência da monografia apenas para o princípio ativo, e não para a forma farmacêutica do produto, e o fato de que vários dos produtos registrados eram associações medicamentosas não inscritas nas farmacopéias.

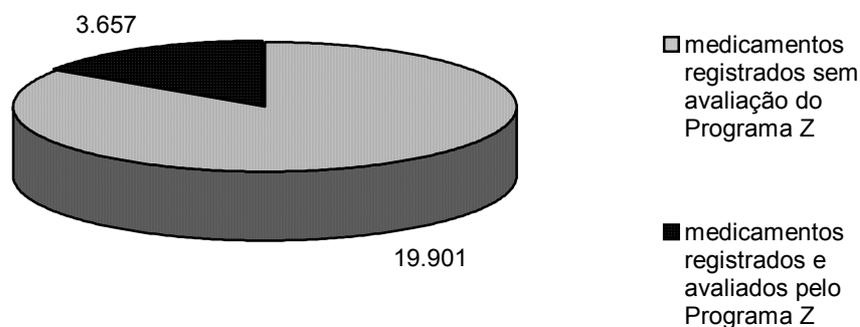
O Programa Z, ao encerrar suas atividades, encontrava-se com um total de três empresas com todo o processo de validação concluído nas fases 1 e 2 (empresas A, B e C) e uma empresa em processamento nessas etapas (Empresa D); na fase 3 do Programa, apenas a etapa 1 com as empresas A e B foi realizada.

## Capítulo V. Análise dos resultados do processo de validação de registros de medicamentos

### 5.1 Uma análise dos resultados

Uma primeira apreciação dos resultados do Programa Z pode ser feita a partir da verificação da quantidade de registros avaliados. Conforme pode ser verificado pela Figura 3, o Programa avaliou 3.657 registros de medicamentos do total de 23.558, o que corresponde ao total de 15,52% dos medicamentos registrados, de acordo com o cadastro realizado em 1998.

**Figura 3.** Situação dos medicamentos registrados em relação à avaliação efetuada pelo Programa Z.

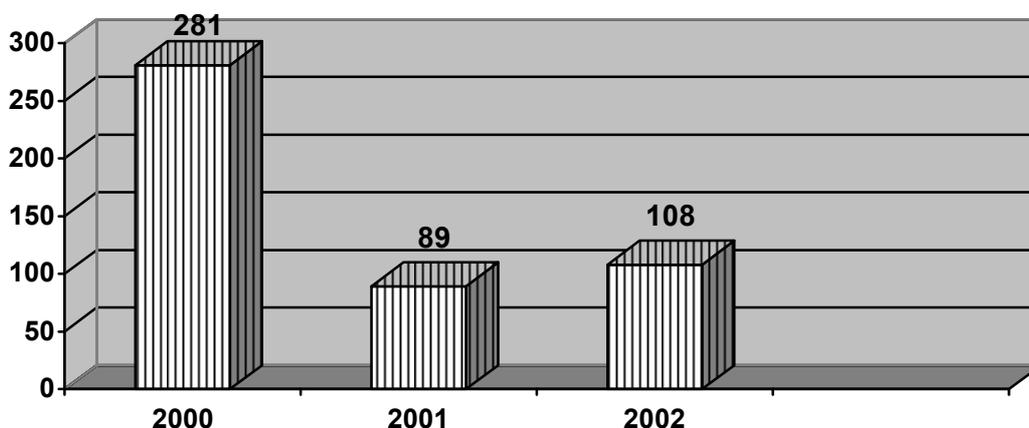


Fonte: Programa Z/Anvisa

De acordo com o referido cadastro, 58% dos medicamentos registrados não estavam sendo comercializados, o que significa que 13.663 medicamentos registrados não estavam disponíveis para o consumo, e 9.895 estavam em comercialização. Essa situação indica um quadro de reserva de mercado de registros de medicamentos, ou seja, muitos medicamentos não são mais comercializados pelas empresas, porém seu registro continua ativo no órgão sanitário. Muitos dos registros são mantidos ativos pelas indústrias na espera de

uma decisão de mercado para recolocação no comércio ou para futuras negociações entre as empresas, fato que confirma o valor de mercado atribuído ao registro de medicamentos. Essa situação pode ser mais bem entendida ao verificarmos a quantidade de transferências de titularidades<sup>34</sup> concedidas aos medicamentos registrados.

**Figura 4.** Concessões de transferências de titularidades pelo órgão sanitário no período de 2000 a 2002.

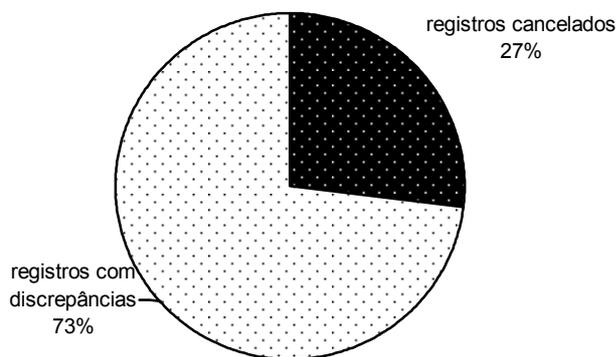


Fonte : Sistema de informação Anvisa/Urabi – Relatório de gestão de 2002 da GG MED

Dos registros avaliados pelo Programa Z, 986 (27%) foram cancelados, e 2.671(73%) apresentaram itens discrepantes, conforme ilustra a Figura 5.

<sup>34</sup> É a transferência do registro do medicamento de uma empresa para uma outra empresa. Esse procedimento somente deveria ser efetivado, de acordo com a legislação, em casos de fusões, cisões e incorporações de empresas.

**Figura 5.** Situação dos registros avaliados pelo Programa Z

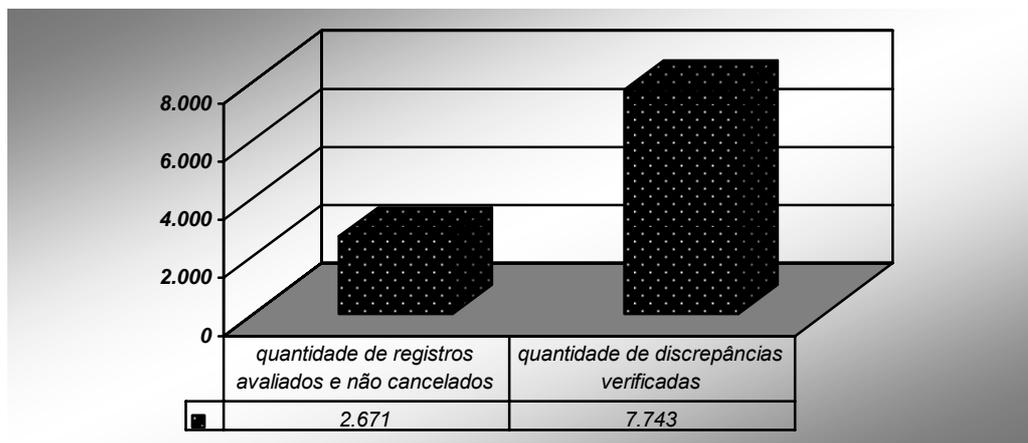


Fonte: Programa Z/Anvisa

Essa figura nos mostra que nenhum dos medicamentos avaliados pelo Programa Z estava sendo comercializado, conforme concedido em seu respectivo registro.

Todos os registros avaliados e não cancelados apresentavam uma média de três itens discrepantes, como pode ser verificado na Figura 6.

**Figura 6.** Relação entre registros avaliados e quantidades de discrepância.



Fonte: Programa Z/Anvisa

Outra apreciação dos resultados do Programa Z pode ser feita ao dividirmos os itens de discrepâncias selecionados para análise em duas grandes categorias: uma de natureza técnica e outra de natureza administrativa. Assim, apesar de

estarmos conscientes de que essa classificação, muitas vezes, não tem critérios muito claros ou limites muito nítidos, enquadrados na categoria:

- administrativa: os itens que não dependem, fundamentalmente, de análise técnica, relacionados a atos administrativos necessários à formalização da concessão ou alteração do registro sanitário – número da portaria ou resolução da publicação do registro do medicamento, data da publicação do registro no DOU, número do registro do medicamento, data da revalidação do registro e número do processo de concessão de registro;
- técnica: os itens que dependem de análise técnica para concessão ou alteração do registro do medicamento – nome comercial do medicamento, classes terapêuticas do medicamento, princípio ativo, embalagem primária, unidades de medida, embalagem secundária, via de administração, forma farmacêutica, prazo de validade, restrição de uso, cuidados de conservação, composição, informações de bula, quantidade na embalagem primária e secundária, origem, país de fabricação e país de importação.

De acordo com essa classificação, podemos verificar que os itens referentes à categoria técnica foram os que apresentaram maior quantidade de discrepâncias, conforme demonstrado na Tabela 8:

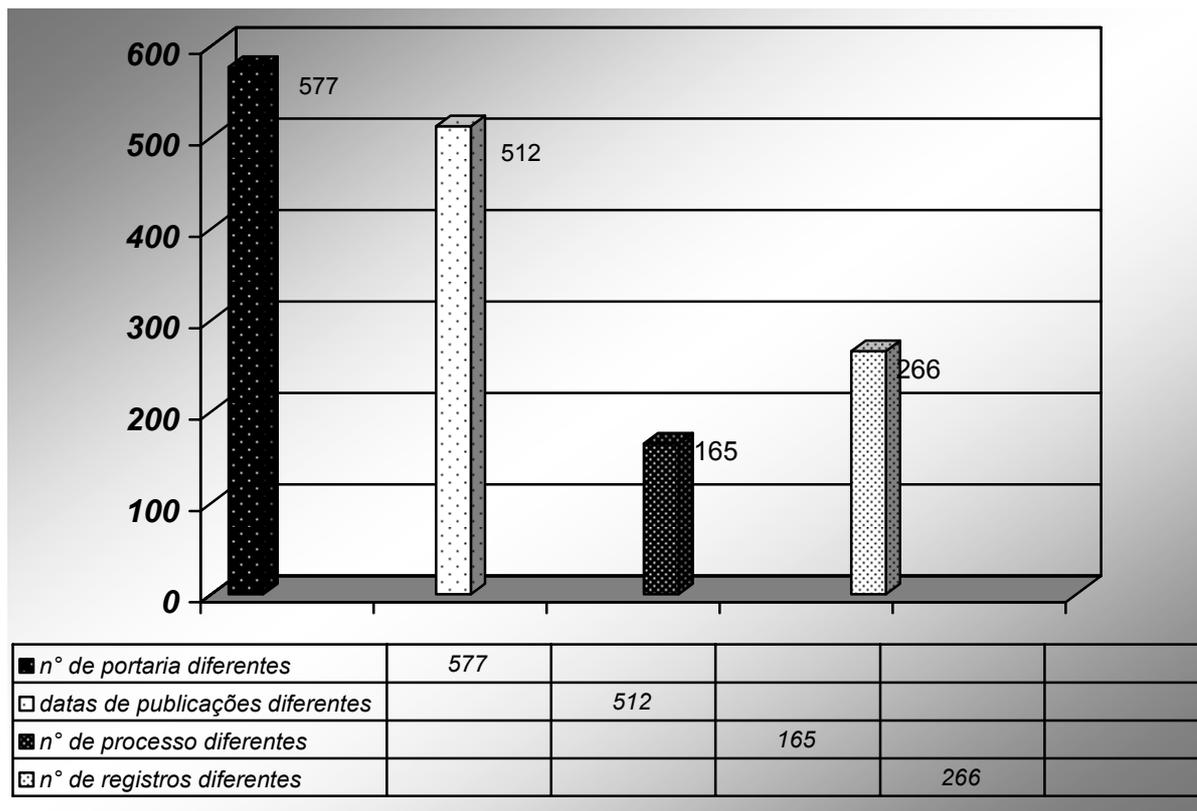
**Tabela 8.** Discrepâncias, por categoria, referentes às Empresas A, B, C e D

CATEGORIAS	TOTAL	TOTAL (%)
Administrativa	2145	28,0
Técnica	5598	72,0
	<b>7743</b>	<b>100</b>

Fonte: Arquivos do Programa Z (2002).

Dentre os itens definidos como pertencentes à categoria administrativa, podemos verificar maior frequência das discrepâncias em determinados temas, conforme demonstrado na Figura 7.

**Figura 7.** Discrepâncias mais frequentes da categoria administrativa

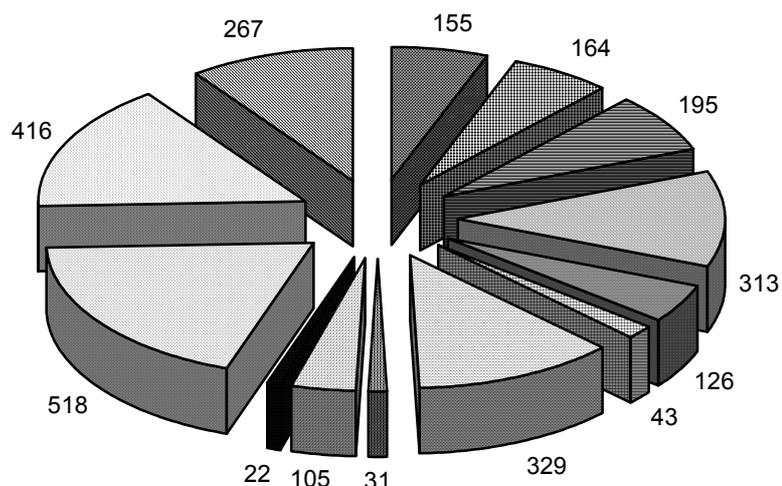


Fonte: Programa Z/Anvisa

No que diz respeito à categoria técnica, a quantidade de temas que demonstraram grande frequência de discrepâncias foi superior à dos temas da categoria administrativa. Em um primeiro momento, pode-se pensar que essa constatação seria lógica, uma vez que a quantidade de itens verificados e enquadrados nessa categoria é maior que a da categoria administrativa. Porém essa ligação não pode ser tão direta, pois o registro poderia apresentar problemas somente nos itens administrativos e estar com todos os itens técnicos sem discrepâncias ou apresentar, sistematicamente, problemas em um, dois ou mais itens técnicos verificados.

A Figura 8 apresenta os temas mais frequentes na categoria técnica.

**Figura 8.** Discrepâncias mais frequentes na categoria técnica



- produto de origem nacional, porém sendo importado - 155
- ▣ produto importado, porém registrado como nacional - 164
- ▤ produto comercializado com nome comercial diferente do registrado - 195
- ▥ produtos comercializados com quantidades por unidade diferentes da registrada - 313
- ▦ produtos comercializados com prazos de validade inferior ao registrado - 126
- ▧ produtos comercializados com formas farmacêuticas diferentes da registrada - 43
- ▨ produtos comercializados com composições diferindo qualitativamente e quantitativamente - 329
- ▩ associações comercializadas com supressão de um de seus princípios ativos - 31
- produtos comercializados em acondicionamentos primários diferentes dos registrados - 105
- produtos registrados como de comercialização de venda livre, porém sendo comercializados como venda sob prescrição - 22
- ▬ produtos comercializados com bulas desatualizadas - 518
- ▭ produtos comercializados com cuidados de conservação diferentes dos registrados - 416
- ▮ produtos comercializados com revalidações concedidas por decurso de prazo - 267

Fonte: Programa Z/Anvisa

Esses resultados apontam insuficiências e fragilidades do processo de registro nessas duas dimensões do trabalho da vigilância sanitária federal, relacionado ao registro de medicamentos. Pode-se afirmar que as fragilidades do registro não estão presentes apenas nos aspectos que envolvem conhecimentos

técnicos, mas incluem problemas relacionados à organização administrativa e burocrática.

Para facilitar a análise dos resultados em cada item de discrepância, administrativo ou técnico, são apresentados, a seguir, esses itens, de forma desagregada, mais detalhada, conforme as causas que motivaram a classificação do caso como discrepante.

## 5.2 Análise por item de discrepância

A análise dos três primeiros itens necessita de rápida introdução, uma vez que suas definições são muito semelhantes e podem gerar confusão ou dificuldade de entendimento.

No formulário de petição de registro, as empresas são obrigadas a informar: a) a origem – se o produto é nacional ou importado; b) país de fabricação – local em que o medicamento é fabricado; e c) país de importação – de onde o medicamento é exportado para o Brasil. O país de importação pode não ser o mesmo de fabricação, pois, muitas vezes, o produto é encaminhado a um terceiro país, de onde é feita sua exportação para o Brasil.

**Tabela 9.** Origem

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Produto importado, porém registrado como sendo de origem nacional	155	67,4
Produto fabricado no Brasil, porém registrado como sendo de origem estrangeira	75	32,6
	<b>230</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

O objetivo desse item era saber se o produto tinha procedência nacional ou se era importado. Das 2.671 apresentações validadas, 230 apresentaram informações discrepantes, conforme se pode observar na Tabela 9. Esses resultados apontam problemas, como: i) medicamentos que são registrados como de produção nacional e, na verdade, precisam ser importados, procedimento que tem como requisito a anuência da Anvisa mediante Licença de Importação (LI) (Cabe

aqui questionar como a Anvisa estaria fornecendo LI para medicamentos que possuem registros como sendo de produção nacional); ii) o caso inverso – produto de origem nacional registrado como importado, que espelha deficiência na avaliação da relação entre o medicamento objeto do registro e a capacidade que a empresa deve demonstrar para sua produção. A não-vinculação entre o registro e a certificação de BPF pode ajudar a explicar essa situação, uma vez que certificado de BPF só passou a constituir exigência legal a partir de 2001.

**Tabela 10.** País de fabricação

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
País de fabricação estrangeiro, porém o medicamento é autorizado (registrado) para ser fabricado no Brasil	164	52,6
País de fabricação estrangeiro, porém diferente do país autorizado	73	23,4
País de fabricação é o Brasil, porém o medicamento é autorizado (registrado) para ser fabricado no Exterior.	75	24,0
	<b>312</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Esse item é um detalhamento do item anterior para se saber qual é o país produtor do medicamento registrado no Brasil. Não foram especificados os países identificados como fabricantes por não ser absolutamente necessário ao entendimento da tabela. Esse resultado vem confirmar a situação descrita no item anterior e demonstrar, com mais ênfase, a fragilidade do sistema de liberação de LI no País.

**Tabela 11.** País de importação

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
País de importação diferente do autorizado no registro	41	27,3
Ausência de informação deste item	13	8,7
Produto importado, porém registrado como nacional	96	64
	<b>150</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Esse fato foi identificado em diversos casos. Novamente se percebe que a concessão das importações de medicamentos no Brasil não leva em consideração, pelo menos completamente, as informações constantes no registro.

A tabela mostra que informações relativas a origem, país de fabricação e país de importação, autorizadas no registro, eram diferentes das efetivamente praticadas e autorizadas pela Anvisa, o que revela: i) o precário vínculo entre as análises feitas para a concessão do registro e verificação das condições técnicas, jurídicas e administrativas das empresas solicitantes; ii) a não utilização ou insuficiente utilização das condições autorizadas no registro de cada produto para as liberações de LI; e iii) desconhecimento ou informação desatualizada sobre que produtos são efetivamente fabricados no País e quais são importados.

**Tabela 12.** Número da portaria de publicação do registro

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Número da Portaria que constava no CEM/CVS/SP diferente do que constava no processo	577	100
	<b>577</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Em seu ciclo de vida útil, o medicamento pode passar por várias alterações (formulação, embalagens, posologia etc.), que devem ser autorizadas pela Anvisa em respostas a solicitações de alteração do registro por parte dos produtores. Cada alteração gera uma portaria ou resolução específica. Esse resultado mostra a falta de precisão acerca do instrumento legal, oficial, que concede o registro ou suas alterações, decorrente, com certeza, da precariedade da organização administrativa

e da desatualização dos bancos de dados do órgão federal de vigilância sanitária. Pode ser consequência também de erros da organização administrativa e da desatualização dos bancos de dados das próprias empresas. O fato de não haver concordância sobre qual foi a publicação que concedeu o registro de um determinado produto revela um modelo de certificação – o que comprova a existência do ato – que precisa ser revisto.

**Tabela 13** - Data da publicação do registro do medicamento

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Data informada no cadastro CEM diferente da verificada no processo	512	92,5
Solicitação de revalidações não publicadas	14	2,7
Revalidações aguardando publicação de retificação	27	4,8
	<b>553</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Esses resultados estão muito relacionados com os do item anterior, uma vez que, muito provavelmente, portarias com números diferentes implicam datas de publicação diferentes.

**Tabela 14.** Número de processo

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Número do processo de registro no CEM/CVS/SP diferente do constante no processo apenas no dígito verificador <sup>35</sup>	39	19,1
Número do processo de registro no CEM/CVS/SP totalmente diferente do constante no processo	165	80,9
	<b>204</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

<sup>35</sup> Ações administrativas como junção de papéis no processo implicam na mudança do dígito verificador do número do processo; não significa mudança do número do processo ou alteração de seu assunto.

Durante as análises dos registros, foram verificados casos de abertura de mais de um processo para o mesmo assunto, referente ao mesmo medicamento. Também se verificou que novas solicitações de alteração eram feitas pelas empresas sem mencionar o processo existente ou com menção a qualquer outro processo do mesmo medicamento, já em andamento. Casos como esses trazem como conseqüências essas discrepâncias sobre os números dos processos e, entre outros problemas, dificultam a localização do processo-mãe do medicamento, no qual deveriam ser referenciadas todas as alterações solicitadas posteriormente ao registro inicial.

Em 165 casos, foram encontrados números diferentes do mesmo processo, relativo ao registro de determinada apresentação de medicamento ou sua alteração. Esse quadro reforça uma situação em que cada petição é tratada isoladamente, acarretando dificuldades tanto ao órgão regulador, que fica sem referência do processo-mãe (por deficiência do seu sistema de informação), quanto para a empresa, pois, no momento de apresentar nova petição para determinado medicamento, ela não informa o número do processo-mãe, mas sim o número de qualquer processo aberto, relacionado ao medicamento em questão.

Dessa forma, muitas vezes, o número do processo-mãe perde sua função como referência da socialização do produto. O número do protocolo passa a ser a informação mais utilizada para identificar e acompanhar os processos. A situação também revela descompasso gerencial entre área meio (protocolo) e áreas fins (gerências técnicas).

**Tabela 15.** Número de registro<sup>36</sup>

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Número de registro que consta no processo de concessão diferente do número informado pelas empresas	266	60,0
Mesmo número de registro, sendo o dígito verificador diferente	06	1,3
Sem informação quanto ao item	18	4,0
Ausência do número de registro no processo de concessão	80	17,9

<sup>36</sup> O número do registro é um código composto de 13 dígitos os quais identificam o tipo de produto, a empresa produtora, o produto, a apresentação e um dígito verificador que indica o número de alterações realizadas no produto desde seu registro inicial.

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Utilização do mesmo número de registro com os treze dígitos para várias apresentações	01	0,2
Número de registro incompleto, não sendo informados os treze dígitos	68	15,3
Mesmos números, descritos de forma diferentes	06	1,3
	<b>445</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Essas discrepâncias trazem séria preocupação para o sistema de controle sanitário de medicamentos, uma vez que a dificuldade de identificar o número correto do registro de um produto impossibilita a tomada ágil e precisa de decisões de gerenciamento de risco, tais como interdição cautelar, cancelamento e suspensão do produto.

Para o sistema de vigilância sanitária, o número de registro é o número da identidade de cada produto que é produzido e comercializado no País. É informação básica para identificar corretamente o produto e as condições sob as quais ele foi autorizado, dados indispensáveis para o processo decisório e realização de ações de controle, objetivos básicos do sistema de vigilância sanitária.

Foram identificados 266 casos de não-coincidência entre o número do registro informado pela empresa e o número do registro do mesmo produto, constante nos sistemas de informação e nos arquivos da Anvisa, que revelam descontrole significativo no setor de registro de medicamentos, bem com a ineficácia desse instrumento nos moldes em que era utilizado. Os 80 casos em que o número do registro concedido sequer constava nos respectivos processos, revelam uma organização administrativa amadora ou improvisada.

**Tabela 16.** Nome comercial

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Nome comercial diferente do autorizado, sendo acrescidos ou extraídos complementos (dosagem, forma farmacêutica etc.)	195	90,3

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Erros conceituais, ou seja, produtos com mesmo nome comercial, porém identificados como diferentes	20	9,2
Nome comercial completamente alterado	01	0,5
	<b>216</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

A avaliação do Programa Z identificava como discrepância qualquer diferença entre o nome constante no registro e aquele efetivamente utilizado. Em geral, não eram alterações significativas – acrescentava-se a dosagem ao nome, por exemplo. Algumas situações que mostravam correspondência entre os nomes constantes no registro e o informado pela empresa foram indicadas, por algum motivo que não conseguimos apurar, como discrepâncias pelos técnicos do Programa Z.

**Tabela 17.** Quantidade na embalagem primária

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Quantidade por unidade na embalagem primária diferente da autorizada	313	100
	<b>313</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

A maior parte dessas discrepâncias foi assinalada por falta de uniformização desse tipo de informação pelo sistema de registro, ou seja, uma forma padronizada de expressar a quantidade de medicamento nas embalagens primárias. Erros ou desatualização dos bancos de dados do registro ou, ainda, a falta de solicitação de alteração do registro por parte da empresa são outros motivos que podem explicar as discrepâncias.

**Tabela 18.** Unidade de medida da embalagem primária

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Erros conceituais, ou seja, divergências quanto às unidades empregadas, porém todas estavam corretas	68	100
	<b>68</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Esse tipo de discrepância ajuda a explicar aquelas do item anterior. Refere-se também à falta de padronização sobre a forma de expressar a unidade de medida. Os assentamentos do registro assinalavam, por exemplo, a embalagem primária com 20 comprimidos; a informação do cadastro CEM/CVS/SP apontava dois blísteres, com 10 comprimidos cada um.

Essas diferenças, bem como as do item anterior, apontadas como discrepâncias pelos critérios do Programa Z, não causam prejuízos ao uso correto e racional dos produtos. Entretanto revelam uma situação de desorganização e de informações desencontradas nas diferentes fontes de informação sobre registro de medicamentos no País.

**Tabela 19.** Prazo de validade

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Produto comercializado com prazo de validade inferior ao autorizado	126	70,4
Produto comercializado com prazo de validade superior ao autorizado	53	29,6
	<b>179</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Os prazos de validade são estipulados segundo estudos de estabilidade, que podem ser estudos acelerados ou estudos de longa duração. Para o registro inicial, geralmente são apresentados os estudos acelerados, que devem ser feitos conforme a zona climática em que o produto vai ser comercializado. Os tipos de casos de discrepância apontados nessa tabela revelam um sério problema para o sistema de

vigilância sanitária, pois o prazo de validade é um dos parâmetros mais importantes para a manutenção da garantia da eficácia e segurança dos medicamentos. No primeiro caso, de comercialização de produtos com prazo de validade superior ao autorizado, podem-se encontrar no mercado produtos cuja estabilidade esteja comprometida, o que, para o paciente, pode significar o consumo de um medicamento com teor de princípio ativo abaixo do requerido, por exemplo. O segundo caso, de comercialização de produtos com prazo de validade inferior ao autorizado, remete-nos à suspeição das informações sobre os estudos de estabilidade apresentados pela empresa na ocasião do registro, ou de deficiências na avaliação técnica desses estudos, ou ambos.

**Tabela 20.** Via de administração

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Erros conceituais – confusão entre via de administração e local de aplicação	26	23,2
Via de administração diferente da via de administração autorizada	24	21,4
Sem informação deste item	32	28,6
Mesma via, porém locais diferentes de aplicação, sem autorização	30	26,8
	<b>112</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Essas discrepâncias revelam imprecisões nos conceitos de via de administração e de locais de aplicação, verificadas, principalmente, em produtos na forma farmacêutica injetável. Tais erros podem levar à aplicação dos produtos em locais inadequados ou não avaliados devidamente na concessão do registro do medicamento. Em 24 dos casos, por exemplo, a via de administração informada no produto era diferente daquela autorizada no registro, e, em 30 casos, as informações apontavam a mesma via de administração, porém com indicação de locais diferentes de aplicação.

**Tabela 21.** Forma farmacêutica

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Forma farmacêutica diferente da autorizada (registrada)	43	12,5
Sem informação deste item	33	9,6
Erros conceituais, ou seja, mesma forma farmacêutica descritas de formas diferentes	268	77,9
	<b>344</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Essas discrepâncias trazem grande preocupação para a avaliação da eficácia dos produtos comercializados. Formas farmacêuticas diferentes podem apresentar perfis diferentes de dissolução, diferentes locais de aplicação e necessidade de avaliação técnica específica para cada forma individualmente. Legal e tecnicamente, não pode haver mudança de forma farmacêutica. O que deve ser feito é um novo registro da nova forma farmacêutica, com todas as avaliações necessárias, ou seja, todos os estudos realizados especificamente para essa nova forma farmacêutica. Foram encontrados 43 casos de indicação de formas farmacêuticas diferentes das que constavam no registro. Em tese, isso quer dizer que essas formas não tiveram suas especificações avaliadas pelo órgão regulador, o que nos remete a suspeitas quanto à sua eficácia.

Os erros conceituais identificados, por seu turno, podem ser induzidos por falta de definição das formas farmacêuticas e suas subcategorias. Por exemplo, a forma sólida e suas subcategorias – cápsulas, comprimidos simples, comprimidos revestidos, drágeas e assim por diante. Além disso, a grande quantidade dessas discrepâncias nos leva a pensar em falta de cuidados e critérios no preenchimento dos formulários e em deficiências na área do protocolo e análises.

**Tabela 22.** Composição

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Diferenças quantitativas nos itens de composição do produto	131	19,3
Diferenças qualitativas nos itens de composição do produto	177	26,2
Diferenças quantitativas e qualitativas nos itens de composição do produto	329	48,6
Erros conceituais – mesmos componentes, descritos de formas diferentes	04	0,6
Ausência de informações completas quanto ao item	36	5,3
	<b>677</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Esse grupo de discrepâncias talvez seja o de maior gravidade para o sistema de vigilância sanitária de medicamentos. É imensamente preocupante a quantidade de diferenças qualitativas e quantitativas nas formulações avaliadas, pois significam que foram realizadas mudanças nas fórmulas dos medicamentos sem que isso tivesse sido comunicado ao órgão regulador. Na melhor das hipóteses, as alterações teriam sido efetuadas com autorização da vigilância sanitária federal, mas essas alterações, por algum motivo, em especial as deficiências dos sistemas de informação, não constariam nos arquivos por não terem sido adequadamente registradas.

De qualquer maneira, fica constatada uma situação de desconhecimento do órgão regulador sobre a verdadeira identidade, as especificações completas das composições, de muitos medicamentos que estão sendo produzidos e comercializados no País.

**Tabela 23.** Princípio ativo

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Supressão de princípio ativo em associações registradas	31	40,0
Acréscimo de princípio ativo em associações registradas	02	2,5
Princípios ativos semelhante, porém descritos de formas diferentes	36	46,0
Princípio ativo diferente do autorizado, ou seja, troca de princípio ativo	09	11,5
	<b>78</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Embora encontradas com freqüências não tão acentuadas quanto as do item anterior, essas discrepâncias também causam muita preocupação. Trata-se de mudanças – supressão ou acréscimo – de substâncias ativas na composição dos produtos, o que altera completamente a sua identidade e suas funções. Trata-se também de medicamentos que contêm substâncias ativas diferentes daquelas constantes na autorização do registro. Ou seja, são medicamentos que estavam no mercado em desacordo com a autorização concedida, o que reforça os argumentos do item anterior quanto ao desconhecimento, por parte do órgão regulador, da real natureza dos produtos que estavam sendo comercializados no País.

**Tabela 24.** Embalagem primária

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Erros conceituais – mesmo acondicionamento, descrito de formas diferentes	128	55,0
Produto comercializado em acondicionamento primário diferente do acondicionamento autorizado	105	45,0
	<b>233</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Valem aqui os mesmos comentários feitos para os dois itens anteriores. De um lado, presume-se que foram feitas modificações nas embalagens primárias dos medicamentos sem que essas alterações fossem autorizadas pela vigilância

sanitária ou então que o sistema de informações não foi atualizado com as alterações solicitadas e concedidas. Por outro lado, as diferentes descrições para a mesma embalagem apontam novamente deficiências conceituais nas listagens utilizadas pelo sistema de registro, colocadas à disposição das empresas para que elas enquadrem as embalagens primárias dos seus produtos e para a falta de cuidado e critérios no preenchimento dos formulários de petição de registro ou de suas alterações.

**Tabela 25.** Quantidade na embalagem secundária

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Erros conceituais – divergências quanto às unidades empregadas (embora todas informassem corretamente)	1157	100
	<b>1157</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Novamente foram constatados erros conceituais, que geraram diferentes denominações de unidades, embora a informação quanto à quantidade comercializada estivesse correta. Algumas informações eram referentes à quantidade de blísteres ou ampolas que compunham a embalagem secundária, outras informavam a quantidade de comprimidos em unidades. Conhecer a exata forma como o produto se apresenta não é importante apenas para o consumidor, mas é de grande relevância para o sistema de vigilância sanitária, quando se efetuam, por exemplo, ações para verificação e/ou retirada de medicamentos falsificados e/ou fraudados.

**Tabela 26.** Restrição de uso

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Medicamento autorizado a ser comercializado sob prescrição médica, porém comercializado como venda livre	11	10,7
Medicamento autorizado a ser comercializado como venda livre, porém comercializado sob prescrição médica	22	21,5
Medicamento autorizado a ser comercializado somente	25	24,2

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
para uso hospitalar, porém comercializado apenas sob prescrição médica		
Medicamento autorizado a ser comercializado sob retenção de receita, porém comercializado apenas sob prescrição médica	05	4,8
Restrições de uso semelhantes, porém descritas de forma diferente	26	25,2
Medicamento autorizado a ser comercializado sob prescrição médica, porém comercializado apenas para uso hospitalar	14	13,6
	<b>103</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

A restrição de uso de um medicamento é definida com base no risco de sua utilização. Os resultados mostrados no quadro vieram demonstrar a comercialização de 11 medicamentos que tiveram autorização para serem comercializados sob prescrição médica e estavam sendo comercializados sem essa exigência, assim como a de 22 medicamentos, que foram autorizados para comercialização sem restrição, e as empresas os comercializavam com exigência de prescrição. Essa situação, embora não muito freqüente, revela descontrole, por parte da autoridade sanitária, das avaliações e definições das restrições de uso dos medicamentos e avaliação correta dos riscos de sua utilização.

**Tabela 27.** Bulas

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Bulas não atualizadas	518	100
	<b>518</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Essa discrepância – bula constante na autorização do registro diferente da bula que estava sendo usada nos medicamentos comercializados – ocorreu em número significativo de vezes. O fato nos remete novamente às hipóteses de que: i)

as empresas mudaram o texto da bula, e não solicitaram a alteração do registro do produto; ou ii) a alteração foi solicitada e concedida, mas não foi registrada no sistema de informação ou no respectivo processo. De qualquer forma, a desatualização das informações constantes nos registros dos produtos a respeito das bulas ficou evidente e mostrou, novamente, a falta de eficácia do controle sanitário dos medicamentos. Informações incorretas nas bulas podem levar ao uso inadequado do medicamento.

**Tabela 28.** Classe terapêutica

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Erros conceituais – semelhança entre classes, com acréscimos de palavras que não fazem parte da classificação farmacológica	65	71,0
Divergência de classe registrada	27	29,0
	<b>92</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

A listagem das classes terapêuticas revelou-se fator importante de causa de discrepâncias. É uma lista longa de denominações, que busca contemplar toda a diversidade de classes terapêuticas que as empresas produzem. Entretanto as discrepâncias verificadas mostram a necessidade de uma codificação mais bem trabalhada, ou seja, com maior precisão das definições e com códigos numéricos que contemplem categorias e subcategorias, de forma que sejam evitados os erros conceituais e que seja necessário o acréscimo de termos ou palavras para melhor enquadramento do medicamento em uma das classes terapêuticas.

Por outro lado, a divergência entre a classe terapêutica registrada e a classe terapêutica comercializada nos aponta, novamente, problemas nos assentamentos das informações do registro ou infração por parte das empresas, que não informam ou solicitam a correção do enquadramento dos seus produtos na classe terapêutica correta.

**Tabela 29.** Revalidação do registro

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Revalidações solicitadas, porém não analisadas	267	73,0
Solicitação da revalidação sem observância do prazo legal	46	12,5
Revalidações solicitadas e analisadas	29	8,0
Sem informação quanto ao item	24	6,5
	<b>366</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

A revalidação do registro foi instituída pela necessidade de a autoridade sanitária proceder a reavaliações sistemáticas dos medicamentos autorizados, produzidos e comercializados no País. Não apenas as relações risco/benefício ou segurança/eficácia deveriam ser reanalisadas por ocasião da revalidação do registro, mas também a regularidade da situação do medicamento no mercado. Dessa forma, a correspondência das suas especificações de qualidade, das condições de seu correto manuseio e uso, da sua situação jurídico-administrativa, deveria ser conferida com o que está assentado em seu registro.

Em cerca de 10% dos medicamentos analisados pelo Programa Z, identificou-se a situação de o respectivo pedido de revalidação do registro ter sido feito pelas empresas produtoras, mas ainda não havia a decisão da Agência sobre ele. Situações em que o tema da revalidação do registro não foi nem referido no recadastramento – 29 casos – revelariam a pouca importância que, tanto as empresas produtoras, quanto o órgão regulador, conferem a esse instrumento de vigilância sanitária de medicamentos.

**Tabela 30.** Cuidados de conservação

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Cuidados de conservação diferentes dos autorizados (registrados)	416	61,5
Ausência de informação quanto ao item	05	0,7
Erros conceituais - cuidados de conservação semelhantes aos autorizados, porém descritos de formas diferentes	255	37,8
	<b>676</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Esse foi outro item em que a frequência das discrepâncias foi elevada. Os cuidados de conservação são importantes para que o produto mantenha seu grau de estabilidade, de eficácia e segurança de uso. De forma geral, valem comentários análogos aos dos itens anteriores: possíveis mudanças nos cuidados de conservação sem a devida solicitação ao órgão regulador; potencial desatualização das informações nos processos de registro dos produtos e/ou nos bancos de informação sobre os registros de medicamentos; e insuficiências conceituais e equívocas nas listagens ou nos enquadramentos dos medicamentos, no que se refere aos cuidados de conservação que necessitam. Os cuidados de conservação também parecem ser pouco valorizados pelas empresas ou pelo próprio órgão regulador da vigilância sanitária.

**Tabela 31.** Embalagem secundária

DISCREPÂNCIAS VERIFICADAS	TOTAL	%
Divergência entre a embalagem autorizada e a comercializada	41	29,3
Ausência de informação quanto ao item	05	3,6
Erros conceituais – mesma embalagem, descrita de formas diferentes	94	67,1
	<b>140</b>	<b>100</b>

Fonte: Programa Z/Anvisa

Os erros originados na falta de precisão dos termos e conceitos usados no sistema de registro aparecem aqui como a principal causa das discrepâncias verificadas nesse item. Novamente também se depara com o mistério da divergência entre a informação constante no registro dos produtos com aquela fornecida no recadastramento, situação recorrente nas avaliações realizadas pelo Programa Z, que pode ser determinada tanto por omissão das indústrias, quanto por falhas nos registros e desatualização dos bancos de informação do órgão regulador.

Durante o período de funcionamento do Programa Z, foram validados 3.657 registros de medicamentos em suas diferentes apresentações<sup>37</sup>, pertencentes a quatro empresas farmacêuticas de grande porte. Desse total, 986 registros de medicamentos foram cancelados, o que significa cancelamento de 27% dos registros analisados. As informações referentes ao registro das outras 2.671 apresentações foram analisadas e validadas, ou seja, passaram por todas as avaliações – de natureza técnico-científica, jurídica e administrativa –, peculiares ao processo do registro de medicamentos.

A validação dos 2.671 registros significa a existência de informação atualizada nos sistemas de informação do órgão regulador, de fácil acesso, que permite conhecimento real dos medicamentos que estão no mercado, bem como de suas características e das indústrias que os produzem. Ao mesmo tempo, significa informação valiosa para o planejamento das ações de avaliação e gerenciamento do risco na área farmacêutica, em todo o sistema de vigilância sanitária.

O cancelamento de 27% dos registros relacionados às quatro empresas, por sua vez, representa economia na quantidade de informações a ser administrada, pois deixaram de compor o acervo de informações atualizadas dos bancos de dados da Anvisa. Representam, também, diminuição dos fatores que levam à dúvida, à desorganização administrativa e à desconfiança sobre as informações existentes nos arquivos do próprio agente regulador.

Como foi exposto na tabela 3, foram identificadas 7.743 discrepâncias acerca de diferentes itens ou características dos medicamentos, isto é, casos em que as informações existentes nos arquivos e bancos de dados da Anvisa não coincidiam com as informações coletadas no cadastramento feito em 1998.

Identificaram-se discrepâncias tanto em informações relacionadas a itens que têm pouca ou nenhuma influência na segurança e na eficácia dos medicamentos – como os erros nos números dos processos de registro, por exemplo –, quanto em informações referentes a itens que podem interferir negativamente no uso racional

---

<sup>37</sup> Cabe assinalar que a legislação exige um registro para cada uma das apresentações de uma mesma substância ativa.

do produto – como os casos de divergências quanto ao prazo de validade, às restrições de uso, à via de administração e aos cuidados de conservação. Também foram identificadas discrepâncias em informações sobre itens fundamentais para o processo de vigilância sanitária, como o número do registro, a forma farmacêutica e o número e a data da publicação da concessão do registro, entre outros também muito relevantes.

A análise mais detalhada dos resultados do Programa de Validação de Registro de Medicamentos – Programa Z – despertou-nos uma série de reflexões sobre a eficácia do registro sanitário, na forma como ele vinha sendo realizado no Brasil, na qualidade de instrumento fundamental da vigilância sanitária de medicamentos.

Podemos afirmar, em síntese, que o quadro geral identificado neste estudo caracteriza uma situação que implica grandes dificuldades para o bom desempenho do sistema de controle de medicamentos. O registro de medicamentos, na forma como foi realizado até o ano 2000, perdeu o contato com o seu objetivo principal de ser instrumento de proteção à saúde e se transformou num desorganizado e ineficaz processo burocrático. O Programa Z pode ser visto como uma tentativa de reverter esse quadro. Seus resultados, objetivo principal deste estudo, demonstraram a gravidade da situação e a necessidade de investimentos em várias áreas, como tecnologia da informação, qualificação de pessoal, organização administrativa, articulação entre os setores internos da Anvisa e órgãos vinculados ao SNVS.

De forma geral, os dados constataram uma situação altamente preocupante em termos de desorganização e de desatualização dos processos e dos bancos de informação relacionados ao registro de medicamentos no órgão regulador federal.

Essa realidade inclui:

- i) análise das petições de forma isolada, ou seja, sem consultar o processo inicial (processo-mãe) do produto e/ou os outros processos porventura já analisados pelo órgão encarregado do registro sobre o produto em pauta; cada pedido de alteração do registro anterior era analisado como um caso separado, talvez devido à falta de tempo, de pessoal e de organização ante a magnitude da demanda;
- ii) alterações importantes feitas nos produtos, como mudança de fórmulas, de excipientes, de bula ou de embalagem, não eram solicitadas ao órgão regulador pelas respectivas empresas produtoras; a demora muito grande, as constantes perdas dos processos ou a incerteza da avaliação que seria feita talvez

funcionassem como estimuladores ou determinantes dessas graves omissões por parte das empresas;

iii) protocolo de recebimento de petições desorganizado, sem critérios de exigências e sem correspondência com as necessidades do setor técnico;

iv) falta de espaço físico, de fontes de informação, de organização administrativa;

v) técnicos analistas sem a devida qualificação, que não foram habilitados em cursos de capacitação ou aperfeiçoamento para o exercício dessa função;

vi) ausência de critérios e de metodologia para a análise;

vii) precariedade do sistema de informações do órgão federal de vigilância sanitária, completamente inadequado e desaparelhado para cumprir minimamente as funções necessárias a um sistema que deve trabalhar e armazenar grandes quantidades de informações, como é o caso do sistema do registro de medicamentos;

viii) ausência de análises de petições de alterações dos produtos;

ix) ausência de análise de petições de revalidação dos produtos, concedidas por decurso de prazo.

Essa lista de problemas, apenas exemplar, foi apontada, de várias maneiras, nas entrevistas realizadas e comentadas no Capítulo III e foi confirmada, também de várias formas, nos resultados do Programa Z, mostrados nos Capítulos IV e V deste estudo. Ela pode explicar, pelo menos em parte, a diversidade e a profundidade das discrepâncias identificadas no trabalho de revisão dos registros.

Nenhum dos registros avaliados deixou de apresentar algum ponto de discrepância entre o que estava inscrito nos arquivos e bancos de dados da Anvisa e o que foi informado no cadastramento feito em 1998. O levantamento realizado mostra uma situação em que se desconhece, em grande parte, a realidade dos produtos registrados e comercializados em nosso país. Nesse sentido, não parece exagerado afirmar que o SNVS monitora o desconhecido, quando se trata da área farmacêutica.

Segundo as observações dos técnicos entrevistados e os resultados do Programa antes mostrados, a análise de pedidos de revalidação de registro havia-se tornado um procedimento praticamente fora de uso e de função. Esse fato pode ser comprovado pela enorme quantidade de solicitação de revalidação de registro que foram concedidas por decurso de prazo, sem nenhuma análise técnica.

As ações de inspeção em indústrias farmacêuticas para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação também demandam o conhecimento das informações constantes nos assentamentos dos registros dos medicamentos.

Os itens classificados como imprescindíveis no roteiro de inspeção, que são itens que podem acarretar a interdição da empresa, dizem respeito ao que foi definido no registro de medicamentos, ou seja, exigem que o medicamento seja produzido de acordo com o autorizado em seu registro.

Outro instrumento de controle sanitário de grande relação com o registro sanitário é a anuência de importação de produtos farmacêuticos. As anuências, ou licenças de importação, são concedidas pela Anvisa para todos os medicamentos que são importados pelas empresas que operam no Brasil. As informações constantes no registro dos medicamentos que vão ser importados, quanto à origem, país de importação, país de fabricação, formas farmacêuticas, apresentação, entre outras, são de extrema importância para o processo decisório das licenças de importação. Um caso que, recentemente, foi motivo de audiência pública serve para ilustrar essa reflexão: o medicamento Femina® foi importado por vários anos, e, na verdade, em seu registro, constava que era fabricado no Brasil. Esse fato levou a Anvisa a prestar esclarecimentos ao Ministério Público. Como esse medicamento poderia receber autorização para ser importado se era registrado como produto de produção nacional? Como poderia estar sendo comercializado de forma diferente daquela que foi concedida no registro?

O conhecimento sobre o arsenal de medicamentos registrados também é fundamental para as ações relacionadas à farmacovigilância. Várias das informações constantes no processo de registro devem ser levadas em consideração ao se realizar o monitoramento durante a comercialização, pois algumas das reações notificadas ao sistema de vigilância sanitária pelos serviços de saúde podem estar vinculadas a alterações na formulação de um medicamento. Da mesma forma, a ausência de informações sobre reações adversas ou sobre problemas de interações medicamentosas nas bulas dos medicamentos (mesmo que descritas em literatura) causam recorrentes confusões e notificações inadequadas.

Quanto às análises laboratoriais, podemos dizer que nossa base de informações, o registro de medicamentos, não serve de referência para os testes efetuados pelos laboratórios de saúde pública. Esses laboratórios fazem a avaliação dos medicamentos por meio de análises baseadas nas legislações vigentes e compêndios oficiais, porém não conseguem identificar se os parâmetros avaliados estão de acordo com os definidos no registro do medicamento. Dessa forma, avaliam se o produto comercializado corresponde às informações constantes em

suas embalagens ou nas especificações dos compêndios oficiais, mas não se pode dizer que avaliam, efetivamente, o medicamento registrado.

Na análise laboratorial de um medicamento, se estão ausentes as informações quanto aos parâmetros do produto registrado, perde-se a oportunidade de verificar não só a qualidade, mas a conformidade do medicamento com o autorizado no registro. A análise laboratorial é o instrumento de controle sanitário que deveria legitimar o registro sanitário e vice-versa.

Um exemplo da importância da informação constante no registro e de bom uso dessa informação foi mostrado pelo programa dos medicamentos genéricos: todos os parâmetros e especificações técnicas constantes no registro dos produtos genéricos foram repassados aos laboratórios analíticos oficiais para a realização do seu monitoramento pós-mercado.

Nem todos os registros das quatro empresas analisadas passaram por todas as fases e etapa do Programa, como foi assinalado no Capítulo IV. Na Fase 3, de análise laboratorial, realizou-se apenas a etapa 1 com os medicamentos de duas empresas.

As principais dificuldades enfrentadas nessa fase foram a ausência de substância química de referência, a falta de padronização dos métodos de análise e a ausência das informações do registro.

Como já se esclareceu na introdução desta dissertação, o Programa Z iniciou seus trabalhos em 2000, logo em seguida à criação da Anvisa. Os registros analisados, portanto, foram todos realizados durante período histórico anterior pelo órgão federal de vigilância sanitária.

Os resultados apresentados nos Capítulos IV e V confirmaram a quase totalidade das observações feitas pelos entrevistados quanto à dramática falta de estrutura do órgão de vigilância sanitária do Ministério da Saúde, nas diversas etapas da sua história.

O grande número de petições de registro e suas alterações, provenientes do significativo e diversificado parque produtivo farmacêutico instalado no País, não encontrava uma estrutura de vigilância sanitária suficiente para exercer, de forma organizada e eficaz, as suas funções. O registro sanitário parece ter-se transformado em um ato meramente administrativo em lugar de instrumento que gera conhecimento e informação para as ações de vigilância sanitária.

Como podem os agentes da vigilância sanitária aplicar eficazmente seus instrumentos de controle, se o sistema de informações sobre registro de medicamentos contém tantos erros, desatualizações e omissões?

Se o registro de medicamentos não provê informações corretas quanto aos medicamentos produzidos e as condições para o seu consumo, se não dispõe de informações fidedignas sobre as condições de sua produção, se não fornece informações ao sistema de vigilância sanitária para ações de inspeção, fiscalização, anuências de importação e exportação e análises laboratoriais ou se essas informações não são confiáveis, então pode-se afirmar que o registro não cumpre, em plenitude, a sua função de instrumento de controle de vigilância sanitária.

Os resultados do Programa Z nos permitem, ainda, deduzir que não se trata apenas de “sanear” o mercado de medicamentos no Brasil, como é a reclamação de muitos setores, tanto do setor público, quanto do setor privado. Antes disso, trata-se de estruturar um sistema que supere a herança da antiga Secretaria de Vigilância Sanitária, em termos da precariedade de recursos organizacionais, de recursos humanos bem qualificados, de diretrizes e metodologia para o trabalho de análise dos registros e, em especial, de um sistema de gestão de informações capaz de suprir as necessidades, em quantidade e em complexidade, que a vigilância sanitária de medicamentos requer.

Pode-se dizer que se trata, também, de “sanear” os arquivos e bancos de dados ainda em uso, organizar e atualizar as informações sobre todos os produtos que estão no mercado, sem separá-los dos seus antigos processos, de modo que se permita aos reguladores não apenas o conhecimento atual, mas também de toda a história de cada produto e de cada empresa submetida ao processo regulatório.

Uma proposta para “sanear” o mercado farmacêutico demandaria, ainda, um trabalho estreitamente articulado com a Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos (GGIMP), para que todas as empresas viessem a comprovar que possuem capacidade técnica-operacional para produzir os medicamentos sistematicamente, com os mesmos padrões de qualidade. As inspeções também verificariam a autenticidade das informações quanto à origem, país de fabricação e país de importação, comentadas do Capítulo V, além de se proceder a inspeções em plantas produtivas localizadas no Exterior, responsáveis por produtos que estavam em comercialização no País, cujas condições de produção nunca foram verificadas.

Não podemos afirmar que os registros que, atualmente, são concedidos pela Anvisa conservem os mesmos padrões de desorganização, de deficiência de recursos de toda a ordem, de insuficiência de análises, de descontrole dos processos e de nenhuma articulação com outros setores técnicos, como o de inspeções, o de licenciamento de importações e o de laboratório analítico, entre outros. É certo que a deficiência de recursos, por exemplo, não mais se repete. Entretanto, sabe-se que problemas básicos estruturais para o registro de medicamentos, como o sistema de informação, ainda não teve o equacionamento necessário, o que nos leva a supor a hipótese da prevalente inadequação dos meios, da desatualização das informações de desarticulação com outros setores da Anvisa e do isolamento das análises, o que significa que ainda temos conhecimento apenas relativo sobre o que o próprio órgão regulador autoriza para ser produzido e comercializado.

O Programa Z, se, por um lado, apresentou resultados positivos como os já relatados, por outro, não conseguiu apresentar propostas concretas para melhorias no processo de concessão de registro de medicamentos. Sua ação acabou se resumindo à identificação de problemas nos processos de registros sob sua análise e aplicação de soluções isoladas para os problemas identificados. Muitos dos seus atos, alguns definidos em notas técnicas, não conseguiram extrapolar os produtos sob sua análise. Ou seja, durante sua existência, o Programa identificou diversos problemas tanto de ordem administrativa, quanto de ordem técnica, porém não foi eficaz o suficiente para relacionar claramente os entraves do processo de registro e propor efetivamente soluções para o processo.

Cabe, por último, ressaltar que o Programa Z, infelizmente, foi marcado por problemas de desentendimentos políticos e administrativos entre os diretores da Anvisa e do Ministério da Saúde, que geraram um ambiente de polêmica e questionamentos quanto aos seus objetivos e, principalmente, seus métodos.

Entretanto, não foi propósito deste estudo realizar análise sobre as causas da rejeição ou do isolamento do Programa Z. Problemas de natureza política, de diferentes concepções sobre o método de trabalho, das funções da vigilância sanitária de medicamentos, das dificuldades organizacionais de uma agência em início de estruturação, de divergências quanto à política de relacionamento com as indústrias, de uma demanda de processos muito grande para analisar, de falta de metodologia para o gerenciamento dos riscos sanitários, entre outros, poderiam explicar, certamente, as polêmicas surgidas e a extinção do Programa Z depois de

três anos de trabalho. Deve-se ressaltar, entretanto, que no período de seu funcionamento, foram validados os produtos de quatro das maiores empresas farmacêuticas do País.

## Considerações finais

---

"É melhor tentar e falhar,  
que preocupar-se e ver a vida passar;  
é melhor tentar, ainda que em vão,  
que sentar-se fazendo nada até o final.  
Eu prefiro na chuva caminhar,  
que em dias tristes em casa me esconder.  
Prefiro ser feliz, embora louco,  
que em conformidade viver ..."

(Martin Luther King)

Como dissemos em capítulos anteriores, o registro sanitário representa a identidade do medicamento – a certidão do seu nascimento para a vida social –, uma vez que define todas as suas especificações e estabelece todas as condições para a sua produção, comercialização e uso.

Assim, os dados e informações constantes nos processos e nos bancos de informação sobre registro de medicamentos constituem informação essencial, básica, para todo o SNVS, na área farmacêutica. É essa informação que permite ao órgão regulador federal deter todo o conhecimento necessário à vigilância sanitária, acerca de todos os medicamentos produzidos, comercializados e consumidos no Brasil e dos respectivos produtores. É essa mesma informação, gerada no momento do registro sanitário, que serve de base para a utilização de outros instrumentos de controle sanitário de medicamentos, como a inspeção das indústrias, as análises laboratoriais, as ações de fiscalização, o combate à fraude e à falsificação, entre outras. Todas elas precisam utilizar as informações e os parâmetros especificados no registro de cada medicamento, em suas diferentes apresentações.

A concessão do registro de um medicamento vai além da análise técnica: é um momento decisório, que pode concretizar anos de avaliação e investimentos de uma empresa, que agrega o valor comercial ao produto e à empresa. É um momento em que grandes interesses estão envolvidos – dos empresários, dos acionistas, dos prescritores, dos gestores da saúde, dos políticos, dos sanitaristas e da população em geral.

A consciência adequada sobre sua importância recomenda que a ação de registro, na vigilância sanitária, seja pautada por diretrizes políticas para sua análise, concessão, alteração e revalidação, bem como para a disponibilização de suas informações para os órgãos que exerçam a função de controle e fiscalização.

A ação de controle sanitário intervém no espaço em que atuam as forças do setor produtivo, em que o jogo de interesses econômicos influi diretamente nos serviços de saúde, na saúde e vida das populações (PIOVESAN, 2002 apud SOARES e LIMA, 1996). Um dos aspectos críticos dessa ação é a assimetria de informação, pois os produtores dispõem de informações que não chegam aos profissionais de saúde e à população para orientar suas escolhas de consumo, cabendo à Anvisa incluir, no rol das ações de regulação, a de planejar e desenvolver estratégias de comunicação para disseminar informações de interesse público.

Apesar de ser um ato exclusivo da esfera federal, o registro de medicamentos não deve ser pensado como um problema exclusivo da Anvisa. O ato de sua concessão permite a comercialização do medicamento em todo o País. Seu controle, conforme determina a nossa legislação sanitária, deve ser realizado por todos os entes federados, componentes do SNVS – órgãos federais, estaduais e municipais – , conforme as competências de cada um. Sendo assim, o registro deve ser uma preocupação de todo o sistema. A maior ou menor eficácia em sua concessão irá definir a necessidade de utilização de outros instrumentos de controle sanitário por todos os outros componentes do sistema, implicando, na maior parte das vezes, maiores custos ou ações mais demoradas. Ou então, irá significar uma sobrecarga aos serviços de saúde do País, na busca de recuperar os possíveis danos causados pelo uso de medicamentos registrados sem a devida avaliação técnica, como os agravos ocorridos pela ineficácia terapêutica ou pela falta de qualidade desse tipo de produto.

Embora importantes, a lógica do tempo e da produtividade não devem ser os únicos critérios a nortear o trabalho na concessão ou alteração do registro de medicamentos. Os principais destinatários desse processo decisório, bem como os de todo o sistema de vigilância sanitária, são os usuários dos medicamentos, e não a indústria detentora dos seus registros. A emissão de um parecer técnico pelo indeferimento de uma petição atinge somente a empresa que, apesar de ter realizado estudos e trabalhado para obter o deferimento, não conseguiu demonstrar, de forma satisfatória, a qualidade ou a segurança exigida para o seu produto. Entretanto, a emissão de um parecer de deferimento de uma petição significa a

autorização para o medicamento ser produzido e utilizado por grande número de pessoas.

A Resolução – RDC nº 134/03, que dispõe sobre as adequações dos medicamentos similares que estão no mercado, veio confirmar a desconfiança quanto à qualidade dos medicamentos similares registrados no País. Ela assinala a possibilidade concreta de haver no mercado produtos cujas associações não são racionais, produtos sem comprovação de benefícios e produtos sem comprovação de eficácia. Essa Resolução institui um processo de revisão, de médio prazo, dos registros concedidos sem, no entanto, estar acompanhada de uma revisão da organização do processo administrativo, da estruturação dos sistemas de informação e da metodologia de análise, entre outros fatores estruturais.

Com base nas análises realizadas neste estudo, podemos apontar algumas recomendações que entendemos terem potencial para rever ou aperfeiçoar o processo atual do registro sanitário de medicamentos:

- a) debater o conceito e a função do registro no âmbito da Anvisa e do sistema de vigilância sanitária;
- b) construir uma política de concessão de registro de medicamentos, que considere as necessidades e prioridades do Sistema Único de Saúde, que defina claramente o elenco de conceitos necessários à operacionalidade do registro – como classe terapêutica, via de administração, local de aplicação e assim por diante, que crie uma metodologia para análise das solicitações, que estabeleça critérios para o uso das informações entre os agentes do controle sanitário, entre outras questões;
- c) estruturar um sistema de tecnologia da informação, que permita o gerenciamento eficaz da grande quantidade de informações relacionadas ao registro sanitário de medicamentos, que inclua um sistema tipo *workflow* para o seu processamento, que reduza a quantidade de informações repetidamente exigidas às empresas;
- d) recuperar a função da revalidação do registro, que poderia se tornar um instrumento valioso de atualização, não apenas dos conhecimentos sobre os fármacos, mas também das informações sobre os produtos e as empresas que os produzem;
- e) recuperar, também, a análise de controle, instrumento previsto na legislação, que proporciona um momento de conferência das propriedades do produto, planejado pela empresa e registrado no órgão regulador, com o produto efetivamente produzido e posto no mercado; a análise de controle poderia ser prevista para

produtos de maior risco ou de prioridade do SUS, como forma de prevenir a existência de produtos no mercado sem conformidade com o seu registro; e

f) criar um processo de capacitação para o pessoal que trabalha com registro, estruturado em módulos, que contemple as diretrizes da política de registro, a administração do processo administrativo e o conhecimento técnico necessário ao processamento da análise.

A maioria dos temas abordados nessa dissertação mereceria, sem dúvida, análise mais profunda ou abrangente, matizada, talvez, por enfoques mais políticos, mais técnicos ou até sanitários.

É razoável supor, por exemplo, a necessidade de estudo e de revisão crítica de todos os procedimentos operacionais técnicos e administrativos herdados da antiga SVS/MS e adotados pela Anvisa, em todas as etapas de análise dos processos de registro de medicamentos.

Entendemos que seria muito necessária, também, a abordagem do registro de medicamentos e dos outros instrumentos da vigilância sanitária da área farmacêutica no contexto do SNVS, para se estudar a possível revisão da divisão de trabalho entre os entes federados, realizar discussão específica sobre a descentralização das ações de vigilância sanitária e nova operacionalidade para o funcionamento ágil e eficiente do controle sanitário de medicamentos no País.

Entretanto, temas como esses podem vir a ser objetos de outros estudos, pois a vigilância sanitária de medicamentos necessita, urgentemente, de mais reflexões sistematizadas, que contribuam para o seu entendimento e para a organização das suas ações no âmbito do Sistema Único de Saúde.

## Referências bibliográficas

---

ANSEL H. C., POPOVICH N. G., JR L.V.A. 2000. **Farmacotécnica, formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6° Edição, São Paulo: Premier, pp. 1-63.

ARIAS, T. D. 1999. Glossário de medicamentos. **Desarrollo, evaluación y uso**. 1ª Edição, Washington DC: OPS.

BERMUDEZ, J. A. Z. 1995. **Indústria farmacêutica, estado e sociedade**. 1ª Edição, São Paulo: Hucitec/Sobravime.

BRASIL. Anvisa. 2003. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/050603\\_8.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/050603_8.htm)> Acesso em outubro de 2004.

BRASIL. Anvisa. 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias e seus anexos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, de 8 de janeiro de 2001. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15273&word=>>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 132, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7885&word=>>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamentos similar e dá outras providências. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7901&word=>>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação de medicamentos já registrados. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7904&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 135, de 29 de maio de 2003. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 de agosto de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7909&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Registro de Medicamento Novo. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7914&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 137, de 29 de maio de 2003. O registro/renovação de registro de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos relacionados em ANEXO. Só serão autorizados se as bulas contiverem a advertência pertinente, conforme relação anexa. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7917&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 6 de janeiro de 2004. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=14983&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 140, de 29 de maio de 2003. Define Novas Regras para as Bulas de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=6311&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RDC n° 333, de 19 de novembro de 2003. Dispõe sobre a rotulagem de medicamentos e outras providências. Diário Oficial da

República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 21 de novembro de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15220&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 560, de 2 de abril de 2002. Determinar a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, em anexo. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 3 de abril de 2002. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7245&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 893, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Realização das Alterações, Inclusões e Notificações Pós-Registros de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 7 de novembro de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1909&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 894, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Protocolo e Relatório Técnico de Estudo de Bioequivalência. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1914&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 895, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Protocolo e Relatório Técnico de Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1802&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 896, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=3690&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 897, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do “Guia para Isenção e Substituição de Estudo de Bioequivalência. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1775&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 898, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Planejamento e Realização da Etapa Estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=2489&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1817&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 900, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Realização de Estudos e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1817&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 901, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (FFSOLI). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1830&word=>>

BRASIL. Anvisa. Resolução – RE n° 902, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para Notificação de Lotes Pilotos de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=2491&word=>>

BRASIL. Câmara dos Deputados. 2000. Relatório final da Comissão Parlamentar de Inquérito destinada a investigar os reajustes de preços e a falsificação de medicamentos, materiais hospitalares e insumos de laboratórios.

BRASIL. Decreto n° 20.397, de 14 de janeiro de 1946. Aprova o regulamento da indústria farmacêutica no Brasil. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do

Brasil, Brasília, DF, de 19 de janeiro de 1946. Disponível em: <[http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaNormas.action?tipo\\_norma=DEC&numero=20397&data=1946&SUBMIT1=Pesquisar](http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaNormas.action?tipo_norma=DEC&numero=20397&data=1946&SUBMIT1=Pesquisar)>

BRASIL. Decreto nº 43.702, de 9 de maio de 1958. Altera o Decreto nº 20.397, de 14 de janeiro de 1946, que regula o funcionamento da indústria farmacêutica no Brasil. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, de 14 de maio de 1958. Disponível em: <[http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaNormas.action?tipo\\_norma=DEC&numero=43702&data=1958&SUBMIT1=Pesquisar](http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaNormas.action?tipo_norma=DEC&numero=43702&data=1958&SUBMIT1=Pesquisar)>

BRASIL. Decreto nº 79.094, de 10 de junho de 1974. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 7 de janeiro de 1977. Disponível em: <<http://www.rxonline.com.br/admin/Legislacao/pdf/1.pdf>>

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos e correlatos. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 de dezembro de 1973. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=34&word=>>>

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 de setembro de 1976. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=178&word=>>>

BUSS, P. M. Saúde e qualidade de vida. In: COSTA, N. R.; RIBEIRO, J. M. (Org.). 1996. **Políticas de saúde e inovação institucional**. 1ª Edição, Rio de Janeiro: ENSP, pp.173-188.

CORDEIRO, H. 1980. **A indústria da saúde no Brasil**. 1ª Edição, Rio de Janeiro: Graal.

COSTA, E. A. Conceitos e área de abrangência. In: ROZENFELD, S. (Org.) **Fundamentos da vigilância sanitária**. 1999a. 1ª Edição, Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, pp. 41-47.

\_\_\_\_\_ 1999b. **Vigilância sanitária: proteção e defesa da saúde**. 1ª Edição. São Paulo: Hucitec/Sobravime.

DOMINGUES, S. R. Z. (Preparado) 2001. **O que é uso racional de medicamentos**. 1º Edição, São Paulo: Sobravime; AIS-LAC.

DUPUY, J. P.; KARSENTY, S. 1980. **A invasão farmacêutica**. 1ª Edição, Rio de Janeiro: Graal, pp. 45-192.

FRENKEL, J. O mercado farmacêutico brasileiro: a sua evolução recente, mercado e preços. In: GIOVANNI, G. D.; NEGRI, B. (Org.) 2001. **Brasil – radiografia da saúde**. 1ª Edição, Campinas: Unicamp, pp. 157-174.

GANDOLFI. 2002. Estudos epidemiológicos dos eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Campinas, Unicamp.

GEMAL, A. L. Situação atual do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e a política de medicamentos genéricos no Brasil. In: BERMUDEZ, J. A. Z.; OLIVEIRA, M. A.;

GIOVANNI, G. 1980. **A questão dos remédios no Brasil – produção e consumo**. 1ª Edição, São Paulo: Polis.

GONSALVES, E. P. 2003. **Conversas sobre iniciação à pesquisa científica**. 3ª Edição, Campinas: Alínea.

JONCHEERE, K. A necessidade e os elementos de uma política nacional de medicamentos. In: BONFIM, J. R. A.; MERCUCI, V. L. (Org.) 1997. **A construção da política de medicamentos**. 1ª Edição, São Paulo: Hucitec/Sobravime, pp.49-63.

LEFÈVRE, F. 1991. **O medicamento como mercadoria simbólica**. 1ª Edição, São Paulo: Cortez.

LIMA, L. F. M. et al. 1993. **Vigilância Sanitária de medicamentos e correlatos**. 1ª Edição, Rio de Janeiro: Qualymark.

LISBÔA, M. M. 2002. Informações constantes das bulas de medicamentos, direito de todos e dever de quem? Monografia do final do curso de Direito Sanitário. Brasília: Universidade de Brasília.

LUCCHESI, G. 2001. Globalização e regulação sanitária. Os rumos da vigilância sanitária no Brasil. Tese de doutorado em saúde pública. Rio de Janeiro: ENSP.

LUCCHESI, G. 1996. **Responsabilidade técnica dos farmacêuticos**. 1ª Edição, Brasília: Mimeo. Câmara dos Deputados.

\_\_\_\_\_ 1997a. A Globalização, o Mercosul e os medicamentos In: **Cadernos Aslegis**. Aslegis/Câmara dos Deputados (Org.) Brasília: Aslegis, pp.43-50.

\_\_\_\_\_ 1997b. **Qualidade em serviços e produtos para a saúde**. 1ª Edição, Brasília: Mimeo.

\_\_\_\_\_ Sistema nacional de vigilância sanitária de medicamentos. In: BONFIM, J. R. A.; MERCURI, V. L. (Org.). 1997c. **A construção da política de medicamentos**. 1ª Edição, São Paulo: Hucitec/Sobravime, pp.98-102.

LUIZA, V. L.; BERMUDEZ J. A. Z. Acesso a medicamentos: conceitos e polêmicas. In: BERMUDEZ, J. A. Z.; OLIVEIRA, M. A.; ESHER, A. (Org.) 2004. **Acesso a medicamentos: derecho fundamental, papel del Estado**. 1ª Edição, Rio de Janeiro: ENSP, pp. 45-67.

MINAYO, M. C. S. 1996. **O desafio do conhecimento. Pesquisa avaliativa em Saúde**. 4ª Edição, São Paulo e Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco.

NAPPO, S. A.; CARLINI, E. A. 1995. Atos administrativos publicados no DOU sobre registros de medicamentos nos anos de 1989-1992. In: CARLINI, E. A. **Medicamentos, drogas e saúde**. 1ª Edição, São Paulo: Hucitec/Sobravime, pp.251-255.

- NASCIMENTO, M. C. 2003. **Medicamentos: ameaça ou apoio à saúde?** 1ª Edição, Rio de Janeiro: Vieira & Lent, pp. 13-87.
- PIGNARRE, P. 1999. **O que é o medicamento? Um objeto estranho entre ciência, mercado, e sociedade.** 1ª Edição, São Paulo: Editora 34.
- PIOVESAN, M. F. 2002. A construção política da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública. Rio de Janeiro: ENSP.
- QUEIROZ, S.; GONZÁLES, A. J. V. Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica. In: GIOVANNI, G. D.; NEGRI, B. (Org.) 2001. **Brasil – radiografia da saúde.** 1ª Edição, Campinas: Unicamp, pp. 123-155.
- RENOUX, R.; AIACHE, J. M.; AIACHE, S. 1998. **Iniciação ao conhecimento do medicamento.** 1ª Edição, São Paulo: Andrei, pp 19-113.
- RICHARD, D.; SENON, J. L. 1996. **O medicamento.** 1ª Edição, Lisboa: Instituto Piaget.
- ROMANO, R.; BERNARDO, P.J. B. 2001. In: GIOVANNI, G. D.; NEGRI, B. (Org.) **Brasil – radiografia da saúde.** Campinas: Unicamp, pp. 445-464.
- ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. (Org.) 2003. **Epidemiologia & Saúde.** 6ª edição. Rio de Janeiro: Editora MEDSI - Médica e Científica Ltda.
- SCHENKEL, E. P. 1991. **Cuidados com os medicamentos.** 1ª Edição, Porto Alegre: Sagra-De-Luzzatto.
- SILVA, A. C. P. 2000. O laboratório oficial na avaliação analítica. In: ROZENFELD, S. (Org.) **Fundamentos da vigilância sanitária.** 1ª Edição, Rio de Janeiro, Editora: Fiocruz, pp. 271-301.
- SILVER, L. D. 1997. A Sobravime na Crame. In: BONFIM, J. R. A.; Mercucci, V. L. (Org.) **A construção da política de medicamentos.** 1ª Edição, São Paulo: Hucitec/Sobravime, pp.181-189.
- SILVERMAN, M.; LEE, P. R. 1983. **Pildoras, ganancias y política.** 1ª Edição, México: Siglo Veintiuno.

SOUTO, A. C. 2004. **A vigilância sanitária no Brasil 1976-1994**. 1ª Edição, São Paulo: Sobravime.

STORPIRTIS, S. 1999. Biofarmacotécnica – fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. Apostila de uso interno no curso de Biofarmacotécnica, São Paulo: XI Congresso paulista de farmacêutico.

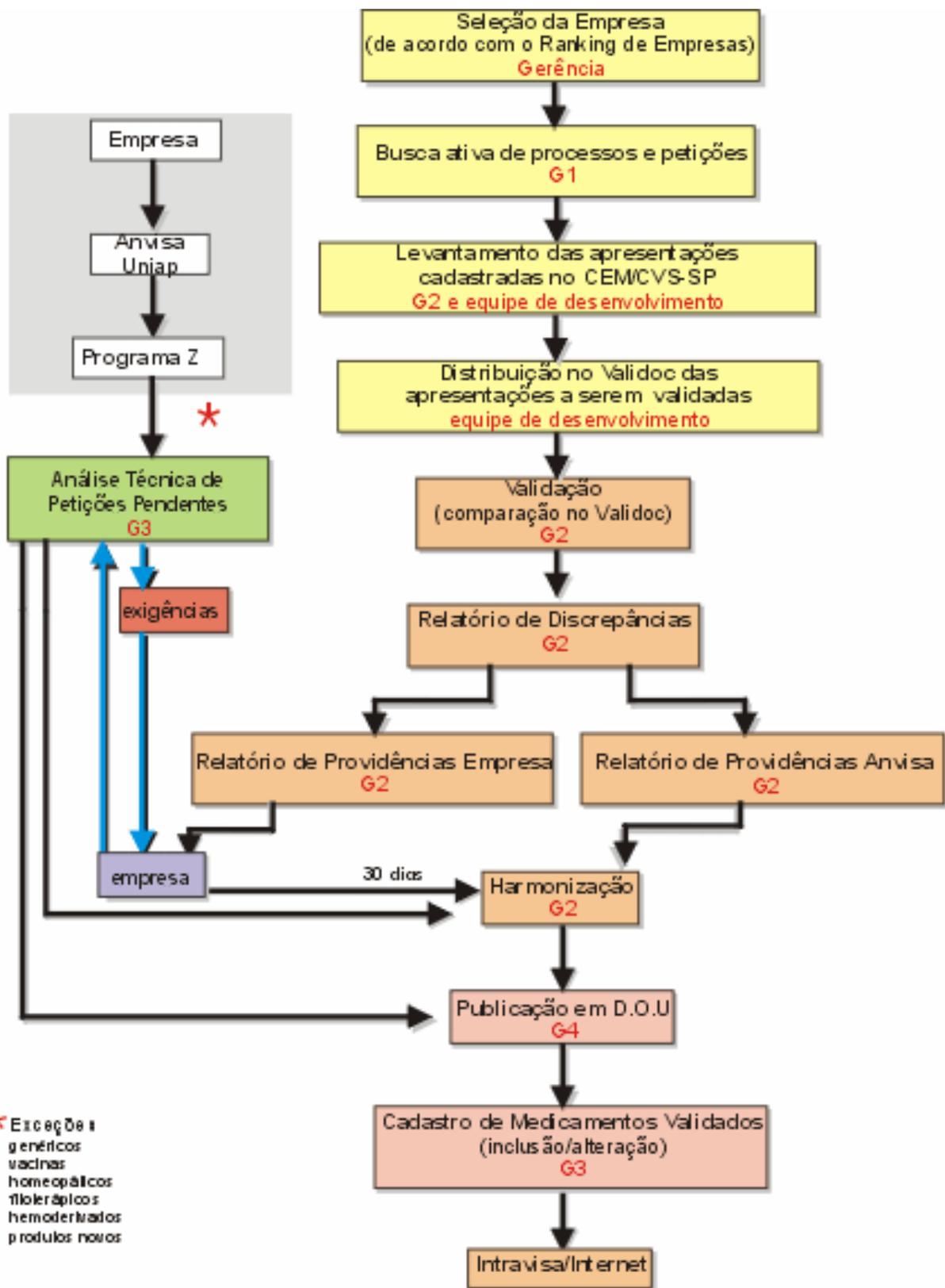
VISCONDE, O. 1997. Lei de medicamentos e qualidade de fármacos. In: BONFIM, J. R. A.; MERCUCCI, V. L. (Org.) **A construção da política de medicamentos**. São Paulo: Hucitec/Sobravime, pp.68-71.

ZUBIOLI, A. 1997. A necessidade brasileira de uma nova lei de medicamentos. In: BONFIM, J. R. A.; MERCUCCI, V. L. (Org.) **A construção da política de medicamentos**. 1ª Edição, São Paulo: Hucitec/Sobravime, pp.64-67.

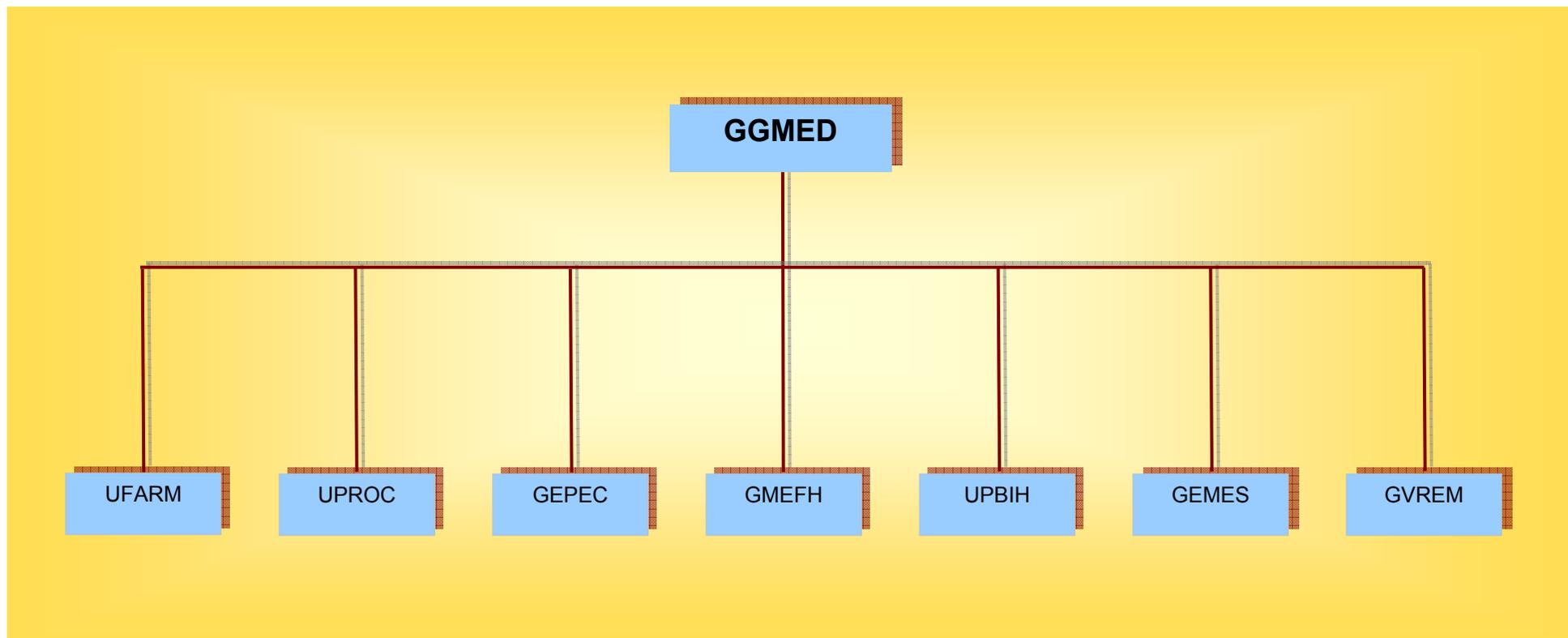
## ANEXOS



Anexo 1. Fluxograma da validação utilizado pelo Programa Z.



## Anexo 2. Organograma da Gerência Geral de Medicamentos<sup>38</sup>



<sup>38</sup> Este organograma é do ano de 2002, atualmente não é mais este utilizado, pois a GVREM não existe mais e a Gerência Geral de Genéricos foi incorporada a GGMED





L	Termo de Responsabilidade
<p>Assumimos, civil e criminalmente, inteira responsabilidade pela veracidade das informações aqui apresentadas (inclusive pela descrição dos componentes da fórmula e das apresentações em anexo), bem assim pela Qualidade do Produto (incluindo-se nos casos cabíveis, sua esterilidade e ou apirogenicidade) cujo cadastramento ou registro, ou as modificações deste, tenhamos solicitado através desta petição.</p> <p>_____</p> <p>Ass. Responsável Legal Carimbo com os dados legíveis</p> <p>_____</p> <p>Ass. Responsável Técnico Carimbo com os dados legíveis</p>	
M	Uso do órgão de Vigilância Sanitária

## **Anexo 5. Relação de Entrevistados**

EDUARDO LUIS TESTA DAS NEVES – Gerência Geral de Medicamentos/Anvisa

MARIA CLARA ARRUDA - Gerência Geral de Medicamentos/ Anvisa

MARIA HELENA PEREIRA - Gerência Geral de Medicamentos/ Anvisa

MARIA JULIA CARVALHO MACIEL - Gerência Geral de Medicamentos/Anvisa

REBECA MANCINI PEREIRA - Gerência Geral de Medicamentos/Anvisa

SUSANA MACHADO D'AVILA – Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos/Anvisa.

## **Anexo 6. Roteiro de Entrevista**

### **1. IDENTIFICAÇÃO DO ENTREVISTADO**

- a. Nome
- b. Cargo que exercia
- c. Período em que exerceu o cargo

### **2. ASPECTOS TÉCNICOS/LEGAIS**

- a. Quais os tipos de medicamentos analisados?
- b. Quais documentos eram solicitados para o registro de medicamentos?
- c. O que era exigido para o registro de medicamentos similares?
- d. O que era exigido para o registro de medicamentos novos?
- e. Em que se baseavam as análises de solicitação de registros de medicamentos?
- f. Qual era o fluxo utilizado para as análises de registros de medicamentos?
- g. Neste período existia a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação pela empresa produtora do medicamento?
- h. O que você acha importante acrescentar sobre o tema que ainda não tenha sido questionado?

## **Anexo 7. Documentos de consentimentos informados**

### **Termo de Consentimento Informado**

Eu, (nome do entrevistado) declaro serem verdadeiras as informações contidas na transcrição da entrevista concedida no dia (data da entrevista) em (local da entrevista), autorizo sua utilização com/sem a citação da fonte para fins de elaboração de dissertação de mestrado de Dulcelina Mara Pereira Said intitulada “Registro Sanitário de Medicamentos: uma experiência de revisão” e sua posterior publicação na forma de livro e/ou artigos. Fica vedada, no entanto, sua utilização para outros fins.

Firmo o presente,

(nome do entrevistado)

(Local e data)

## Termo de Consentimento Informado

Eu, (nome do diretor) autorizo a utilização de dados sobre o Programa de Validação de Registros de Medicamentos para fins de elaboração de dissertação de mestrado de Dulcelina Mara Pereira Said intitulada “Registro sanitário de Medicamentos: uma experiência de revisão” e sua posterior publicação na forma de livro e/ou artigos. Fica vedada, no entanto, sua utilização para outros fins.

Firmo o presente,

(nome do diretor)

(Local e data)