UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Diretrizes para o processo de registro sanitário dos medicamentos

Natalia Bellan

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE.

Orientadora:

Profª Drª Terezinha de Jesus Andreoli Pinto.

São Paulo

2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Diretrizes para o processo de registro sanitário dos medicamentos

Natalia Bellan

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE.

Orientadora:

Profª Drª Terezinha de Jesus Andreoli Pinto.

São Paulo

2013

Natalia Bellan

Diretrizes para o processo de registro sanitário dos medicamentos

Comissão Julgadora

da

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr^a Terezinha de Jesus Andreoli Pinto

Orientador/Presidente

1º examinador

2º examinador

São Paulo, _____ **de** _____.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nos momentos de incertezas, dificuldades e desilusões sempre manteve a chama acesa do entusiasmo e da persistência pela infinita busca do conhecimento.

Aos meus pais, Maurício e Anaí, por conceber a dádiva de poder viver, sonhar e realizar.

À Professora Dr^a Terezinha de Jesus Andreoli Pinto, personalidade admirável, agradeço a oportunidade e confiança depositada, seus ensinamentos, orientações e principalmente o carinho de sua amizade.

Ao Professor Dr. João Aristeu da Rosa, tutor de graduação, minha gratidão pelos constantes e incessantes incentivos em minha trajetória acadêmica e profissional.

À Professora Dr^a Nádia Araci Bou-Chacra e ao Professor Me. Oswaldo Cirilo da Silva, que foram fundamentais para o meu ingresso no programa de mestrado, meus sinceros agradecimentos pela amizade e acreditação no trabalho desenvolvido.

À Professora Dr^a Elizabeth Igne Ferreira, que com sua posição visionária proporcionou a esse projeto uma abrangência maior.

À Professora Dr^a Sueli Gandolfi Dallari, à Professora Dr^a Silva Storpirtis, ao Professor Dr^o Gerson Antônio Pianetti, ao Professor Dr^o Humberto Gomes Ferraz, ao Professor Dr^o Paulo Roberto Miele, à Professora Telma Mary Sakuda, ao Professor André Rolim Baby, ao Dr^o Marcelo Polacow Bisson, à Maria José Delgado Fagundes, à Me. Márcia Martini Bueno, ao Me. Marcelo Vogler de Moraes, ao Me. Noberto Rech e ao Me. Jaime César de Moura Oliveira, pelo apoio, atenção, amizade, credibilidade a esse estudo e a seus desdobramentos.

Aos colegas da secretaria do Departamento de Fármaco de Medicamentos e da Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela assistência oferecida.

À todos os amigos e colegas de profissão pela convivência, amizade e paciência.

“Somos o que repetidamente fazemos. A
excelência, portanto, não é um efeito, mas
um hábito.” *Aristóteles*

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	iii
LISTA DE TABELAS	iv
I : INTRODUÇÃO	1
II: REVISÃO DE LITERATURA	4
ENTENDENDO A PESQUISA QUALITATIVA.....	5
CONTEXTO HISTÓRICO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	7
REGULAÇÃO E AGÊNCIAS REGULADORAS	14
III: OBJETIVO.....	18
IV: MATERIAL E MÉTODO	20
V: RESULTADO E DISCUSSÃO	22
INTRODUÇÃO	23
PARTE 1: AGÊNCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS	26
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA.....	26
PRINCIPAIS AGÊNCIAS REGULADORAS INTERNACIONAIS.....	40
CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA	52
PARTE 2: PRINCIPAIS DIRETRIZES PARA O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS.....	55
BASE REGULATÓRIA PARA A CADEIA FARMACÊUTICA	55
REGISTRO SANITÁRIO	57
CATEGORIAS DE MEDICAMENTOS	61
ANÁLISE DOS PETICIONAMENTOS DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS	79
VI: CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
VII: CONCLUSÃO.....	90
VIII: NOVAS PERSPECTIVAS	92
IX: REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	94

RESUMO

Bellan, Natalia. Diretrizes para o processo de registro sanitário dos medicamentos. 2013. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2013.

O controle sanitário no Brasil merece elevado nível de consideração, pois caracteriza-se por grande importância social e econômica. Abrange um leque grande de produtos e serviços de diversas naturezas, como: medicamentos, alimentos, produtos biológicos, vacinas, hemoderivados, saneantes e desinfetantes, produtos de higiene pessoal, perfumes e cosméticos, controle dos portos, aeroportos, estações de fronteiras e uma ampla variedade de serviços à saúde. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada no Brasil especificamente conforme artigo 3º da Lei nº 9782/1999, sendo relativamente recente comparando-se com as agências regulatórias no âmbito internacional, e desde então evoluiu, angariando respeito no nível nacional e internacional. Outras agências reguladoras igualmente importantes abrangem variedades de produtos e serviços semelhantes à ANVISA. Inclusive a *Food and Drug Administration* – (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) apresentam em seu “rool” de medicamentos os veterinários, enquanto que no Brasil este tipo de produto é regulamentado pelo Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). O processo de registro no sistema de vigilância sanitária é um recurso de grande valia para assegurar a comercialização de produtos seguros e eficazes disponíveis à sociedade. Qualquer falha na cadeia produtiva pode impactar nos critérios de qualidade. Assim, a regulamentação sanitária sobre medicamentos abrange toda a cadeia farmacêutica desde o início dos estudos de pesquisa clínica até normas referente à publicidade. O objetivo desse trabalho é contribuir na promoção do conhecimento de regulação sanitária para os medicamentos pelo estudo da estrutura organizacional e atribuições da ANVISA, e paralelamente, efetuar a análise e comparação da regulamentação sanitária entre as diferentes categorias de medicamentos, bem como discutir a estratégia regulatória adotada pelo setor farmacêutico. Como material dessa pesquisa, empregou-se essencialmente, a regulamentação sanitária farmacêutica nacional, tendo como contrapontos a situação política e econômica do país, pautando-se como método a pesquisa qualitativa utilizando-se do modelo documental. Com vistas à estrutura organizacional das agências reguladoras de medicamentos descritas neste trabalho, verificou-se semelhanças inerentes as concepções técnicas e regulatórias, diferenciando-se, principalmente, da brasileira pelo fato dos medicamentos de uso humano e veterinário não estarem contemplados sob a responsabilidade da mesma instituição. Dentre as sete categorias de medicamentos estudadas, a composição técnica de seus dossiês de registro são consideravelmente análogas, sendo distintas as exigências regulatórias tangíveis aos quesitos específicos inerentes a cada tipo de medicamento. No período analisado (2009 a 2010), com o intuito de retratar a tendência regulatória adotada pelo setor farmacêutico brasileiro, as categorias de medicamentos genéricos e similares são as que mais apresentaram solicitações e deferimentos de registros no país.

Palavras-chave: vigilância sanitária, legislação, medicamentos, indústria farmacêutica, agência reguladora, risco sanitário, regulamentação sanitária, inteligência sanitária, assuntos regulatórios.

ABSTRACT

Bellan, Natalia. Directives for the process of sanitary registration of medicines. 2013. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2013.

The sanitary control in Brazil deserves a high level of consideration, because it is characterized by large social and economic importance. It encompasses a wide variety of products and services of various natures, as medicines, food, biological products, vaccines, blood products, sanitizing and disinfectants, toiletries, perfumes and cosmetics, control of ports, airports, frontiers stations and an extensive variety of health services. The National Agency for Sanitary Surveillance (ANVISA) was created in Brazil specifically as Article 3 of Law No. 9782/1999 and is relatively recent compared with regulatory agencies internationally, and has since evolved, gaining respect in the national and international level. Other regulatory agencies equally encompass important varieties of products and services similar from ANVISA. Even the Food and Drug Administration - (FDA) and European Medicines Agency (EMA) in its present "rool" medicine veterinarians, while in Brazil this type of product is regulated by the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply (MAPA). The registration process in health monitoring system is a very valuable resource to ensure that commercialization of safe and effective products available to society. Any failure in the supply chain can impact on the quality criteria. Thus, the sanitary regulation on medicines covers the entire pharmaceutical chain since the early clinical research studies relating to the advertising standards. The objective of this work is to contribute in promoting knowledge of sanitary regulation for medicines by studying the organizational structure and responsibilities of ANVISA, and in parallel, perform analysis and comparison of the sanitary regulation between different categories of medicines, as well as discuss the regulatory strategy adopted by the pharmaceutical industry. As material of this research, we used essentially the national pharmaceutical the sanitary regulation, having as counterpoints the political and economic situation of the country, basing itself as a qualitative research method using the model document. With views to the organizational structure of drug regulatory agencies described in this study, it was found similarities inherent in the concepts and techniques regulatory, differentiating itself mainly by the fact that the Brazilian medicines for human and veterinary use are not covered under the responsibility of the same institution. Among the seven categories of drugs studied, the technical composition of their registration dossiers are considerably analogous, with different regulatory demands tangible to specific questions related to each type of medicine. In the analyzed period (2009 to 2010), in order to portray the regulatory trend adopted by the Brazilian pharmaceutical sector, the categories of generic medicines and similar are the ones that submitted more requests for deferrals and registries in the country.

Keywords: *health surveillance, legislation, medicine, pharmaceutical industry, regulatory agency, sanitary risk, the sanitary regulation, sanitary intelligence, regulatory affairs.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Mapa do conceito “métodos de pesquisa qualitativa”.
- Figura 2:** Estrutura organizacional da ANVISA.
- Figura 3:** Forma esquemática do processo de elaboração e implementação da Agenda Regulatória - Ciclo Quadrienal.
- Figura 4:** Esquema do procedimento de Análise de Impacto Regulatório.
- Figura 5:** Fluxo esquemático do processo de homologação de uma norma na ANVISA e estimativa de implementação calculada em meses.
- Figura 6:** Organograma da Agência Reguladora Americana.
- Figura 7:** Processo de pesquisa, desenvolvimento e aprovação de um medicamento novo na FDA.
- Figura 8:** Fluxo da evolução do procedimento de reconhecimento mútuo e centralizado na comunidade europeia.
- Figura 9:** Organograma da Agência Europeia
- Figura 10:** Figura esquemática da cadeia produtiva de medicamentos.
- Figura 11:** Figura esquemática sobre as subdivisões das legislações sanitárias de medicamentos.
- Figura 12:** Quantidade de processos deferidos pela ANVISA, por categorias de medicamentos, no período entre novembro de 2009 a dezembro de 2010.
- Figura 13:** Relação da média de registros deferidos no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010 em relação ao tipo de medicamento.
- Figura 14:** Relação da quantidade de petições de registros de medicamentos na fila de análise da ANVISA.
- Figura 15:** Valores percentuais da quantidade de petição de registros de medicamentos que aguardam análise pela ANVISA.
- Quadro 1:** Principais questionamentos na elaboração do projeto de pesquisa desse estudo.
- Quadro 2:** Bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela ANVISA.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Cronologia dos principais acontecimentos históricos de impacto na cadeia farmacêutica.
- Tabela 2:** Entidades reguladoras nos países da América do Sul e suas principais funções e atuações.
- Tabela 3:** Relação das principais legislações auxiliares para os medicamentos.
- Tabela 4:** Relação da quantidade de peticionamentos de registros de medicamentos na fila de análise da ANVISA.

I : INTRODUÇÃO

A origem da industrialização brasileira é fortemente marcada pela grande preponderância política e econômica internacional. Para as indústrias da área farmacêutica, a ação exercida por outros países destacou-se principalmente no período das Grandes Guerras Mundiais.

Num outro âmbito, o ano de início da regulamentação farmacêutica brasileira pode ser considerado 1946, com a publicação do Decreto nº 20.397, o qual tem o propósito de regular o funcionamento das indústrias farmacêuticas no país. No decorrer da história vários são os acontecimentos sociais, políticos e econômicos que contribuíram para a evolução da regulação sanitária de medicamentos. Destaca-se principalmente o final das décadas de 70, 80 e 90, com marcos regulatórios determinantes, como por exemplo, a Lei nº 6.360/1976, o Decreto nº 79.094/1977, a Constituição Federal de 1988, a Lei nº 8.080/1990, Lei nº 9.782/1999 e a Lei nº 9.787/1999.

Conforme as evidências históricas, observa-se que o campo farmacêutico passou por diversas mudanças e adaptações. Tendo em vista a complexidade da área da saúde e especificamente do medicamento, há necessidade de maior integração entre os diversos atores da sociedade mediante as crescentes demandas multidisciplinares do setor.

O grande volume de produtos importados, os acordos internacionais e a criação do MERCOSUL em 1991 propiciaram para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde uma oportunidade em realizar maiores discussões e debates em relação à organização e propostas para a harmonização de regulamentos técnicos.

Os avanços nas ações sanitárias minimizando danos à saúde foram propiciados, principalmente, pela influência das diretrizes da Organização Mundial de Saúde nas políticas públicas de saúde, e subsequente criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que passou a assumir grande diversidade de produtos e serviços, despertando a necessidade de maiores discussões e paralelamente melhor qualificação técnico-científica, exigida pela demanda de diferentes campos de conhecimentos (químico, físico, biológico, processos industriais, tecnologias, efeitos adversos, entre outros).

Considerando a inevitabilidade de melhoria contínua e em conformidade ao crescimento de exigências globais, tornou-se necessário elevar nível de atenção e direcionamento de esforços no sentido de pesquisas destinadas ao aperfeiçoamento da regulamentação sanitária brasileira.

Devido às dificuldades em estudar a regulamentação sanitária no contingente estritamente acadêmico, e apesar dos debates promovidos pelo próprio Ministério da Saúde sobre a reforma do nosso sistema, observa-se ainda escassez de bibliografias sobre o tema, evidenciando uma certa marginalidade do assunto na literatura, o que plenamente fundamenta a iniciativa deste trabalho.

De outro lado, é imperativo que se ampliem quantitativamente e qualitativamente mecanismos e ferramentas que possibilitem a capacitação de recursos humanos na área específica de regulação sanitária.

Com tais metas, e considerando a complexidade do assunto ainda pouco explorado, o estudo dos possíveis tipos de pesquisa aplicáveis, conduziu à compreensão de que, para o estudo proposto, a trajetória a ser definida deveria ser a pesquisa qualitativa. Desprende-se ainda que a a melhor das opções para a consecução poderia consistir em pesquisa documental.

Godoy (1995), citado por Neves (1996), elenca três diferentes possibilidades pelas quais a pesquisa qualitativa pode ser realizada: a pesquisa documental, o estudo de caso e a etnografia. A pesquisa documental é o exame analítico de materiais que ainda não foram estudados ou que podem assumir uma nova interpretação. O estudo de caso é uma análise de uma situação em particular em ambiente restrito. E na pesquisa etnográfica, segundo Sanday (1979), envolve procedimentos metodológicos e interpretativos desenvolvidos desde os antigos gregos. Nesta pesquisa utiliza-se amplamente a observação, o contato direto e a participação em atividades. Neves (1996) afirma ser a pesquisa etnográfica marcada pela visão do todo, pela preocupação com o significado e pelo seu sentido.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo a pesquisa e a descrição da estrutura organizacional e atribuições da ANVISA, para melhor compreensão da atuação das agências reguladoras de medicamentos descreveu-se outros modelos internacionais. Paralelamente foram analisadas e comparadas legislações relacionadas ao processo de registro sanitário para as diferentes categorias de medicamentos como também a quantidade de processos deferidos referente aos petições de registros de medicamentos na ANVISA no período entre 2009 e 2010 com o intuito de discutir a atual estratégia regulatória adotada no setor farmacêutico brasileiro.

II: REVISÃO DE LITERATURA

ENTENDENDO A PESQUISA QUALITATIVA

É típico e inerente ao homem o desejo do conhecimento e busca de respostas, de forma ampla. Desta característica inicialmente primária, desenvolveram no decorrer da evolução métodos e diretrizes para a condução de raciocínios e estudos que culminariam no conhecimento científico.

De fato, a ciência teve seu berço na filosofia, e evoluiu a partir de seus inúmeros questionamentos. Segundo Aristóteles “todos os homens por natureza desejam conhecer”. Reflexões neste âmbito conduzem à “teoria da ciência”, baseada na lógica e na teoria do conhecimento (MAGEE, 1999).

A lógica tem o papel de investigar os princípios formais do conhecimento, suas formas e o pensamento humano. Já a teoria do conhecimento caminha para o conhecimento científico, questionando o pensamento verdadeiro (HESSEN, 1999).

No final do século XVIII, o acadêmico Emmanuel Kant publica livros com conteúdo sustentado pela racionalidade e empirismo. Sua linha de pensamento partia da premissa de que a construção do conhecimento está atrelada à experiência (MAGEE, 1999).

Os maiores cientistas da história, como Newton, Curie, Galileu, desenvolveram pesquisas confiando em suas percepções, no conhecimento técnico e em observações que lhes possibilitaram obter explicações condizentes. Pode-se portanto entender que as pesquisas antigas tanto quanto as modernas, constituem-se em estudos qualitativos e quantitativos. Conceituando cada tipo de estudo, o qualitativo implica que seu raciocínio se baseia principalmente na percepção e na compreensão humana, e no quantitativo o raciocínio está fundamentado em atributos lineares, medições e análises estatísticas (STAKE, 2011).

Robert E. Stake (2011) explica que o estudo qualitativo apresenta características especiais, pois é interpretativo, experiencial, situacional, personalístico e descritivo. O pesquisador trabalha com múltiplos significados, respeitando sua intuição e mantém-se constantemente receptivo em interagir com os sujeitos a fim de compreender suas percepções individuais. Isto porque o próprio pesquisador é um instrumento ao observar ações e contextos e, com frequência, desempenha intencionalmente uma função subjetiva no estudo, utilizando sua experiência pessoal em fazer interpretações. Normalmente os pesquisadores qualitativos contribuem com a geração do conhecimento para auxiliar no

desenvolvimento da prática e da política. Em contrapartida os pesquisadores quantitativos optam por escolhas metodológicas capazes de coletar dados de forma objetiva.

Para Pope e Mays (1995) os métodos qualitativos e quantitativos não são excludentes. A associação de técnicas quantitativas e qualitativas torna uma pesquisa mais rica e robusta. Situação em que ocorre esta combinação é por Jick (1979) denominada “triangulação”. A triangulação permite estabelecer relações entre as descobertas obtidas de diferentes fontes, esquematiza-las e transformá-las de modo a torna-las mais compreensíveis (NEVES, 1996).

Granger (1982) afirma que um verdadeiro modelo qualitativo trabalha na seguinte sequência: descrição, compreensão e explicação. Esses são os elementos fundamentais para tornar propício o emprego de métodos qualitativos. A Pesquisa qualitativa tem caráter exploratório e permite ao pesquisador desenvolver conceitos, idéias e entendimentos a partir de padrões encontrados nos dados, ao invés de coletar dados para comprovar teorias, hipóteses e modelos pré-concebidos.

Os principais métodos utilizados na pesquisa qualitativa está representado na Figura 1. Dentro deste universo se faz necessário desenvolver diferentes habilidades, conforme anteriormente descrito.

Figura 1: Mapa do conceito “métodos de pesquisa qualitativa”.

Fonte: adaptação de Stake, 2011 p.122.

CONTEXTO HISTÓRICO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A influência internacional no Brasil é presente desde a colonização, e particularmente no contexto da saúde, uma vez que os portugueses já traziam a “caixa-de-botica” de madeira, com medicamentos séculos antes da criação de faculdades de medicina e farmácia no país. As primeiras boticas, nome que designava o lugar de depósito, dispensação e comércio de drogas, foram instituídas em meados do século 17 e perduraram até o século 19 (CYTRYNOWICZ, 2007).

As empresas estrangeiras no mercado químico e farmacêutico latino-americano que se destacavam no início do século XX eram as alemãs, depois as francesas e inglesas. Nesse mesmo período os Estados Unidos disputava mais fortemente com os ingleses, entretanto a liderança alemã prevalecia. (CYTRYNOWICZ, 2007).

Durante a primeira Guerra Mundial, houve uma redução do fornecimento europeu, favorecendo um aumento de medicamentos norte-americanos no mercado brasileiro. Entretanto, esse avanço dos Estados Unidos não chegou a ser consolidado, talvez pela priorização do abastecimento do seu próprio mercado interno.

Assim, rapidamente as empresas européias se recuperaram, novamente com a prevalência das alemãs. Registros desta recuperação foram proporcionados pelo maciço investimento junto à classe médica nos primeiros anos de lançamento, com forte ação publicitária (QUINTANEIRO, 2002).

Devido à necessidade de abastecimento durante o conflito mundial, produtores de matérias-primas começaram a produzir medicamentos em suas formas finais, como também a distribuir os mesmos, conseqüentemente aumentando seu porte industrial. Este avanço foi notado principalmente nas empresas internacionais.

Neste mesmo período, o governo brasileiro era liderado pelo presidente Getúlio Vargas, o qual teve considerável importância no processo de industrialização no país. A adoção de medidas de grande impacto político e econômico propiciou uma nova realidade industrial. Também se observa a regulamentação de vários profissionais do setor industrial, além da constituição de diversos sindicatos e associações de classe.

Ainda durante a Segunda Guerra Mundial, e especialmente após o rompimento das relações entre o Brasil e os Países Eixo (Alemanha, Itália e Japão), houve uma crescente participação e intervenção do Estado em aspectos econômicos, com a criação

de vários órgãos especializados, com funções de controle e planejamento de recursos (CYTRYNOWICZ, 2007).

Com a criação do Departamento de Coordenação de Mobilização Econômica após o anúncio de guerra pelo Brasil, em 31 de agosto de 1942, os produtos químicos considerados essenciais (soda cáustica, carbonato e bicarbonato de soda, ácido sulfúrico, resinas, narcóticos, alcalóides, sulfas, ácido salicílico, aspirina, entre outros) passaram a ser controlados por este departamento. No mesmo período houve o decreto do congelamento dos preços e numa ação conjunta (Estado – Setor Privado) divulgou-se uma lista de mil produtos que deveriam ser vendidos a preços populares durante a guerra (QUINTANEIRO, 2002).

Mediante a expansão e a concorrência da indústria farmacêutica o mercado apresenta a necessidade de maior regulamentação do setor. O Decreto nº 20397/1946 explicita que “ser necessária a consolidação dos dispositivos legais que regulam o funcionamento da indústria farmacêutica no país”, tendo sido responsável pelo início de uma longa jornada em busca de melhor controle do setor em prol de uma saúde coletiva de qualidade (SAID, 2004).

Para se obter êxito mediante a nova realidade em que o país se encontrava, houve percepção da importância da pesquisa, de investimentos em instalações e equipamentos mais sofisticados para que se obtivessem melhores resultados. Tais tendências tornaram-se mais evidentes após a Segunda Guerra Mundial, em decorrência de grandes avanços científicos e tecnológicos, como por exemplo, a descoberta dos antibióticos, revolucionando a medicina e as práticas terapêuticas das doenças infecciosas.

Originalmente as indústrias farmacêuticas iniciaram desafios à descoberta de fármacos e produção de medicamentos principalmente como empresas familiares. A química analítica foi uma ferramenta importante na contribuição para o isolamento de ativos terapêuticos. Desse avanço derivaram outros estudos que permitiram a produção escalonada (RANDELLI, 2007).

Segundo Randelli, (2007, p.62) surgiu a bifurcação de linhas de pesquisas para a produção de medicamentos, sendo a primeira caracterizada pela extração e purificação de produtos naturais derivados de origem humana e de plantas, com atuação principalmente dos Estados Unidos e Reino Unido. A segunda derivou de síntese química, com destaque para Alemanha e Suíça. Justifica-se, então, a prevalência alemã, uma vez que desenvolveu a capacidade em produzir conhecimento científico e tecnológico em produtos sintéticos, amplamente utilizados como matérias-primas na indústria farmacêutica.

Com a descoberta da penicilina e da primeira sulfonamida nos Estados Unidos e Reino Unido, a indústria farmacêutica norte-americana passou a posição de destaque. Incentivos financeiros por parte do governo americano contribuíram para alavancar a produção e desenvolvimento de antibióticos no Brasil. E com o fim da guerra o uso de antibióticos tornou-se acessível a toda população (CYTRYNOWICZ; RANDELLI, 2007).

No Brasil, o desenvolvimento econômico teve maior destaque na década de 1950 com a posse do presidente Juscelino Kubitschek e seu Plano de Metas com a ideologia desenvolvimentista e dinâmica “50 anos em 5”. No seu plano eram prioridades as áreas de energia, transporte, alimentos, indústrias de base e educação. Todavia, não houve uma política governamental dirigida ao setor farmacêutico, que possibilitasse incentivos fiscais para indústrias nacionais, facilidades com importações, linhas de créditos, medidas dificultando as transações de grupos estrangeiros. A iniciativa governamental da abertura econômica, ainda mais ocasionou a entrada de indústrias farmacêuticas internacionais (CYTRYNOWICZ, 2007).

A indústria farmacêutica brasileira, já carente de investimentos significativos na área de pesquisa científica, não conseguiu acompanhar os avanços tecnológicos necessários. Outro fator limitante para o desenvolvimento tecnológico nacional foi o não reconhecimento de patentes de produtos, a partir de 1945, mantida exclusivamente para processos. O retardo do reconhecimento de patentes no Brasil estimulou, a partir de 1971, as empresas a investirem em cópias com sua própria marca, dando origem ao medicamento similar com menores custos. Esses fatos propiciaram a incorporação de pequenos laboratórios nacionais por grandes empresas internacionais que chegavam ao País (BURHALDE, 2005; RIBEIRO, 2001; PALMEIRA FILHO E PAN, 2003).

Independente da origem das indústrias no país, é inegável o crescimento econômico e produtivo no período entre as décadas de 1950 a 1980. No final de 1970, as atividades na área farmacêutica tornaram-se ainda mais complexas devido aos avanços da engenharia genética e da biologia molecular. A revolução biotecnológica, promovida principalmente em universidades e institutos públicos, abre novos horizontes mercadológicos às empresas farmacêuticas (RANDELLI, 2007).

No mesmo período houve um intenso debate sobre o desenvolvimento do setor farmoquímico, principalmente após o lançamento da talidomida e seu trágico impacto em âmbito internacional com o aparecimento de milhares de casos de malformação congênita (teratogenia). Este episódio desencadeou uma série de medidas, entre as quais a exigência

de maior rigor e controle à segurança e novas políticas de registro, ensaios clínicos, toxicidade e controle de qualidade dos produtos, decorrendo em lentidão no tempo de aprovação dos mesmos (VIANNA et al, 2011).

Nessa fase de vasta discussão, em 1973, foi editada a Lei nº 5.991 (em vigor) estabelecendo critérios para o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e definindo “medicamento”. Na sequência, o governo brasileiro promoveu uma reforma na estrutura do Ministério da Saúde, criando a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) em 1976. No mesmo ano foi aprovada a Lei de Vigilância Sanitária (Lei nº 6360/1976), ainda vigente, que entre outras providências reestrutura as normas para registro e fiscalização de medicamentos, objetivando controlar o seu consumo. Em seguida, o Decreto nº 79.094/1977, que regulamenta a Lei nº 6360/1976, determina a inclusão de tarjas vermelhas em embalagens dos produtos de venda sob prescrição médica, e revoga o Decreto nº 20.397/1946 (CYTRYNOWICZ, 2007; SAID, 2004).

A década de 1980 foi marcada por uma forte crise econômica, com controles rigorosos dos preços de medicamentos, e intenso debate sobre um sistema nacional de saúde vislumbrando atendimento à concepção dos direitos humanos. Em 1988, a publicação da Constituição Federal fundamentando o direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, foi um dos fatores determinantes para a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro através da Lei nº 8080 de 1990 – conhecida como a Lei Orgânica do SUS (BRASIL, 2006a).

A partir do final do século 20 ocorreram significativas transformações de ordem institucional, legal, industrial e comercial. Inovações ocasionadas por pesquisas médicas e farmacológicas para doenças como câncer, cardiológicas (AVC – Acidente Vascular Cerebral), AIDS, entre outras. Paralelamente, o setor farmacêutico internacional foi alvo de reestruturações, desencadearam-se fusões e aquisições de algumas das maiores companhias mundial (MAGALHÃES et al, 2003).

O governo Collor rompeu com vários paradigmas econômicos, favorecendo a política liberal de abertura econômica com o Projeto de Lei nº 824/1991, prevendo patentes para produtos e processos farmacêuticos. Em momento subsequente ocorreu a adesão do Brasil ao *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS). Este acordo internacional sobre direitos de propriedade intelectual faz parte do tratado geral que criou a Organização Mundial do Comércio (OMC) (CYTRYNOWICZ, 2007).

Na sequência, foi promulgada a Lei nº 9279/1996 que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, dá direito ao certificado de patente, garantindo o período de 20 anos ao titular com exclusividade temporária de mercado. No entanto, no momento em que a lei de patentes entrou em vigor, todos os produtos que já existiam no país, foram considerados não-patenteáveis podendo ser produzidos livremente no Brasil, exceto aqueles que se encontravam em fase de desenvolvimento e que não tivesse sido lançados em nenhum outro lugar do mundo (SAID, 2004).

Tal legislação ocasionou diversas discussões e debates, principalmente no que tange à questão dos produtos biológicos. Estes são considerados não passíveis de aplicação de patente, pois o Artigo 8º da lei define: “É patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial” e na Seção III – Artigo 18: “Não são patenteáveis: (...) o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microrganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial – previstos no art. 8º e que não sejam mera descobertas”.

Como uma das consequências da Lei de Patentes, juntamente com outros elementos políticos e econômicos, surge a criação dos medicamentos genéricos (Lei nº 9787 de 1999) equivalentes aos de referência que já tiveram sua patente expirada. A indústria de genéricos teve sua origem nos Estados Unidos, e para o Brasil torna-se importante, pois amplia a concorrência estimulando as empresas a buscarem alternativas de negócios. Em decorrência, amplia o potencial de acessibilidade a medicamentos seguros e eficazes para a população de menor poder aquisitivo.

A política dos medicamentos genéricos não apenas exerceu influências em geral sobre os medicamentos de referência, mas também sobre os medicamentos similares. Criou expectativas entre pacientes, médicos e população em geral, incentivando as empresas atuarem com diferentes estratégias de marketing e investimentos, frente ao novo cenário. Por sua vez, no final do século 20 a importância dos testes de bioequivalência cresce e passa a ser aceito como uma comprovação da eficácia e da segurança dos medicamentos genéricos, trazendo ao mercado farmacêutico competitividade e maiores preocupações com relação a qualidade, segurança, eficácia e toxicidade (PALMEIRA FILHO E PAN, 2003; STORPIRTIS et al, 2009).

Outra questão primordial para a indústria farmacêutica nacional consiste na dependência da importação de farmoquímicos, que ainda perdura. Entre 80% e 90% da matéria-prima do setor é importada, especialmente da Índia e China, quadro

preocupante já que estes países não apresentam um histórico efetivo de controle de qualidade de seus produtos. Esta situação fragiliza a área de medicamentos, podendo esta vulnerabilidade impactar na saúde da população (CYTRYNOWICZ, 2007).

O marco regulatório sobre a organização das ações e dos serviços públicos de saúde no Brasil desencadeado pela criação do SUS e a necessidade de se dispor de melhor regulação sanitária protegendo a população frente à agressividade mercadológica do setor farmacêutico, entre outros fatores, propiciou a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Lei nº 9.782/99.

A ANVISA é uma instituição de direito sanitário que compõe o Sistema Único de Saúde, à qual compete a coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, o poder de normatização sobre as ações de vigilância sanitária no país, além de assumir a responsabilidade de outros programas importantes e um grande leque de produtos e serviços a fim de viabilizar a promoção da saúde da população (BRASIL, 2006b). A constituição da ANVISA criou as bases para uma elevação dos padrões sanitários da produção nacional dos produtos submetidos ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, e as pré-condições para eventuais diretrizes das exportações (PALMEIRA FILHO E PAN, 2003).

Desde a constituição das pequenas indústrias farmacêuticas, pioneiras, derivadas das boticas, que ocorreu a partir de 1930, pode-se considerar que a década seguinte (1940 a 1950) foi caracterizada pela sua internacionalização, por diferentes mecanismos. Desde então, publicação de Leis, Decretos, de Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais, de Portarias constituíram-se em fatores altamente importantes na atual situação do panorama farmacêutico nacional. Com o intuito de uma visualização resumida, estas informações encontram-se na Tabela 1.

TABELA 1: Cronologia dos principais acontecimentos históricos de impacto na cadeia farmacêutica.

PERÍODO CONSIDERADO	ACONTECIMENTOS HISTÓRICOS DO PERÍODO
1930	Constituição das primeiras empresas farmacêuticas brasileiras originadas das boticas.
1940 a 1950	Internacionalização da indústria.
1960 a 1980	1971: Lei nº 5772 – não reconhecimento de patentes no país. 1973: Lei nº 5991 – Define sobre a comercialização dos medicamentos. 1974: Primeira Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (Rename). 1976: Lei nº 6360 – Define a Vigilância Sanitária. 1977: Decreto nº 79094 regulamenta a Lei nº 6360 de 1976. 1980: Diversas medidas de controle de preços de medicamentos.
1990	1990: Lei 8080 – Criação do Sistema Único de Saúde (SUS) e redução das tarifas de importação. 1991 – 1999: Liberação dos preços de medicamentos. 1996: Promulgação da Lei de Patentes;. 1998: Portaria MS nº 3916 – Estabelecendo a Política nacional de Medicamentos. 1999: Promulgação da Lei de Genéricos, criação da ANVISA e retomada da política de administração de preços de medicamentos.

Fonte: Adaptação de Palmeira Filho e Pan (2003, p.15).

A maior compreensão científica nas áreas de fisiologia, farmacologia, enzimologia e biologia celular somadas ao entendimento das bases bioquímicas e moleculares de alterações patológicas e ações dos fármacos, contribuíram significativamente para a ascensão da indústria farmacêutica ao longo dos anos.

Nos países desenvolvidos, pesquisas e desenvolvimento de novos fármacos, revolucionaram a medicina. Em contrapartida, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, devido principalmente aos poucos incentivos em pesquisas técnico-científicas, grande parte das indústrias farmacêuticas no país, restringem-se a divulgar e replicar tecnologias desenvolvidas em suas matrizes, não participando diretamente das pesquisas. E a maioria das empresas totalmente nacionais acabou se limitando à produção de “cópias” dos medicamentos de empresas internacionais.

A história evidencia as diversas mudanças e adaptações pelas quais o setor farmacêutico tem passado. Sendo assim, o fluxo contínuo de produção de conhecimentos específicos nas mais diversas áreas em prol da inovação é de fundamental importância

para o progresso das ciências farmacêuticas. Visto o grau de complexidade da área da saúde e pontualmente o medicamento, há demanda de maior interação entre os vários atores da sociedade com ações e incremento de estudos multidisciplinares.

REGULAÇÃO E AGÊNCIAS REGULADORAS

Desde os primórdios da Idade Média observa-se a presença de uma regulação econômica. Inicialmente ocorreram regras reguladas pela Igreja, já no período do mercantilismo havia a prática de confecção de cartas que eram outorgadas dando o direito de monopólios. Ao longo da história verifica-se a presença de uma sistematização regulatória como meio de administração pública no que tange decisões políticas e econômicas abrangentes à vida em sociedade.

Atualmente, a regulação determina as diretrizes de ações e as atividades por parte do governo, as quais de certa maneira, irão impactar organizações privadas e sociedade. Desta forma devem permitir que seja assegurada uma governança regulatória autônoma, sem influência política ou corporativa, considerando tanto as obrigações como os direitos. Tem por objetivo “corrigir” o abuso do poder de monopólio, a fim de promover maior eficiência do mercado ou ainda, assegurar sua manutenção na economia (RAMALHO, 2009; MAJONE, 2006).

Os sistemas regulatórios contemporâneos proveem de uma longa trajetória histórica de concepção da cidadania e Estado democrático. Por sua vez, não se pode desconsiderar a influência política, econômica e cultural na construção desse sistema regulatório. Estas influências específicas da sociedade são determinantes na formação de sistemas, organizações e administrações regulatórias peculiares para cada país e ou região (JUSTEN FILHO, 2002).

Segundo a publicação Brasil (2003, p. 57) a harmonização dos interesses públicos e privados na saúde pública, não pode ser mediada apenas com a ação do mercado, sendo assim o direito regulatório nesse contexto se identifica com o direito sanitário. Em vista disso, no Brasil, a composição regulatória na área da saúde pode ser encontrada no sistema de saúde sob representação de autarquias denominadas como “agências reguladoras”.

Um dos instrumentos de intervenção do Estado utilizados na prevenção de possíveis riscos à saúde é a regulação sanitária. O arcabouço legal da área da saúde,

juntamente com as ações de controle e fiscalização de bens, produtos e serviços, contribui para o funcionamento adequado do segmento farmacêutico, com o propósito de promover segurança e saúde à população e fomentar o desenvolvimento social e econômico do país.

Administração indireta – agências reguladoras brasileiras

A administração pública é caracterizada pela gestão dos negócios públicos (OLIVEIRA NETTO, 2010 p. 21). No âmbito federal pode apresentar-se como administração direta, exercida pela própria União, ou indireta, quando se delega a responsabilidade a pessoas do Direito Público, através de legislações específicas. No primeiro tipo, há a criação de órgãos especializados sem conotação de pessoa jurídica, sendo tipicamente departamentos dentro da mesma estrutura administrativa. No segundo tipo, ocorre a descentralização, ou seja, nomea-se a outrem poderes de administração (MEIRELLES, 1990).

O Decreto-Lei nº 200, de 25 de fevereiro de 1967, dispõe que:

“Art. 4º A Administração Federal compreende:

I - A Administração Direta, que se constitui dos serviços integrados na estrutura administrativa da Presidência da República e dos Ministérios.

II - A Administração Indireta, que compreende as seguintes categorias de entidades, dotadas de personalidade jurídica própria:

- a) Autarquias;
- b) Empresas Públicas;
- c) Sociedades de Economia Mista.
- d) fundações públicas.

Parágrafo único. As entidades compreendidas na Administração Indireta vinculam-se ao Ministério em cuja área de competência estiver enquadrada sua principal atividade.

Art. 5º Para os fins desta lei, considera-se:

I - Autarquia - o serviço autônomo, criado por lei, com personalidade jurídica, patrimônio e receita próprios, para executar atividades típicas da Administração Pública, que requeiram, para seu melhor funcionamento, gestão administrativa e financeira descentralizada.”

Em outras palavras, as autarquias fazem parte da administração indireta e são pessoas jurídicas autônomas do Direito Público com a função exclusiva de Administração Pública, e não apresentam subordinação hierárquica em relação a esta, apenas estão vinculadas aos seus Ministérios competentes.

Carvalho; Machado e Timm (2004, p.55) esclarece a respeito das “Autarquias sob regime especial” que é uma outra denominação para aquelas agências reguladoras, com maior liberdade e autonomia que as demais representações autárquicas. Outras características importantes incluem o fato de que seus dirigentes possuem mandato por prazo determinado, não podendo ser substituídos a qualquer momento pelo governo, ou seja, impermeabilizando as possíveis influências políticas, bem como possuir orçamento próprio e não ser submetido pelos seus atos a qualquer órgão do Poder Executivo, exceto pelo Poder Judiciário. São exemplos de “autarquias especiais” a ANEEL (Agência Nacional de Energia Elétrica – criada pela Lei nº 9.427, de 26 de dezembro de 1996), a ANATEL (Agência Nacional de Telecomunicações, criada pela Lei nº 9.472, de 16 de julho de 1997), a ANP (Agência Nacional do Petróleo, criada pela Lei nº 9.478, de 6 de agosto de 1997), bem como a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999).

Segundo Justen Filho (2002) citado por Carvalho, Machado e Timm (2004, p. 30):

“o direito das agências reguladoras independentes, expõe as características que compõem a essência de uma agência reguladora: 1) ser uma autarquia, i. e., entidade integrante da Administração indireta, dotada de personalidade jurídica de direito público. 2) ser autarquia especial, “ o que significa que a lei instituidora prevê algumas peculiaridades no regime jurídico aplicável à entidade, propiciando uma margem de autonomia jurídica que não se encontra na maior parte das entidades

autárquicas. Essas peculiaridades envolvem, primeiramente, a competência regulatória. A agência reguladora independente é dotada, por determinação legal, de poderes de intervenção no domínio econômico (em sentido amplo), o que envolve delegação de poderes regulamentares e atribuição de poderes de polícia para fiscalizar atividades econômicas privadas, inclusive arbitrando litígios entre particularidades”.

De maneira geral, as agências reguladoras exercem a função de regulamentar e regular os setores da iniciativa privada através de sua autonomia e poder de polícia perante a Administração Federal.

No contexto jurídico brasileiro, encontram-se algumas derivações sobre o significado dos verbos “regular”, “regulamentar”, “regularizar” e “regulador”. Para melhor compreensão da discussão ao longo desse estudo, e em conformidade com o Dicionário Jurídico (OLIVEIRA NETTO, 2010), adotou-se os conceitos dos verbos mencionados e suas principais derivações conforme descrito abaixo:

- a) Regular: Ato de estabelecer regras para alguma coisa:
- b) Regulamentar: Estabelecer regras que elucidem e facilitem a execução de ato ou de uma lei;
- c) Regularizar: Normatizar; estabelecer ordem. Promover; encaminhar de conformidade com a lei ou com a praxe.
- d) Regulador: Ajustador de avarias, perdas, prejuízos;
- e) Regulação ou regulamentação: Ato de regulamentar ou de se elaborar e publicar um regulamento;
- f) Regulamento: Conjunto de regras destinadas a esclarecer e completar o texto da lei, para facilitar a sua execução, também, de estatuto que contém normas ou explicações para o funcionamento de determinado serviço público, e que devem ser obrigatoriamente observadas.
- g) Regularidade: Que é conforme às regras normais ou estabelecidas.

III: OBJETIVO

O objetivo do trabalho englobou:

- Pesquisar a estrutura organizacional e atribuições da ANVISA, desenvolvendo análise crítica quanto a aspectos de atuação da mesma. Analisar e comparar a regulamentação sanitária às diferentes categorias de medicamentos.
- Analisar a quantidade de processos deferidos referente aos petições de registros de medicamentos na ANVISA no período entre 2009 e 2010, e discutir a estratégia regulatória adotada no setor farmacêutico brasileiro.

IV: MATERIAL E MÉTODO

Material

O objeto de estudo, ou material da pesquisa, consistiu essencialmente na regulamentação farmacêutica nacional, tendo como contrapontos a situação política e socioeconômica do país.

Método

Esse estudo foi pautado na pesquisa qualitativa utilizando-se do modelo documental.

V: RESULTADO E DISCUSSÃO

INTRODUÇÃO

No início desse estudo, ao optar pela pesquisa qualitativa, buscou-se questionar o que a princípio se apresentava como desconhecido ou pouco elucidado para o pesquisador.

A “questão” da pesquisa pode ser considerada mais importante do que o próprio método, e constituiu-se no objeto de estudo, mais importante do que a maneira como será seu desenvolvimento. Segundo Stake (2011) as questões inerentes à pesquisa pode ser respondidas de diversas maneiras, como por exemplo, aplicando estudo de caso, de política, de fenômeno, de relação, de comparação, avaliação de um programa, realização de um experimento, entre outras.

O Quadro 1 permite visualizar os principais questionamentos abrangidos no presente estudo.

Quadro 1: Principais questionamentos na elaboração do projeto de pesquisa desse estudo.

Principais questionamentos na elaboração do projeto de pesquisa desse estudo.
<ol style="list-style-type: none">1. O que é uma agência reguladora e qual suas competências?2. Qual o papel da ANVISA na construção de novas regulamentações e como é elaborada?3. Quais são as principais regulamentações para o registro de medicamentos?4. O que compreende o processo de registro de medicamento?5. Quais são as entidades responsáveis pelos medicamentos em outros países? Possuem a mesma estrutura que a ANVISA?6. Existem várias categorias de medicamentos? No caso de resposta positiva, o fluxo do processo de registro é igual para todas?7. Há influência das políticas públicas na formulação de novos regulamentos?

Tendo em vista tais perguntas fundamentais para o início desse trabalho, para o desenvolvimento do trabalho, foram subdivididas para permitir a melhor organização e entendimento dos resultados, em duas partes. A primeira, com o objetivo de descrever e analisar a agência reguladora brasileira e outros modelos. A segunda para detalhar a regulamentação pertinente aos medicamentos e inserção de dados quantitativos de solicitações de registro das diferentes categorias de medicamentos na ANVISA com o

intuito de caracterizar a atual estratégia regulatória adotada pelas indústrias farmacêuticas brasileiras.

Outra justificativa para esta subdivisão decorre da importância do conhecimento prévio do fluxo de funcionamento da entidade reguladora, e subsequente daquele relativo à construção do processo de registro de medicamentos.

Na primeira parte desse estudo, para a pesquisa da estrutura organizacional das entidades responsáveis pelo medicamento, além das documentações legais e revisão de literatura, contou-se com a experiência profissional preliminar.

Para analisar outros modelos optou-se pela *Food Drug Administration* (FDA), órgão regulatório da América do Norte, e pela Europa, adotou-se a agência *European Medicines Agency* (EMA). Na região da América Latina, além da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) pelo Brasil, complementou-se com o levantamento das denominações e principais atuações das entidades que representam cada país dessa região, conforme a seguir: Argentina, Bolívia, Chile, Colômbia, Equador, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela.

Na pesquisa do processo de construção da regulamentação sanitária brasileira, a participação em reuniões, simpósios e congressos nas principais entidades representativas dos setores regulado e regulador da área farmacêutica, foram realizados quatro tipos de estudos: acompanhamento sobre a evolução das consultas públicas publicadas a partir do ano de 2008 através das publicações no Diário Oficial da União, participação efetiva quanto ao envio das contribuições das consultas públicas publicadas no período entre 2011 e 2012, estudo de comparação dos assuntos das legislações publicadas no período entre 2011 e 2012 com os assuntos programados da agenda regulatória da ANVISA no mesmo período, e estudo das atas e acompanhamento das reuniões abertas ao público da diretoria colegiada da ANVISA.

Na segunda parte, para investigar as legislações referentes aos medicamentos, por não haver uma definição na literatura, foram adotadas as classes de medicamentos, conforme constantes no sítio eletrônico da própria ANVISA: medicamento novo, medicamento genérico, medicamento similar, medicamento específico, medicamento fitoterápico, medicamento dinamizado e medicamento biológico.

A pesquisa quanto à formação da regulamentação de cada categoria foi estudada a legislação específica, levando em consideração interfaces e/ou sobreposições. As principais considerações foram: legislações que geraram revogações totais ou parciais, legislações que alteraram a redação de artigos ou conceitos relacionados, levantamento

das legislações percursoras, inclusive a formação de grupos de trabalho e consultas públicas.

Para análise da quantidade de solicitações de registro das diferentes categorias de medicamentos foram estudados os relatórios gerenciais publicados pela ANVISA no período entre novembro de 2009 a dezembro de 2010, levando-se em consideração somente os peticionamentos referente a concessão de registro. Também foi analisada a situação da fila dos processos a serem trabalhados pela agência.

Neste estudo utilizaram-se como fontes de pesquisa: revistas científicas, sítios eletrônicos do Ministério da Saúde, ANVISA, Diário Oficial da União, Diário Oficial do Estado de São Paulo, Sistema de Legislação da Saúde, Banco de dados do i-Helps (*Option-line*), FDA, EMA, Organização Mundial da Saúde (OMS), Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), MERCOSUL e ministérios da saúde dos países da América Latina.

Referente às legislações sanitárias de medicamentos, a pesquisa foi realizada no período compreendido entre junho de 2011 a agosto de 2012. O acompanhamento das regulamentações publicadas no Diário Oficial da União foi realizado diariamente, durante este período.

PARTE 1: AGÊNCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA

O processo de criação

O século 20 foi marcado por grandes discussões quanto a um modelo ideal na área de saúde pública. Neste período destaca-se a promulgação da Lei nº 6360 de 1976, a qual institui a Vigilância Sanitária e a Lei nº 8080 de 1990, conhecida como a Lei Orgânica, a qual institui o Sistema Único de Saúde e inclui no seu artigo 6º as ações de vigilância sanitária.

Enquanto o país vivia um intenso momento de reformas que iniciaram principalmente no período do governo Collor e fomentadas no governo do Fernando Henrique Cardoso, o Ministério da Saúde também promoveu discussões sobre a constituição de um sistema nacional de vigilância sanitária. E em agosto de 1994 foi publicado a Portaria GM nº 1565 que define no seu artigo 1º o “Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e sua abrangência, esclarece a distribuição da competência material e legislativa da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios e estabelece procedimentos para articulação política e administrativa das três esferas de governo do Sistema Único de Saúde.”

Na sequência foi publicada a Portaria SVS/MS nº 109 de 1994, alterando o fluxo dos processos de registro de produtos, com o objetivo de descentralizar as ações de registro – da União (âmbito federal) para os estados e municípios. Entretanto, esta portaria não apresentou efetividade na prática, sendo revogada no ano de 2004 com a publicação da Resolução nº 302.

Após a promulgação da Lei nº 9649, de 27 de maio de 1998, que organiza a Presidência da República e dos Ministérios, ocorre o surgimento das primeiras Agências Regulatórias em outros setores da economia durante a reforma administrativa e o processo de privatização, não tendo ocasionado grandes impactos na estrutura do Ministério da Saúde.

Alguns escândalos sobre a precariedade dos controles de qualidade, a comercialização de medicamentos falsificados, foram vinculados na mídia entre os anos de 1997 e 1998, caracterizando a ineficiência regulatória e baixa capacidade de

fiscalização e atuação da vigilância sanitária do país. Tais escândalos coincidiram com o início da gestão do ministro José Serra no Ministério da Saúde, e posse do secretário Gonçalo Vencina Neto na Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Essa nova gestão optou por investir reestruturação da vigilância sanitária, com o intuito de reforma do SVS/MS (LUCCHESI, 2001 p.94).

Segundo o estudo de Lucchese (2001), após o projeto ser submetido à consulta pública, formulou-se a Medida Provisória nº 1791, de 30 de dezembro de 1998, a qual definia o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criava a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tal medida provisória foi aprovada num curto período de tempo, através de uma convocação extraordinária do Congresso Nacional, em 13 de janeiro de 1999. E momento subsequente, a medida provisória resultou na Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999. Este processo de criação da ANVISA não levou em consideração a disposição das regulamentações e do controle sanitário estruturado até aquele momento, que seriam coordenados por esta agência.

Sendo assim, a ANVISA foi criada através do artigo 3º da Lei nº 9782 de 1999 com a seguinte redação:

“Art.3º Fica criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, com sede e foro no Distrito Federal, prazo de duração indeterminado e atuação em todo território nacional.

Parágrafo único. A natureza de autarquia especial conferida à Agência é caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira.”

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)

O SNVS faz parte do Sistema Único de Saúde e compreende um conjunto de ações a fim de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários, com abrangência do controle de bens de consumo e da prestação de serviços que possam estar direta ou indiretamente relacionados à saúde, em âmbito federal, estadual e ou municipal.

Suas competências estão definidas no artigo 2º da Lei 9782/99 e são exercidas pelo Ministério da Saúde, pela ANVISA e por demais órgãos e entidades do Poder Executivo Federal, que poderão se relacionar com o sistema. A competência do Ministério da Saúde é referente à política nacional de vigilância sanitária e das diretrizes gerais do SNVS.

As competências

A ANVISA tem como campo de atuação não um setor específico da economia, mas todos os setores relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira. Sempre estará pautada conforme estabelecido nas diretrizes da Lei Orgânica (SUS), em garantir o seguimento do processo de descentralização. Sua competência abrange tanto a regulação sanitária quanto a regulação econômica do mercado.

De modo geral compete à ANVISA: coordenar, monitorar e em alguns casos auditar o SNVS quanto a ações nos laboratórios oficiais de controle de qualidade em saúde, os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica, manutenção do sistema de informação, estudos, pesquisas e capacitação de recursos humanos; regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco a saúde pública; conceder, cancelar, proibir ou interditar, no que se refere a registro, certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação, autorização de funcionamento, autorização especial de funcionamento, a fabricação, importação, armazenamento, distribuição e a comercialização dos produtos e seus respectivos insumos; aplicar penalidades pertinentes nos casos de infrações; monitorar a evolução dos preços de determinados produtos e serviços; promover e atualizar periodicamente a farmacopeia brasileira. O quadro 2 relaciona os bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela ANVISA.

Quadro 2: Bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela ANVISA.

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

Observa-se que na relação de bens e serviços submetidos à ANVISA constam os medicamentos de uso humano. Permanece como questionamento a ausência dos medicamentos veterinários, mesmo porque é sobejante conhecida a influência destes sobre a saúde humana, como alimentos, entre outras interfaces possíveis. Em outra ponderação, da racionalidade de fundamentos e mesmo operacional, inexistem justificativas que os diferenciam quanto a concepção técnica e regulatória. Certamente aspectos distintos, relacionados a legislação preexistente e alçadas políticas prevaleceram, contrariando a racionalidade.

No Brasil, os medicamentos veterinários são regulamentados, controlados e fiscalizados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e os

medicamentos de uso humano são de responsabilidade exclusiva da ANVISA, conforme definido na Lei nº 9782/1999.

Esta segmentação no setor farmacêutico brasileiro por vezes ocasiona conflitos quanto ao entendimento do setor regulado perante as exigências e regulamentações do setor regulador. Pois além da estrutura organizacional das duas instituições (ANVISA e MAPA) serem distintas, a legislação não permite a fabricação de medicamentos de uso humano e veterinário na mesma linha de produção, por vezes dificultando a otimização do processo. Esta generalização desconsidera, em primeira instância, os princípios ativos proibidos em formulações para humanos e permitidos para determinadas espécies animais. Adicionalmente, situações altamente diferenciadas de concentração de ativos com reduzido intervalo entre dose terapêutica eficaz e dose letal, para certas espécies.

Ou seja, a concepção do medicamento é única, o que podem torna-los diferentes é o cálculo de dosagem e elaboração de formulações específicas para cada caso considerando as peculiaridades da fisiologia humana e animal. De qualquer modo, independente da indicação da espécie, ambos os tipos devem atender padrões de fabricação, qualidade, segurança e eficácia.

Devido as constantes reivindicações do setor produtivo em relação a um acordo entre o MAPA e a ANVISA no que se refere a inspeção para a certificação de Boas Práticas de Fabricação, no dia 23 de abril de 2012 foi publicado no sítio eletrônico da ANVISA uma Nota Técnica Conjunta esclarecendo um posicionamento para o setor regulado. Vale ressaltar que esta Nota Técnica não substituí ou isenta qualquer instrumento legal vigente. Do ponto de vista de risco sanitário e frente a crescente internacionalização de produtos é necessário uma harmonização técnica e regulatória para os medicamentos de uso humano e veterinário no país.

Mais adiante está descrito a composição do conselho consultivo da ANVISA, sendo que consta um representante do MAPA com direito a voz e voto. Portanto, já que o próprio conselho consultivo inseriu a participação do Ministério da Agricultura, pode-se entender que ocorreu um primeiro passo no sentido de uma negociação política e econômica entre o Ministério da Saúde, ANVISA e MAPA.

Estrutura Organizacional

A ANVISA é dirigida por uma Diretoria Colegiada e pelo Diretor-Presidente. Segundo a Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999, a Diretoria Colegiada tem a competência de:

“Art. 11. Compete à Diretoria Colegiada a responsabilidade de analisar, discutir e decidir, em última instância administrativa, sobre matérias de competência da Agência, bem como sobre:

I - a administração estratégica da Agência;

II - o planejamento estratégico da Agência;

III- propor ao Ministro de Estado da Saúde as políticas e diretrizes governamentais destinadas a permitir à Agência o cumprimento de seus objetivos;

IV - editar normas sobre matérias de competência da Agência;

V - cumprir e fazer cumprir as normas relativas à vigilância sanitária;

VI - elaborar e divulgar relatórios periódicos sobre suas atividades;

VII- encaminhar os relatórios de execução do Contrato de Gestão e a prestação anual de contas da Agência aos órgãos competentes e ao Conselho Nacional de Saúde;

VIII- autorizar o afastamento de funcionários do País para o desempenho de atividades técnicas e de desenvolvimento profissional;

IX - aprovar a cessão, requisição, promoção e afastamento de servidores para participação em eventos de capacitação, na forma da legislação em vigor;

X - definir as unidades de competência organizacional sob supervisão direta dos Diretores;

XI - definir outras atividades dos Diretores em função do plano estratégico;

XIII- avaliar o desempenho institucional.

§ 1º Dos atos praticados por unidades de competência organizacional da Agência caberá recurso à Diretoria Colegiada, com efeito suspensivo, como última instância administrativa.

§ 2º O recurso não será recebido no efeito suspensivo quando interposto em face de medida sanitária de natureza cautelar ou quando a suspensão dos efeitos da decisão recorrida colocar em risco a saúde humana, atendendo às disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e demais normas aplicáveis à espécie.

§ 3º Os recursos interpostos das decisões não definitivas nos casos das infrações à legislação sanitária federal somente terão efeito suspensivo relativamente ao pagamento da penalidade pecuniária, não impedindo a imediata exigibilidade do cumprimento da obrigação subsistente na forma do disposto no art. 18 da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Quanto às reuniões:

Art. 12 A Diretoria Colegiada reunir-se-á, ordinariamente, nas datas por ela previamente estabelecidas ou, extraordinariamente, mediante convocação do Diretor-Presidente ou de três Diretores.

§ 1º A Diretoria Colegiada reunir-se-á com a presença de, pelo menos, três diretores, dentre eles o Diretor-Presidente ou seu substituto legal, e deliberará por maioria simples;

§ 2º O Diretor-Presidente presidirá as reuniões da Diretoria Colegiada, nas suas ausências ou impedimentos eventuais, o seu substituto;

§ 3º As reuniões da Diretoria Colegiada serão formalmente registradas em atas próprias, devendo ser publicados no Diário Oficial da União todos os atos decisórios da Agência;

§ 4º Cada ato a ser submetido à decisão da Diretoria Colegiada deverá ter a respectiva Proposta de Ato para Decisão, resumindo o seu conteúdo, e apreciação jurídica.

Sobre seu funcionamento:

Art. 13. A Diretoria Colegiada estabelecerá normas complementares relativas ao seu funcionamento e à ordem dos trabalhos, observada a legislação em vigor e as normas pertinentes deste Regimento Interno.”

A Agência dispõe de um órgão de participação institucionalizada da sociedade, denominado Conselho Consultivo. O Conselho Consultivo é um órgão colegiado composto por doze membros titulares e seus respectivos suplentes, indicados pelos órgãos e entidades definidos e nomeados pelo Ministro de Estado da Saúde.

Caso não haja a indicação do representante por parte dos órgãos e entidades, a nomeação será realizada pelo Ministro de Estado da Saúde. Sua composição e competência seguem abaixo:

“O Conselho Consultivo é composto por:

I - Ministro de Estado da Saúde ou seu representante legal, que o presidirá;

II - Ministro de Estado da Agricultura ou seu representante legal;

III - Ministro de Estado da Ciência e Tecnologia ou seu representante legal;

IV - Conselho Nacional dos Secretários Estaduais de Saúde - um representante;

V - Conselho Nacional dos Secretários Municipais de Saúde - um representante;

- VI - Confederação Nacional das Indústrias - um representante;
- VII - Confederação Nacional do Comércio - um representante;
- VIII - Comunidade Científica - dois representantes convidados pelo Ministro de Estado da Saúde;
- IX - Defesa do Consumidor - dois representantes de órgãos legalmente constituídos;
- X - Conselho Nacional de Saúde - um representante;
- XI - Confederação Nacional de Saúde - um representante.

O Diretor-Presidente da Agência participará das reuniões do Conselho Consultivo com direito a voz, mas não a voto.

Competências:

- I - requerer informações e propor à Diretoria Colegiada as diretrizes e recomendações técnicas de assuntos de competência da Anvisa;
- II - opinar sobre as propostas de políticas governamentais na área de atuação da Anvisa;
- III - apreciar e emitir parecer sobre os relatórios anuais da Diretoria Colegiada;
- IV - requerer informações e fazer proposições a respeito das ações decorrentes da implementação e da execução do disposto nos incisos II a VII do art. 2º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.”

O funcionamento do Conselho Consultivo será disposto em regimento interno próprio, aprovado pela maioria dos Conselheiros e publicado pelo seu Presidente.

Além do Conselho Consultivo, a agência possui uma Ouvidoria independente, sem nenhuma vinculação hierárquica com a Diretoria Colegiada. Também possui dez Câmaras Setoriais, de natureza consultiva e caráter temático, composta por mais de trezentas entidades de representação nacional, incluindo representantes do governo, do

setor empresarial, dos consumidores e da comunidade científica (SILVA E SOARES, 2009).

A Figura 2 ilustra o atual organograma da ANVISA.

Figura 2: Estrutura organizacional da ANVISA.

Fonte: ANVISA, 2012f.

Contrato de Gestão

Como a ANVISA está vinculada ao Ministério da Saúde, sua autonomia é garantida através do contrato de Gestão. O Contrato de Gestão é um instrumento previsto na Constituição Federal de 1988, que tem como objeto a fixação de metas de desempenho e deve ser firmado entre os gestores da administração direta e indireta e o poder público. Na Anvisa, de acordo com a Lei nº 9.782/1999, o Contrato de Gestão é firmado com o Ministério da Saúde (MS), para a avaliação de sua atuação administrativa e de desempenho. Essa avaliação é realizada a partir dos indicadores e das metas pactuadas no próprio Contrato, por meio de um Plano de Trabalho.

Esta operação possibilita a obtenção de resultados mensuráveis de vigilância sanitária para a saúde da população, assim, permite que haja uma “avaliação do desempenho institucional da Agência, com a identificação de pontos críticos e avanços, considerando que a evolução dos indicadores da Anvisa pode expressar a melhoria de sua

atuação. Além disso, a articulação entre a Anvisa e o Ministério da Saúde possibilita o alinhamento à Política Nacional de Saúde” (ANVISA, 2012e).

O Relatório de Gestão se refere ao relatório anual do Contrato, e compreende a prestação de contas da Agência. Caso ocorra algum descumprimento sem justificativa, pode resultar na exoneração do Diretor-Presidente, pelo Presidente da República, através da solicitação do Ministro de Estado da Saúde.

As informações contidas nesse relatório são importantes para a manutenção da transparência entre a Agência e a sociedade, e seu conteúdo pode ser consultado diretamente no sítio eletrônico da ANVISA.

Patrimônio e receitas

Como toda autarquia, a ANVISA possui receita, despesas e patrimônio próprio, ou seja, não faz parte da administração pública direta.

As taxas de fiscalização de vigilância sanitária fazem parte da receita da agência e foram instituídas através do artigo 23^o da Lei 9782/99, já seus valores e prazos de renovação constam no anexo II da mesma norma.

Programa de Boas Práticas Regulatórias

O Programa de Boas Práticas Regulatórias foi criado com o intuito de aprimorar e modernizar a atuação regulatória da Agência e com o objetivo de promover maior previsibilidade, transparência e estabilidade ao processo de regulamentação em prol ao desenvolvimento social e econômico do país. No ano de 2008, pela Portaria nº 422, foi instituído o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação (Programa de Boas Práticas Regulatórias), o qual está alinhado com as políticas setoriais da saúde e com as diretrizes do SUS (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008a).

A instituição das Boas Práticas Regulatórias pela ANVISA representa um avanço significativo para o sistema brasileiro. Reafirma o compromisso com o desenvolvimento de uma cultura regulatória voltada para a descentralização, a integralidade e a participação da comunidade, constituindo importante ferramenta de interlocução com a sociedade. Promove a convergência de interesses na conformação de uma pauta comum de compromissos, propiciando maior legitimidade, transparência e eficiência à atuação

regulatória, são exemplos de ações deste programa a instituição da Agenda Regulatória e da Análise de Impacto Regulatório.

A Agenda Regulatória, que teve sua criação no ano de 2009, é um recurso que proporciona maior previsibilidade e eficácia no processo regulatório da Agência. Sua estrutura está dividida em temas estratégicos e prioritários. Até o ano de 2012, eram publicados anualmente os temas que seriam trabalhados e posteriormente consolidados em uma regulamentação. A partir de 2012 a concepção da agenda foi reestruturada resultando em uma Agenda Regulatória em ciclos quadrienais (Figura 3). Durante esse ciclo quadrienal, serão publicadas duas agendas com vigência bienal, ampliando o prazo para o estudo e conclusão dos temas selecionados (ANVISA, 2012a).

Figura 3: Forma esquemática do processo de elaboração e implementação da Agenda Regulatória - Ciclo Quadrienal.

Fonte: ANVISA, 2012a.

Consiste em ferramenta que se caracteriza em excelente recurso para a promoção de uma inteligência regulatória e sanitária, tanto por parte do setor regulador como também o regulado.

Desde 2007 a ANVISA inseriu em seu programa a implementação da Análise de Impacto Regulatório. Esta é mais uma ferramenta regulatória que deve estudar as possíveis vantagens, desvantagens, custos e consequências no contexto político, econômico, social ou ainda regulatório. A análise gera dados e informações relevantes proporcionando mais subsídios ao processo decisório, a fim de minimizar riscos de que possíveis impactos sejam desencadeados.

O procedimento para a Análise de Impacto Regulatório possui três níveis que de forma simplificada, está representado na Figura 4.

Figura 4: Esquema do procedimento de Análise de Impacto Regulatório.

Processo de regulamentação de uma norma

Para a construção e publicação de uma nova Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) pela ANVISA é necessário que ocorra, mediante a necessidade da proposta, um trabalho de pesquisa e estudo. Após aprovação do assunto a ser regulamentado pela Diretoria Colegiada (DICOL), a gerência ou departamento responsável formará um Grupo de Trabalho (GT) para estudá-lo. Devendo ser preferencialmente composto por especialistas da área, a composição deste GT será encaminhado para avaliação da DICOL e posteriormente publicado em Diário Oficial da União (DOU). Este GT terá um prazo pré-definido para estudo e elaboração do texto que depois de avaliado em reunião da DICOL, será publicado no formato de Consulta Pública.

As Consultas Públicas (CP) são formalizadas mediante publicação no DOU e seu prazo de contribuição é de no mínimo 30 dias, para assuntos com complexidade menor, podendo ser prorrogado, e nos assuntos de maior complexidade o prazo pode ser de 60

ou 90 dias. Esse prazo se inicia a partir de sete dias após publicação no DOU (ANVISA, 2012d).

O período de CP é uma das principais etapas do processo de regulamentação, pois é o momento em que a Agência pode obter subsídios e informações do setor regulado. Qualquer pessoa física ou jurídica da sociedade pode participar, as contribuições deverão ser encaminhadas através do sistema eletrônico do sítio da ANVISA (atualmente o Form SUS). Casos específicos, situações de emergência e conteúdos considerados de menor complexidade e baixo impacto, dispensam a realização de consulta pública (ANVISA, 2012d).

Encerrado o prazo de contribuições, o GT responsável irá analisar, avaliar e consolidar o conteúdo do texto da norma para novamente ser submetido à anuência da DICOL. Apenas então poderá ser encaminhada para publicação no DOU, normalmente no caderno do Ministério da Saúde, no campo destinado à ANVISA.

A data de implementação será avaliada caso a caso, e o período de início de vigência dos novos regulamentos pode variar.

Figura 5: Fluxo esquemático do processo de homologação de uma norma na ANVISA e estimativa de implementação calculada em meses.

Conforme a Figura 5 que exemplifica uma situação hipotética do processo de regulamentação de uma norma, e levando em consideração a implementação do Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação, detalhado anteriormente neste estudo, é

possível prever uma estimativa da introdução de uma nova regulamentação no âmbito farmacêutico. Usualmente o tempo estimado para aprovação e implementação de um novo regulamento é de 2 a 3 anos, sendo assim, através de uma gestão regulatória eficaz o setor regulado pode se preparar previamente frente a uma nova exigência por parte do agente regulador.

Todavia, o sucesso dessa gestão demanda investimentos, por exemplo, em recursos humanos especializados em regulação sanitária para desenvolver um trabalho de inteligência regulatória e sanitária para a entidade interessada. Não basta a leitura e acompanhamento de novas regulamentações técnicas, é necessário um estudo minucioso e específico que requer habilidades multidisciplinares como conhecimentos técnicos específicos na área farmacêutica, regulatória, econômica, administrativa, de políticas públicas, acadêmicas, entre outros. Deverá haver um entendimento amplo sobre a importância e atuação da regulação sanitária, tanto por parte da sociedade como também por parte do agente regulador, para que haja uma evolução do trabalho e redução de obstáculos que contribuem para vencer a morosidade e elevar o nível de qualidade do processo regulatório. A colaboração para com o sucesso e aprimoramento da regulação sanitária propicia um melhor desenvolvimento social e econômico do país.

PRINCIPAIS AGÊNCIAS REGULADORAS INTERNACIONAIS

Experiência dos Estados Unidos da América

Em meados do século XX, o mercado americano encontrava-se vulnerável frente à concorrência estabelecida entre os medicamentos de patente e os medicamentos éticos. Embora se utilizasse desta denominação, os medicamentos de patentes não eram patenteados, seus fabricantes utilizavam formulações secretas para garantir sua hegemonia. Em contrapartida, os medicamentos denominados como éticos apresentavam preparações padronizadas (ABRAHAM, 1995).

Em 1906 é aprovada a primeira lei (*"Food and Drug Act"*) para o controle da adulteração de medicamentos nos Estados Unidos, a qual proibiu a comercialização interestadual de alimentos e medicamentos adulterados e com rotulagem enganosa. Embora a lei apresentasse deficiências, foi considerada relevante, particularmente em decorrência do momento de auge na era progressista em que o país se encontrava.

O segundo marco regulatório americano se deu em 1938 com a promulgação da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, – “*Food and Drug Administration (FDA)*” - após um episódio ocorrido em 1937 com um produto farmacêutico composto por sulfanilamida não testado previamente, o qual levou a óbito muitos paciente e inclusive crianças (GAVA, 2005).

No período dos anos 50, a tragédia ocorrida com a Talidomida – medicamento indicado como sedativo, lançado no mercado alemão – causou vasta discussão quanto aos estudos de toxicidade, segurança e eficácia. Como a FDA havia impedido a comercialização do produto no mercado americano, a agência se fortaleceu perante a população americana. E a partir de 1962, a FDA passa a exigir sobre os medicamentos e os fabricantes não somente provas de segurança, mas também de eficácia de seus produtos (UNITED STATES, 2011a)

Após a implementação dos procedimentos necessários para o registro de novos produtos, foi realizado um estudo sobre os produtos que haviam entrado no mercado entre 1938 e 1962, os quais não passaram por análise e aprovação da agência reguladora. Aqueles que não apresentavam conformidade com os requisitos exigidos foram retirados do mercado. Na sequência, foram editadas outras importantes diretrizes referentes aos medicamentos, como por exemplo, envolvendo a realização dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência em 1977 (SAAD, 2008).

Quanto a sua estrutura, a FDA é uma agência dentro do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, sendo composta por seis centros de produtos, um centro de pesquisa e dois escritórios (Figura 6), conforme descrito abaixo (UNITED STATES, 2011b):

- Centro para evolução e pesquisa de produtos biológicos, o qual regulamenta produtos como vacinas, sangue e terapia genética;
- Centro de Dispositivos de saúde e saúde radiológica, o qual regulamenta os dispositivos médicos que vão desde termômetros até as máquinas de hemodiálise, e os produtos que emitem radiações, tais como fornos de micro-ondas.
- Centro de evolução e pesquisa de medicamentos, o qual regulamenta os medicamentos de venda livre sem receita e os medicamentos cuja venda exige receita médica;
- Centro para a segurança alimentar e nutrição aplicada, o qual regulamenta a maioria dos alimentos (exceto a carne bovina, suína e aves, que são reguladas pelo Departamento de Agricultura do EUA), aditivos alimentares, fórmulas infantis, suplementos alimentares e cosméticos;

- Centro de produtos do tabaco, o qual regulamenta os cigarros, tabaco para fazer cigarros e tabaco sem fumaça;
- Centro de medicina veterinária, o qual regulamenta os alimentos e medicamentos administrados em animais domésticos, animais de “granja”, outros animais e dispositivos utilizados para os mesmos;
- Centro nacional de pesquisa toxicológica, o qual dá suporte para os produtos de centros de inovação científica da FDA, fornecendo tecnologia, treinamento e conhecimento técnico;
- Escritório de Assuntos Regulatórios, o qual realiza inspeções e faz cumprir os regulamentos da FDA;
- Escritório comissionado, o qual proporciona liderança e direcionamento aos centros de produtos da FDA, centro de pesquisa e escritório de assuntos regulatórios.

Nos Estados Unidos o Código de Regulamentos Federais (CFR) é a codificação das regras gerais e permanentes publicadas pelos departamentos e agências do Governo Federal. Este código é dividido em 50 títulos, que abrangem várias áreas sujeitas à regulamentação, sendo que cada título pode conter um ou mais volumes individuais, atualizados anualmente. As regulamentações a que referem a FDA encontram-se no título 21.

Embora prevalente no Brasil o nível hierárquico de constituição, leis, decretos, resoluções, portarias e demais instrumentos normativos, inexiste figura semelhante ao CFR. Em decorrência, e talvez acentuado pelo fato de ser a ANVISA entidade recente comparativamente à FDA, a regulamentação sanitária no Brasil permanece segmentada e com alto nível de atualização e alterações de nível infra legal. Assim, ocorrem com certa frequência inconsistências, incoerências de práticas, de nomenclatura e mesmo conceituais, caracterizando situações de conflitos de hierarquia normativa.

Figura 6: Organograma da Agência Reguladora Americana.

Fonte: Coelho, 2003.

As indústrias farmacêuticas com interesse em comercializar um novo medicamento no mercado norte-americano, devem iniciar os estudos pré-clínicos. Após obterem resultados favoráveis, inicia-se o processo de pedido de patente e solicitação de aprovação da FDA para o início das pesquisas clínicas em seres humanos.

A etapa de análise da FDA com vistas à aprovação para o início os estudos de pesquisa clínica é denominada como Aplicação de Novo Medicamento (NDA). Nesta etapa serão analisados principalmente dados referentes à fórmula estrutural do fármaco, os resultados dos estudos pré-clínicos realizados em laboratório com culturas de células e animais, informações sobre o processo de fabricação do medicamento e o planejamento que deverá ser adotado na fase de pesquisa clínica, com seres humanos (UNITED STATES, 2009).

Obtidas as aprovações inicia-se o período de pesquisa clínica, contemplando as fases I, II e III. Com os resultados e relatórios técnicos concluídos, a empresa deve submeter seus estudos para avaliação técnica do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER) da FDA. A avaliação técnica realizada pelo CDER pode ser classificada como prioritário ou padrão. Normalmente o processo de análise prioritário leva aproximadamente 6 meses e o processo padrão demanda aproximadamente 20 meses.

A determinação quanto à classificação de análise é definida pela NDA, a qual foi estabelecida pela FDA em 1976 e está relacionada com o grau de inovação.

Também são exigidos do autor do pedido de registro pelo CDER, dados referente aos estudos de segurança do produto efetuados periodicamente, além de relatórios

referentes a ocorrência de novas reações adversas e alterações importantes nos efeitos adversos já conhecidos.

Um esquema simplificado do processo de pesquisa, desenvolvimento e aprovação de um medicamento novo nos EUA, está representado na Figura 7, conforme informações disponibilizadas no sítio eletrônico do FDA (UNITED STATES, 2012a).

Figura 7: Processo de pesquisa, desenvolvimento e aprovação de um medicamento novo na FDA.

Analisando a estrutura organizacional da ANVISA e da FDA, nota-se que nos Estados Unidos, diferentemente do Brasil, os medicamentos veterinários também são de responsabilidade da FDA. Entretanto, de maneira geral as agências são semelhantes quanto a sua estrutura, e na elaboração de seus regulamentos técnicos referentes a garantia de qualidade, risco sanitário, segurança e eficácia, quiçá esta proximidade seja devido a maior experiência americana no setor. Considerando que a FDA possui aproximadamente cem anos a mais que a ANVISA, é aceitável que as agências regulatórias mais recentes empregaram como modelo a agência americana.

Utilizar-se de um modelo, entretanto, não implica em copiá-lo, pois o contexto político e econômico das agências são diferentes, ocasionando posturas sanitária em

conformidade com as diretrizes de suas próprias políticas públicas de seus respectivos países.

Agência Europeia

Na Europa, logo após a criação da Comunidade Econômica Europeia (CEE), a qual se deu com o tratado de Roma em 1958, ocorreu a assinatura da Convenção para elaboração da Farmacopeia Europeia, em 1964. Esta convenção incluiu 8 países (Bélgica, França, Alemanha, Itália, Luxemburgo, Holanda, Suíça e Reino Unido), com o objetivo de harmonização regulatória entre os Estados-Membro da Europa para facilitar a livre circulação de medicamentos, preservando a garantia de segurança, eficácia e qualidade com vistas à saúde pública.

A Farmacopeia Europeia pode ser considerada uma importante conquista regulatória internacional, pois em meados da década de 60 conseguiu harmonizar monografias com especificações de preparações farmacêuticas (de uso humano ou veterinário) comum aos Estados envolvidos. E a partir de 1994 a mesma é aceita como oficial na Comunidade Europeia (94/358/CE: Decisão do Conselho de 16 de junho de 1994 quanto à aceitação, em nome da comunidade europeia, da Convenção relativa à existência de uma Farmacopeia Europeia).

O primeiro marco regulatório para os medicamentos na Europa se deu em 1965 com a Directiva 65/65/CEE, de 26 de janeiro. Esta directiva harmonizou a legislação sobre a produção e distribuição de medicamentos com base nos princípios de qualidade, segurança e eficácia (HAURAY E URFALINO, 2006). Mediante a promoção da livre comercialização dos produtos no mercado europeu, houve maior desenvolvimento da indústria farmacêutica europeia, além de estímulo no sentido da adoção de diretrizes de saúde pública.

O segundo marco regulatório foi a Directiva 75/318/CEE, de 20 de maio de 1975, a qual harmoniza os ensaios dos controles físico-químicos, biológicos, microbiológicos, farmacológicos, toxicológicos e clínicos em todos os Estados-Membros da CEE, implementando a obrigatoriedade na adoção da Farmacopeia Europeia. No mesmo período ocorreu a regulamentação sobre a os medicamentos importados, através da Directiva 75/319//CEE, de 20 de maio de 1975 (HARMAN, 2003).

Somente na década de 80 os medicamentos de uso veterinário foram regulamentados no mercado europeu, com a Directiva 81/852/CEE. Para os veterinários o uso da Farmacopeia Europeia também é obrigatório (MENDES, 2008).

Com o passar dos anos as regulamentações europeias foram sendo atualizadas frente as novas demandas tecnológicas e econômicas. No ano de 1993 foi instituída a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), pela Directiva 93/41/CEE do Conselho de 14 de junho. Essa directiva tornou-se vigente a partir de 1995, inovando ao implementar o procedimento de registro centralizado para os medicamentos inovadores.

Figura 8: Fluxo da evolução do procedimento de reconhecimento mútuo e centralizado na comunidade europeia.

Fonte: Adaptação de MENDES, 2008.

Para se registrar um medicamento no mercado europeu, podem ser utilizados 3 mecanismos: (1) *procedimento nacional*: é destinado para empresas que queiram comercializar seus produtos em somente um país; (2) *procedimento de reconhecimento mútuo*: após obtido a autorização num determinado Estado-Membro, os demais países devem reconhecer a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deferido no primeiro país; (3) *procedimento centralizado*: utilizado para os casos de medicamentos inovadores, o qual será avaliado pelos comitês específicos da Agência Europeia. (MEDES, 2008). A Figura 8 representa o fluxo da evolução do procedimento de reconhecimento mútuo e centralizado na comunidade europeia.

A Agência Europeia é uma agência supranacional, descentralizada e tem como missão a promoção da saúde pública, considerando de forma abrangente os medicamentos

de uso humano e veterinário, assim como a coordenação e gestão da avaliação de medicamentos por parte dos peritos, nomeados pelas Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) nacionais. Já outras agências reguladoras de medicamentos são nacionais e não possuem atuação exclusiva para os medicamentos.

A agência é formada por comitês com a proposta de promover a cooperação entre a EMEA e cada entidade nacional competente, estimulando o intercâmbio multilateral entre os estados-membros (COELHO, 2003). O organograma da agência europeia pode ser visualizado na Figura 9. Também possui o recurso do aconselhamento científico, com o objetivo de auxiliar as indústrias farmacêuticas a projetarem melhor suas pesquisas, com subsequente submissão do dossiê de registro do medicamento a ser comercializado (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012a; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012b).

Figura 9: Organograma da Agência Europeia.
Fonte: COELHO, 2003.

Devido sua concepção ser exclusivamente para os medicamentos e considerando sua atuação supranacional, a estrutura da EMA se diferencia da FDA e ANVISA. Todavia, seus regulamentos técnicos se assemelham pois as três agências discutidas aqui apresentam a tendência de adotar regulamentos técnicos harmonizados internacionalmente. Esta prática facilita não somente na interpretação do conteúdo dos regulamentos específicos, mas no intercâmbio dos produtos entre esses países.

A experiência de sucesso da Europa no quesito de conciliar entre os Estados-Membros, com diferentes idiomas, culturas, políticas e economias, uma única agência reguladora para os medicamentos, poderia ser utilizada como modelo para o caso do MERCOSUL. Entretanto, são vários os itens a serem considerados e analisados na centralização de uma agência reguladora em qualquer região do mundo. Um poder de negociação mais amplo poderia ocasionar maiores benefícios à população regional em

relação ao acesso de produtos que representam um maior custo devido à tecnologias mais avançadas.

Panorama da américa do sul

De maneira geral, os governos da América do Sul possuem políticas sanitárias de saúde vigentes. Nota-se que a maior parte dos países que apresentam um mercado farmacêutico significativo optaram pela implementação de agências reguladoras. No contexto do MERCOSUL, somente o Paraguai e o Uruguai não adotaram essa forma indireta de administração pública (LOLAS, 2009).

A capacidade regulatória dos governos e agências reguladoras da América do Sul é diversificada, entretanto, em sua maioria existem fragilidades e apreensões, em nível variável. No que se refere a qualidade dos medicamentos existem direcionamentos no sentido da adoção da Farmacopeia para o Mercosul, entretanto ainda em estágio preliminar, assim como são extremamente distintos os níveis de exigências para o registro de produtos, controle de publicidade, políticas voltadas ao combate à falsificação de medicamentos, entre outros.

Mendes; Correa e Fogaça (2011) analisam que mediante esses diferentes perfis os países que apresentam maior capacidade de exportação, de maneira geral, são aqueles com agências reguladoras melhor estruturadas, como Argentina, Brasil e Colômbia. Esta consideração decorre da constatação de que um fator fundamental para o sucesso na exportação de medicamentos é a comprovação de sua qualidade. Considerando a fabricação sob condições rigorosas de Boas Práticas de Fabricação e Controle, com padrões mais rigorosos de análise, o processo de construção da credibilidade em outros mercados torna-se menos dificultosa.

Características inerentes as entidades reguladoras nos países da América do Sul, e suas principais funções e atuações, estão de maneira resumida, organizada na Tabela 2.

Tabela 2: Entidades reguladoras nos países da América do Sul e suas principais funções e atuações.

PAÍS	AUTORIDADE REGULATÓRIA	FUNÇÃO / ATIVIDADE
Argentina	i. ANAMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica)	i. Autorização, registro, normatização, vigilância e fiscalização da elaboração e da comercialização, bem como a publicidade de medicamentos.
	ii. ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud)	ii. Supervisiona a elaboração e o controle de qualidade de produtos biológicos, assim como a investigação e o desenvolvimento para melhoria e geração de novos produtos.
Bolívia	UNIMED (Unidad de Medicamentos y Tecnologías de Salud)	Instância normativa e fiscalizadora no âmbito farmacêutico; tem como missão a formulação de políticas e de legislação farmacêutica nacional de maneira a garantir o acesso universal e equitativo dos medicamentos, promovendo o seu uso racional e assegurando a qualidade desde o momento da produção até o consumo tanto de produtos de origem nacional quanto importada.
Brasil	ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)	Coordena, monitora e em alguns casos audita o SNVS quanto a ações nos laboratórios oficiais de controle de qualidade em saúde, os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica, manutenção do sistema de informação, estudos, pesquisas e capacitação de recursos humanos; regulamenta, controla e fiscaliza os produtos e serviços que envolvam risco a saúde pública; concede,

		<p>cancela, proíbe ou interdita, no que se refere a registro, certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação, autorização de funcionamento, autorização especial de funcionamento, fabricação, importação, armazenamento, distribuição e a comercialização dos produtos e seus respectivos insumos; aplica penalidades pertinentes nos casos de infrações; monitora a evolução dos preços de determinados produtos e serviços; promove e atualiza periodicamente a farmacopeia brasileira.</p>
Chile	ISP (Instituto de Salud Pública de Chile)	<p>Além de supervisionar os laboratórios públicos de acreditação de medicamentos, supervisiona tudo o que está relacionado com a autorização, controle de qualidade e importação de medicamentos.</p>
Colômbia	<p>i. INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos)</p> <p>ii. INS (Instituto Nacional de Salud)</p>	<p>i. Realiza a vigilância, a regulação, a inspeção e o controle de medicamentos e insumos para a saúde.</p> <p>ii. Encarregado pela rede nacional de laboratórios de saúde pública e também do desenvolvimento, produção, distribuição de produtos biológicos, químicos, biotecnológicos e reativos para o diagnóstico biomédico.</p>
Equador	MSP (Ministerio de Salud Pública)	<p>Incumbe normatizar, regular e controlar as atividades realizadas por entidades públicas e privadas vinculadas a saúde das pessoas e ao meio ambiente.</p>

Paraguai	“Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria”, faz parte do organograma do Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social	Incumbe normatizar, regular e controlar a fabricação, controle de qualidade, comercialização e uso racional dos medicamentos, produtos para a saúde, fitoterápicos, saneantes, cosméticos e produtos derivados do tabaco.
Peru	DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas), desde 1990 faz parte da estrutura do Ministério da Saúde	Responsável pela normatização, regulação, fiscalização e políticas públicas de saúde referente a medicamentos, produtos farmacêuticos, correlatos e outros relacionados com a certificação de controle e monitoramento dos processos relacionados à produção, importação, distribuição, armazenamento, comercialização, promoção, publicidade, distribuição e venda.
Uruguai	DIGESE (Dirección General de Salud)	Responsável pela regulação sanitária dos serviços de saúde, tecnologia para a saúde e dos medicamentos.
Venezuela	SACS (Servicio Autónomo de Controloría Sanitaria), por meio da “Dirección de Drogas, Medicamentos y Cosméticos”.	Realiza registro dos medicamentos e procedimentos de vigilância.

Fonte: Adaptação de Mendes; Correa e Fogaça (2011, p. 41).

Considerando descrições inerentes a Função/Atividades descritas na Tabela 2, embora sejam breves resumos, observa-se que dentre as autoridades regulatórias relacionadas, a ANVISA é a que apresenta maior robustez no âmbito de regulação sanitária, não somente pela extensa relação de bens, produtos e serviços sob sua competência, mas também pela sua atuação técnica e relacionamento com outras instituições internacionais. Essa heterogenia na região da América do Sul, desfavorece inicialmente uma negociação eficaz para a evolução do MERCOSUL, e em algumas situações empobrece a visão dos países desenvolvidos sobre a região. O desconhecimento

das peculiaridades de cada um dos países, pode responder por desinteresse generalizado no que tange a considerações de estratégias regulatórias.

CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA

Considerando a temática da saúde abordada neste trabalho, a convergência regulatória é um tema de suma importância, tanto para o setor regulado como o regulador, uma vez que apresenta grande relevância sobre permissão da livre circulação de produtos dentro do território nacional ou do subcontinente. Se de um lado viabiliza ganhos econômicos, políticos e sociais, permeia essencialmente a possibilidade de internacionalização de experiências no que tange os sistemas de saúde pública.

Conforme Mendes; Correa e Fogaça (2011, p. 3), a “convergência regulatória” é contemplada por três conceitos, o de harmonização, de equivalência e de reconhecimento mútuo, os quais também fazem parte dos pilares da livre circulação de mercadorias conforme a Organização Mundial do Comércio (OMC). A descrição de cada conceito segue abaixo:

“A harmonização é o processo pelo qual duas ou mais regras e procedimentos de dois ou mais países são modificados para que se tornem idênticos em conteúdo e significado. Dessa forma, quando os requisitos solicitados por uma das regras são atendidos, os das outras, automaticamente, também o são.

Por sua vez, a equivalência é um acordo entre duas partes que reconhecem que, apesar de diferentes, terão os mesmos resultados em suas regulações, de forma que, atendendo a qualquer uma das regras abrangidas pela equivalência, o produto ou serviço poderá ter livre circulação. Por fim, o reconhecimento mútuo é o procedimento pelo qual se autoriza determinado produto ou serviço, ainda que ele não siga os padrões colocados pelas regras locais, desde que ele seja reconhecido por uma segunda parte e ambos os lados possuam um acordo de reconhecimento mútuo. Por seu turno, os produtos e serviços, atendendo os padrões exigidos pelo primeiro local, também terão livre circulação pelo

segundo, mesmo que as regulações não sejam equivalentes ou não estejam harmonizadas.”

No contexto da cadeia farmacêutica podemos exemplificar o conceito de “harmonização regulatória” através da farmacopeia europeia, uma vez que o texto da monografia contida no formulário é válido para todos os Estados partes da união europeia. O compêndio harmonizado facilita o livre comércio entre esses países, tendo como patamar de referência os ensaios e especificações do controle de qualidade. Quanto ao conceito de “equivalência”, este pode ser aplicado quando um país aceita a certificação de boas práticas de fabricação de outra agência regulatória sem que esta seja emitida pelo país em que haverá a circulação do produto. Embora a legislação quanto ao cumprimento das boas práticas de fabricação não seja idêntica, o objetivo da certificação é o mesmo – o de garantir a qualidade dos medicamentos.

Quanto à possibilidade de reconhecimento mútuo, pode ser exemplificado com a experiência europeia, pois ao optar pelo mecanismo de reconhecimento mútuo, no momento de solicitar um registro, se um medicamento obtiver a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) num determinado Estado-Membro, os demais países deverão reconhecê-lo.

Lucchese, (2001; p. 215) explica que, devido ao crescimento da globalização da economia, há maior intercâmbio das mercadorias e das estratégias de produção, otimizando tempo e custo. Essa nova realidade do mercado contribuiu para com mudanças na relação entre o comércio e a saúde, e conseqüentemente na relação entre a regulamentação e o controle sanitário. A situação pode ser interpretada pela óptica do sanitarista, em que a proteção e segurança da população são primordiais; em contrapartida, sob a óptica dos economistas e empresários as barreiras sanitárias se apresentam como um obstáculo para o desenvolvimento do comércio. Pode-se entretanto observar que, conforme são extintas as restrições tarifárias, aumentam as exigências não tarifárias por parte dos países mais desenvolvidos.

Tendo em vista os possíveis obstáculos decorrentes dos conflitos entre os interesses sanitários e comerciais, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Mundial do Comércio (OMC) formalizaram um protocolo de cooperação técnica esclarecendo que:

“...os governos, empresários e os consumidores devem esforçar-se para que se tenha níveis superiores de regulamentação, definição e adoção de padrões e de controle sanitário a respeito da comercialização de produtos e de seu impacto no ambiente.”
(ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1999)

Majone (1996) justifica que, devido ao fato de ser o setor farmacêutico um dos mais regulamentados na economia mundial, o processo de harmonização enfrenta dificuldades. Isto contribui para sua morosidade e incremento nos entraves governamentais, que por sua vez impactam no sistema de normatização adotado pelos ministérios da saúde e/ou agências reguladoras em todo o mundo.

De modo geral, a estrutura organizacional das agências reguladoras descritas nesse estudo são semelhantes. Observou-se que o único país que não apresentou os medicamentos veterinários sob a responsabilidade de uma mesma instituição é o Brasil. Todos os demais países, ao se referirem aos medicamentos, fazem-no de modo abrangente, incluindo os de uso humano e veterinário. Faz-se mister ressaltar que a única agência reguladora exclusiva para os medicamentos é a EMA.

O conceito de medicamento é o mesmo para os diversos países relacionados. Características técnicas, farmacológicas, de segurança, eficácia, indicação e atributo de qualidade no geral são análogos, independente de sua nacionalidade. O conhecimento é universal, portanto o profissional farmacêutico é capaz de analisar qualquer produto conforme sua competência independente a origem de fabricação do produto. Ou seja, aspectos técnicos são os mesmos independentemente da nação, o que irá diferenciar a atuação das diferentes agências reguladoras serão as políticas públicas de seus respectivos países. Estas poderão estar atreladas diretamente à saúde pública mas também a políticas econômicas e acordos internacionais que poderão trazer benefícios em outros setores da economia. Indubitavelmente que níveis discrepantes de evolução tecnológica e cultural serão preponderantes nos aspectos inerentes à qualidade de qualquer produto, tendo em vista os conceitos de qualidade por “*design*”, entre outros. Certos atributos de qualidade não são tangíveis de mensuração ou avaliação no produto terminado, e esta consideração deve balizar a elaboração de itens regulatórios. Discussão adicional merece ser acrescida no âmbito não apenas do acesso ao medicamento, mas inclusive de acesso a informação fidedigna e isenta sobre os medicamentos.

PARTE 2: PRINCIPAIS DIRETRIZES PARA O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS

O medicamento é um produto peculiar e demanda extrema atenção, sendo assunto da legislação sanitária mais exigente com o propósito de minimizar os riscos envolvidos em sua utilização, uma vez que a completa eliminação não é possível (SIVERMAN, 1983). Sendo assim, as ações de vigilância para o controle sanitário vão desde a normatização até a fiscalização. Os principais instrumentos estabelecidos para a efetivação desse controle compreendem a concessão do registro sanitário, a inspeção para verificação do cumprimento de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e as análises laboratoriais. A consistência do resultado de tais controles pode conduzir a questionamentos referentes à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos destinados ao consumo pelos pacientes (COSTA, 1999; LUCCHESI, 2001).

No controle sanitário o instrumento que mais se destaca é o registro de medicamentos, pois sua submissão proporciona ao órgão regulador o acesso as informações técnicas e especificações do controle de qualidade do novo produto proposto, com vistas à garantia de que não haja risco à saúde pública.

De acordo com Said, (2004, p.3):

[...] “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.”

BASE REGULATÓRIA PARA A CADEIA FARMACÊUTICA

A base legal para o controle sanitário está pautada na Lei nº 6360 de 1976 e no Decreto 79094 de 1977. Ambas as normas estão estruturadas por títulos (ou capítulos) regulamentando todo o setor da cadeia farmacêutica, cujos elementos principais estão representados na Figura 10, compreendendo os insumos farmacêuticos, medicamentos, correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos que sejam sujeitos à ação da vigilância

sanitária. A Lei aborda, e o Decreto regulamenta, as principais diretrizes de regulamentação dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, bem como ações de pré e pós-registro sanitário que são necessários para manutenção da comercialização dentro do território nacional.

Figura 10: Figura esquemática da cadeia produtiva de medicamentos.

Embora promulgada no final da década de 80, esta matriz legal e até a atualidade continua vigente, mesmo após a instituição da ANVISA no final do século XX. Ocorreram revogações parciais e/ou atualizações através de outras normas como, por exemplo, a Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977; a Medida Provisória nº 2190-34, de 23 de agosto de 2001; e o Decreto nº 3961, de 10 de agosto de 2001.

Para os medicamentos, objeto desse estudo, foram publicados regulamentos associados a categorias e a técnicas envolvidas no processo produtivo. Neste contexto serão denominadas por “legislações específicas” as que abordam e detalham cada tipo de medicamento, e “legislações auxiliares” as que abordam assuntos que sejam necessários para a manutenção e desenvolvimento do processo produtivo para qualquer tipo de

medicamento (Figura 11). Ou seja, é essencial cumprir com todos os requisitos do universo legal sanitário para obtenção e manutenção de um registro.

Figura 11: Figura esquemática sobre as subdivisões das legislações sanitárias de medicamentos.

REGISTRO SANITÁRIO

O registro sanitário de medicamento pode ser compreendido como uma ação do órgão regulador em avaliar os resultados dos estudos clínicos de uma ou mais substâncias ativas, do comportamento químico, formulação, via de administração, posologia, forma farmacêutica, biodisponibilidade do fármaco no organismo humano, a capacidade de produção da empresa, entre outros itens, com o objetivo de anuir à autorização para comercialização.

Segundo Said (2004, p. 42) os principais motivos que justificam a importância e obrigatoriedade de se realizar o registro de medicamentos, são:

- a) Avaliação das propriedades terapêuticas versus os efeitos adversos que podem provocar no organismo humano – risco/benefício e eficácia/segurança;
- b) Informações detalhadas para o Sistema de Vigilância Sanitária, como por exemplo, os padrões, especificações e métodos de análise necessários para o planejamento das ações de controle sanitário, bem como o monitoramento e

conhecimento dos possíveis riscos decorrentes do uso ou dos desvios de qualidade do fabricante;

- c) Dados para subsidiar ou direcionar as políticas regulatórias, políticas de fomento à pesquisa, produção e capacitação de recursos humanos;
- d) Consideração para a regulação econômica do mercado.

Conforme a Lei 6360 de 1976, todo produto submetido ao regime de vigilância sanitária só poderá ser industrializado, comercializado ou entregue ao consumo, se for registrado no órgão competente de vigilância sanitária do Ministério da Saúde. Atualmente o órgão responsável é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

Considerando que a figura do detentor do registro do produto ou titular do registro é a pessoa jurídica, detentora de direitos e, responsável pelo mesmo até o consumidor final. Fato que implica na responsabilidade do titular em qualquer estágio da cadeia farmacêutica, mesmo que durante o processo de fabricação, armazenamento, distribuição e dispensação haja terceirização. Embora todos os atores envolvidos no processo sejam solidariamente responsáveis, o controle de qualidade dos serviços terceirizados são de responsabilidade do detentor do registro.

Sendo assim, é ressaltada a importância do setor da garantia da qualidade de qualquer empresa produtora, e no caso dos terceiros destaca-se a prerrogativa de uma eficiente qualificação de fornecedores, um dos requisitos para a certificação de Boas Práticas de Fabricação dos medicamentos.

Ato privativo do órgão ou entidade competente do Ministério da Saúde (ANVISA), a concessão de registro tem como finalidade comprovar o direito de fabricação ou importação de produtos submetidos ao regime da Lei nº 6.360, de 1976. O registro contempla a indicação do nome do fabricante, da procedência, finalidade e outras informações consideradas. Tais dados são subsídios na efetividade da rastreabilidade do produto, um dos objetos utilizados no controle da falsificação de medicamentos.

As informações constantes na publicação do registro de produtos importados são constantemente consultadas no desembaraço alfandegário, portanto caso a rotulagem do produto, hipoteticamente, não seja compatível com as informações referente ao nome do fabricante ou procedência, o mesmo poderá ser retornado ao seu país de origem ou ser encaminhado a um armazém da própria alfândega. Isso acarretará um prejuízo financeiro e comercial por parte do importador, como também um possível desabastecimento do mercado, podendo causar danos ao consumidor final. Ou ainda, considerando situação

particular de exclusividade do produto no território nacional, e ainda o mesmo fazer parte da relação dos produtos do Sistema Único de Saúde, poderá haver grandes problemas de saúde pública.

Enquanto por um lado a burocracia pode dificultar o acesso ao medicamento, a mesma também pode ser vista como um instrumento para controlar a entrada e saída dos produtos e conseqüentemente, garantir sua integridade e qualidade.

Tendo em vista a importância dos medicamentos, só serão aceitos registros que apresentem em sua composição substâncias que sejam reconhecidamente benéficas do ponto de vista clínico e terapêutico. Quanto aos medicamentos importados, deverão comprovar registro no seu país de origem, juntamente com os estudos originais no que se refere às indicações, contraindicações e advertências. Qualquer resultado decorrente de peticionamento na agência será válido apenas após publicação no Diário Oficial da União.

Conforme a Lei nº 6360/76, o prazo de validade de um registro é de 5 anos, exceto para produtos dietéticos, com prazo de 2 anos passíveis de revalidação por períodos iguais e sucessivos, mantendo-se o número de identificação inicial. A concessão do registro e sua revalidação, ou ainda análises prévia e de controle, quando for o caso, ficam sujeitas ao pagamento de taxas públicas. Estas estão dispostas no anexo I da Resolução RDC nº 222, de 28 de dezembro de 2008.

Quanto à revalidação do registro, deve ser requerida no primeiro semestre do quinquênio de validade, e para os produtos dietéticos no terceiro trimestre do biênio. Caso não haja nenhuma solicitação por parte da agência reguladora até o final do prazo, é considerado automaticamente revalidado.

A revalidação dos produtos periodicamente é justificada em manter os registros atualizados dos produtos comercializados disponibilizados para o consumo. A obrigatoriedade de comprovação de comercialização no ato de solicitar a renovação, permite que se tenham dados atualizados dos tipos e quantidades de diferentes produtos no mercado, situação susceptível de alteração no decorrer do tempo, potencialmente com redução da quantidade total de medicamentos no mercado. Outro aspecto importante de interface é a coleta de dados de farmacovigilância do produto, a qual possibilita ao órgão regulador decidir sua anuência ou não na renovação do registro, tendo por base o risco/benefício do medicamento e as reações adversas apresentadas até aquele momento.

Como medida de segurança sanitária, o registro de droga, medicamentos e insumos farmacêuticos poderão ser cancelados sempre que for efetuada qualquer modificação em sua formulação, processo de fabricação, dosagem, indicação,

especificação em bula, rótulo ou publicidade sem a prévia autorização pelo órgão competente. Toda e qualquer petição de mudança deve ser previamente notificado à ANVISA, e devendo-se aguardar seu deferimento através de publicação no DOU. É facultado à empresa o direito em apresentar provas de caráter técnico científico para demonstrar a improcedência da suspeição apresentada.

Em determinadas situações é caracterizada a isenção de registro do medicamento, podendo-se mencionar:

- Produtos de fórmula e preparação fixa, desde que sua conservação seja boa e por um período considerável, e que estejam inscritos na Farmacopeia Brasileira ou em compêndios oficiais aceitos pela ANVISA, conforme Resolução RDC nº 37, de 6 de julho de 2009;
- Solutos concentrados que servem para obtenção extemporânea de preparações farmacêuticas e industriais;
- Preparações homeopáticas compostas por simples associações de tinturas ou por incorporação a substâncias sólidas;
- Medicamentos novos destinados exclusivamente à pesquisa e uso experimental de controle médico. Estes poderão ser importados, mediante autorização da ANVISA, por um prazo de até 3 anos.

A isenção de registro sanitário do produto, não exime a empresa das responsabilidades quanto à garantia e controle de qualidade de todas as etapas de fabricação do mesmo.

Todas as ações que competem ao registro ou sua manutenção, não são atos isolados, ou seja, previamente a qualquer demanda regulatória (registro, notificação, alteração, revalidação, etc) deve ter sido elaborado um processo de mudança interna na empresa, envolvendo outros departamentos. Considerando a substituição de um excipiente na formulação de um medicamento, para que efetivamente haja essa alteração realizou-se diversas reuniões para a avaliação dessa ação, envolvendo diversas áreas como produção, validação, estabilidade, garantia e controle da qualidade, assuntos regulatórios, divisão médica, entre outros. Somente com esse projeto concluído, que haverá iniciativa da empresa quanto ao ato de notificar a agência reguladora.

Portanto, a área regulatória tem como principal função harmonizar as necessidades e documentos técnicos da empresa frente às exigências regulatórias peculiares ao produto a ser trabalhado. Para o sucesso dessa atividade, a empresa deve estar integrada, seus colaboradores devidamente treinados e cientes de todas as etapas

envolvidas e necessárias para a conclusão do projeto. Se porventura um dos documentos da garantia da qualidade ou produção não estiver de acordo com o que é preconizado na regulamentação sanitária, poderá acarretar em indeferimentos ou exigências regulatórias, promovendo maior morosidade no processo de aprovação de determinada solicitação.

CATEGORIAS DE MEDICAMENTOS

Tendo em vista a abrangência, diversidade e complexidade dos medicamentos, pode-se considerar pertinente e justificável o fato de ter-se observado que na construção dos regulamentos sanitários, optou-se por subdivisões considerando tipos de medicamentos (categorias). Esta opção permite o agrupamento de determinados medicamentos com características comuns, e conseqüentemente a adoção racional de diretrizes regulatórias harmônicas, conforme a situação específica.

Embora na prática utiliza-se a denominação “categoria de medicamentos” ou “tipo de medicamentos” para indicar as subclasses que o produto pode assumir no ato do registro, nesse estudo, não foi encontrada na literatura a definição para tais termos. Estudando as legislações precursoras daquelas que tangem a industrialização de produtos farmacêuticos, no Decreto nº 20.397 de 1946, nota-se somente a utilização do termo “especialidade farmacêutica”. O seu artigo 65 define que especialidades farmacêuticas podem ser fórmulas que apresentem vantagens clínicas e terapêuticas, com industrialização justificável. Nesta norma são também apresentados os requisitos para obtenção do “licenciamento” (denominação na época usada para o atual “registro”) da especialidade farmacêutica, destacando-se a apresentação dos documentos relativos à formulação do produto, forma farmacêutica, indicação terapêutica, posologia, embalagem, modelos de rótulos e bulas, comprovação de capacidade produtiva.

Atualmente no âmbito regulatório para os medicamentos, as categorias adotadas são: medicamentos de referência; dinamizados; específicos; fitoterápicos; genéricos; similares, biológicos e de notificação simplificada. A seguir serão detalhadas e discutidas cada uma das categoria e seus principais regulamentos técnicos. Todavia, para melhor compreensão, será abordada inicialmente a definição e atuação dos insumos farmacêuticos, os quais compõem os produtos farmacêuticos.

Insumos farmacêuticos

Insumo Farmacêutico (IF) é o termo utilizado para referenciar Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e Excipientes. O IFA compreende o fármaco, ou o princípio ativo (componente farmacologicamente ativo do medicamento), já os Excipientes abrangem as substâncias aditivas ou complementares da formulação de um medicamento.

As características físico-químicas e biológicas dos IF e a via de administração proposta são de suma importância na obtenção de uma formulação estável e com o parâmetro de biodisponibilidade desejado, assim como para se garantir a segurança, a eficácia e a qualidade da formulação farmacêutica. Tais fatores são amplamente estudados durante o desenvolvimento do produto, uma vez que os IF situam-se no início da cadeia produtiva da indústria farmacêutica.

Devido à importância dos IF e por estarem diretamente relacionados à segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a lei sanitária, por meio da Lei nº 6.360 de 1976, também determina a necessidade do Registro Sanitário do Insumo Farmacêutico. Até meados de 2008 o registro sanitário dos IF ainda não era efetivo. Entretanto, nestes últimos anos houve avanços e novas normas sobre os IF foram implementadas para garantir o melhor controle no país e assegurar a qualidade na produção dos medicamentos.

Há três categorias de IFA: sintéticos, semissintéticos e naturais. Os naturais são extraídos diretamente da natureza, os sintéticos são obtidos através de sínteses químicas e os semissintéticos possuem algum intermediário extraído da natureza (STORPIRTIS et al, 2009).

Para o sucesso do desenvolvimento de determinado medicamento se faz necessário o estudo minucioso dos IF, e como mencionado anteriormente, no setor farmacêutico mundial se utiliza o *Drug Master File* (DMF). Segundo Storpiartis et al (2009), o DMF é a documentação técnica do IF, o qual contempla todos os detalhes da planta, processo fabril, matérias-primas utilizadas e suas especificações, os métodos analíticos, as validações, a embalagem, a estabilidade, o armazenamento e o transporte dos IF.

O relatório de inspeção internacional de fabricante de insumos farmacêuticos ativos, afirma que aproximadamente 80% dos IFA importados no Brasil são produzidos na Índia e China. Ao considerar que estes países não apresentam um histórico eficiente na garantia e controle de qualidade na obtenção desses produtos este dado torna-se preocupante (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

Para o registro de um IFA aplica-se o mesmo fluxo de registro de um medicamento. O solicitante (detentor do registro) deve apresentar toda a documentação legal da empresa, o certificado de boas práticas de fabricação e controle dos insumos farmacêuticos atualizados, o certificado de responsabilidade técnica vigente emitido pelo conselho regional de química ou farmácia, e o relatório técnico da substância.

O relatório técnico deve ser detalhado e conter as informações gerais, descrever todo o processo de fabricação do IFA, apresentar os ensaios físico-químicos, perfil de limpeza, as especificações do IFA, metodologias analíticas aplicadas juntamente com os relatórios de validações, quando aplicável, descrição do material de embalagem, o relatório de estabilidade e fotoestabilidade.

Para cada relatório técnico há guias específicos, como por exemplo, para a validação das metodologias analíticas ou ainda para os estudos de estabilidade de IFAs.

Conforme a importância descrita dos insumos farmacêuticos, deve haver maiores esforços no controle desses produtos por parte da agência reguladora brasileira. Pois, uma vez comprometida a qualidade das principais matérias-primas que compõem a formulação de um medicamento, consequentemente o produto terminado destinado ao consumo poderá vir apresentar risco sanitário.

Medicamento novo

Na área farmacêutica definir “medicamento novo” demanda um prévio conhecimento de química orgânica, química farmacêutica, farmacotécnica, aspectos regulatórios e jurídicos.

Segundo a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, a inovação no ambiente produtivo ou social é dada pela “introdução de novidade ou aperfeiçoamento” com resultado de “novos produtos, processos ou serviços.” Em outro âmbito novidade é a exigência fundamental para uma inovação se qualificar para uma proteção patentária, a qual necessariamente deve ser “original”, ou seja, não ter sido de maneira alguma divulgada (SOUTH CENTRE, 2008).

O presente estudo permitiu constatar que não há na regulamentação sanitária brasileira uma clara definição para os medicamentos novos. Na Resolução RDC nº 136 de 2003, a qual trata sobre o regulamento técnico para medicamentos novos com

princípios ativos e sintéticos ou semissintéticos, encontra-se definida a sua abrangência com a seguinte redação:

“Este Regulamento aplica-se a todos os medicamentos novos ou inovadores, com exceção dos regidos por legislação específica, e estabelece os critérios e a documentação necessária para:

- Registro de Medicamentos Novos com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos associados ou não;
- Registro de novas formas farmacêuticas, concentrações, nova via de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial daquele(s) princípio(s) ativo(s).
- Registro de produto resultante de:
 - a) alteração de propriedades farmacocinéticas;
 - b) retirada de componente ativo de produto já registrado;
 - c) sais novos, isômeros, embora a entidade molecular correspondente já tenha sido autorizada.”

Em suma, é considerado um medicamento novo, aquele cuja molécula ativa isolada ou associada, ou ainda suas possíveis derivações quanto às propriedades farmacotécnicas, farmacocinéticas ou indicações, não tenham sido registradas no País.

Na legislação que instituiu o medicamento genérico no Brasil (Lei nº 9787 de 1999), encontra-se o conceito de “medicamento de referência” sendo considerado um “produto inovador registrado” e comercializado no País, com eficácia, segurança e qualidade comprovadas.

Foram apresentados dois diferentes conceitos que comumente são confundidos no contexto regulatório: “medicamento novo” *versus* “medicamento de referência ou inovador”. Um medicamento novo não necessariamente deve ser um medicamento de referência ou inovador. Normalmente os medicamentos de referência apresentam ou apresentaram proteção patentária.

Considerando que os medicamentos genéricos e similares são “cópias” dos medicamentos de referência, o que os diferencia dos medicamentos novos é a exigência da apresentação dos estudos pré-clínicos (ou não clínicos) e clínicos que são subdivididos

em três ou quatro fases (para casos de medicamentos já registrados em outros países, e que possuem dados de farmacovigilância) no momento do registro.

São incessantes os questionamentos sobre o conceito tangente aos medicamentos novos e a relação entre estes e o conceito preconizado para molécula nova. Numa reflexão particular sobre as pesquisas desenvolvidas no setor farmacêutico, e tendo em vista a grande quantidade de doenças negligenciadas em todo o mundo, com ênfase para os países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, entende-se que poderia haver maiores esforços por parte da agência reguladora e/ou Ministério da Saúde no sentido de proporcionar ou sensibilizar o fomento de pesquisas inovadoras no país, que possam permitir às novas moléculas a trajetória necessária para se tornarem medicamentos, com efetivo ganho científico e social.

Segundo a óptica regulatória, dependendo da formulação desenvolvida, associação ou ainda forma farmacêutica e indicação pode-se ter um medicamento novo, ou seja, um novo registro. Sendo assim, a inteligência regulatória e a de marketing podem ser aliadas na definição de estratégias regulatórias e de publicidade.

A legislação permite utilizar-se da mesma molécula em associações diferentes, ou ainda, realizar registros independentes para cada indicação terapêutica. Tais situações podem na verdade caracterizar produtos similares com marcas e indicações diferentes. Este tipo de situação pode ser uma das estratégias adotadas para uma melhor abordagem junto ao profissional de saúde ou prescritor, pois uma vez solicitado o registro de dois produtos, os mesmos serão destinados a duas Classificações Internacionais de Doenças (CID) distintas.

Em contrapartida, produtos iguais destinados a tratamentos diferentes podem potencializar equívocos pelos profissionais e consumidores, caracterizando um problema de saúde pública.

Portanto, faz-se necessário uma análise crítica frente aos anúncios das grandes empresas internacionais em relação à quantidade de medicamentos introduzidos para o consumo, ou ainda, de “medicamentos novos” que se encontram em fase de pesquisa clínica. Isto porque, ocasionalmente, tais números podem ser utilizados como ferramentas de sensibilização para obter vantagens fiscais junto ao governo.

Em janeiro de 2013 foi publicada a Consulta Pública nº 1, que apresenta uma proposta de substituição das normas, ainda vigentes, de medicamentos novos (RDC nº 136/2003), medicamentos genéricos (RDC nº 16/2007) e medicamentos similares (RDC

nº 17/2007) por uma única norma contribuindo para a melhor compreensão do setor quanto à possibilidade dessas três diferentes categorias no mercado farmacêutico.

É positiva essa iniciativa da própria ANVISA, trazendo a vantagem de atualização ou alteração de qualquer conceito dessas categorias em uma revisão conjunta, podendo portanto dirimir eventuais conflitos técnicos e regulatórios. Isto porque as três categorias estão intimamente interligadas principalmente quanto aos aspectos de processos de fabricação, farmacotécnicos, de qualidade e farmacológicos.

Medicamento genérico

Segundo a Resolução RDC nº 16/2003, por definição o medicamento genérico contém os mesmos fármacos (princípios ativos), na mesma dose e forma farmacêutica, deve ser administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, podendo ambos serem intercambiáveis.

A substituição do medicamento referência pelo seu genérico é segura, pois são apresentados os testes de bioequivalência à ANVISA, a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia (STORPIRTIS et al, 2008). Embora em discussões, mesas redondas, por vezes seja questionado o fato de que testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência são desenvolvidos em lote único, existe defensabilidade quanto à segurança da qualidade do medicamento, na abrangência dos lotes do produto, graças à adoção das Boas Práticas de Fabricação (BPF), cuja certificação é compulsória.

Se de um lado há respaldo para a intercambialidade, há que se destacar que a substituição só poderá ser realizada pelo farmacêutico responsável pela farmácia ou drogaria, e deve ser registrada na receita médica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1999c).

Segundo a Lei nº 9787/99, para melhor identificação, na embalagem dos genéricos consta “medicamento genérico” dentro de uma tarja amarela. Como não se pode fazer constar uma marca comercial na embalagem, o medicamento é identificado pelo(s) seu(s) princípio(s) ativo(s). Normalmente utiliza-se para tanto a nomenclatura vigente da Denominação Comum Brasileira (DCB), e na ausência da DCB da substância, deve ser utilizado a Denominação Comum Internacional (DCI).

Estes são os principais aspectos a serem levados em consideração pela empresa ao optar em solicitar um pedido de registro para um medicamento genérico ou similar, ou

ainda, optar pelas duas possibilidades. Embora o medicamento genérico traga a vantagem comercial da intercambialidade, por outro lado não se pode veicular uma marca a este produto, sendo obrigatoriamente comercializado pelo nome da DCB ou DCI da substância.

Os medicamentos genéricos tiveram sua origem em países que possuíam leis de patentes para medicamentos. A representação dos genéricos no mercado de medicamentos em países como Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha é de aproximadamente 40% (REGO, 2000)

Na América Latina a implantação política para os medicamentos genéricos é mais recente, fato que decorre da tratativa legal das patentes. Enquanto a maioria dos países não havia inserido em suas legislações, a questão de patentes, no Brasil, na década de 90, o governo Collor, que trabalhou com a política liberal de abertura econômica o que favoreceu a concepção de medicamentos genéricos no país (CYTRYNOWICZ, 2007).

A Lei nº 9279 de 1996, a qual regula direitos e obrigações relativas à propriedade industrial, concede direito ao certificado de patente para o titular, garantindo durante período de 20 anos a exclusividade temporária de mercado.

Entretanto, no momento em que a lei de patentes entrou em vigor, todos os produtos já existentes no país, foram considerados não-patenteáveis, podendo ser produzidos livremente no Brasil. Foram exceção os produtos que se encontravam em processo de desenvolvimento e que não tivessem sido lançado em qualquer lugar do mundo.

Em 1999, com a criação da ANVISA, e a Lei nº 9.787 de 1999, propiciou-se no Brasil a inserção da política de medicamentos genéricos, a qual baseia-se nas diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos (PNM). O artigo 4º desta Lei não somente estabelece os medicamentos genéricos como também dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e concede o prazo de 90 dias para que a ANVISA regulamente os critérios técnicos para o registro desta nova categoria.

Os itens a serem regulamentados foram:

- I – os critérios e condições para o registro e o controle de qualidade dos medicamentos genéricos;
- II – os critérios para as provas de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade de produtos farmacêuticos em geral;

III – os critérios para a aferição da equivalência terapêutica, mediante as provas de bioequivalência de medicamentos genéricos, para a caracterização de sua intercambialidade;

IV – os critérios para a dispensação de medicamentos genéricos nos serviços farmacêuticos governamentais e privados, respeitada a decisão expressa de não intercambialidade do profissional prescritor.

Mediante as prioridades daquele momento em se elaborar uma regulação técnica para o registro de medicamentos genéricos, a ANVISA formou um grupo técnico de especialistas brasileiros nas áreas de controle de qualidade, farmacologia e farmacotécnica. Como também, estimulou e financiou a criação de Centros de Equivalência Farmacêutica e de Bioequivalência no país (STORPIRTIS et al, 2008).

Segundo Dias (2003), a base para obtenção da primeira versão desta regulamentação foram as regulamentações vigentes nos EUA, Canadá e na Comunidade Européia, como também as recomendações da OMS. Antes de sua publicação no DOU, a mesma foi discutida entre a agência reguladora e o setor regulado (indústrias farmacêuticas, universidades, órgãos de classe e sindicatos). Sua publicação oficial ocorreu em 09 de agosto de 1999 como Resolução RDC nº 391, regulamentação inovadora no país na área de medicamento.

Devido à necessidade constante de harmonização com os critérios internacionais, a regulamentação técnica de medicamentos genéricos no Brasil, mantém-se continuamente sofrendo atualizações, desde sua primeira publicação.

É inquestionável o avanço nacional do setor farmacêutico após a introdução dos medicamentos genéricos. Além de ter esta iniciativa propiciado o fomento industrial e a concorrência farmacêutica, outras áreas da economia também foram beneficiadas. A primeira década do século 21 foi marcada por um crescimento exponencial (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013b) de solicitações de registros de medicamentos genéricos junto à ANVISA, proporcionando o maior acesso da população aos medicamentos essenciais e também contribuindo com as diretrizes do Sistema Único de Saúde.

Com o aumento da concorrência, consequentemente houve maior demanda de uma regulação eficaz e segura. Durante esse estudo, verificou-se preocupações da agência reguladora brasileira em regular outras áreas inerentes ao processo de fabricação, fato observado pela quantidade de regulamentos técnico publicados no mesmo período. Como

por exemplo: guias técnicos sobre biodisponibilidade, dissolução, validação, estabilidade, entre outros.

Se por um lado houve maior estímulo na industrialização do país, por outro não foi observado, até a atualidade, grandes movimentações por parte do governo federal para subsidiar um aumento de recursos humanos especializados na agência reguladora, com o propósito de suprir esta nova realidade nacional.

Recursos humanos especializados tanto na ANVISA quanto no setor produtivo, são essencialmente necessário para a manutenção do sucesso da política dos medicamentos genéricos, e garantir, de modo geral, o acesso da população a produtos e serviços de qualidade.

Medicamento similar

O medicamento similar, conforme a Resolução RDC nº 17/2003, contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e é equivalente a medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Os medicamentos genéricos e similares podem ser considerados “cópias” do medicamento de referência. Para o registro de ambos medicamentos, genérico e similar, há obrigatoriedade de apresentação dos estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a).

Desde sua criação, o medicamento genérico já tinha como obrigatoriedade a apresentação dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, enquanto a obrigatoriedade de tais testes para medicamentos similares foi a partir de 2003 através da Resolução RDC nº 133. Além disso, os medicamentos similares possuem nome comercial ou marca, enquanto o medicamento genérico possui a denominação genérica do princípio ativo, não possuindo nome comercial.

O termo medicamento similar foi apresentado no Brasil com a publicação da Lei nº 6.360 de 1976, entretanto neste período não se exigia a comprovação da equivalência terapêutica em relação ao medicamento considerado referência.

Durante as discussões para a publicação da regulamentação de registro para os similares também se deu atenção à regulamentação dos medicamentos já registrados. Este trabalho resultou na publicação da Resolução RDC nº 134 de 2003, a qual trata sobre a adequação dos medicamentos já registrados até o ano de 2003. Sendo assim, a expectativa é que até 2014 todos os medicamentos similares comercializados no país tenham, conforme pertinente, apresentado seus estudos de bioequivalência em suas renovações de registro.

Devido à exigência dos testes de bioequivalência com o medicamento referência para os similares a partir de 2003, em determinadas situações certos medicamentos chegaram ao seu período de renovação de registro, sendo os únicos comercializados no país até aquele momento, não possuindo um medicamento de referência. Esses casos foram classificados como *medicamento similar único*, e para atendimento a esta classificação os medicamentos devem atender aos requisitos que constam no artigo 6º da Resolução RDC nº 134 de 2003, conforme o texto a seguir:

"Art. 6º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registros de medicamentos enquadrados como similares, únicos no mercado (exceto os produtos que hoje estão registrados como novos e os já definidos como referência), cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, devem apresentar sob forma de complementação de informação:

I - No caso de princípios ativos isolados, relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica ou dados de literatura que comprovem eficácia e segurança através de estudos clínicos publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts).

II - No caso de associações medicamentosas de produtos sintéticos ou semi-sintéticos, ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou sequencial, além da comprovação de eficácia por princípio ativo ou da associação, o proponente deve apresentar:

a) estudos de biodisponibilidade relativa entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo isolado que garantam que a absorção e distribuição dos princípios ativos em associação não são afetadas. Não sendo possível, enviar a biodisponibilidade de cada princípio ativo isolado.

b) racionalidade da associação.

c) estudos que demonstrem que a associação previne o advento de resistência microbiana quando se tratar de antibióticos.

§ Único O enquadramento dos produtos conforme o caput deste artigo dá direito a não apresentar testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa neste momento, e ter destaque no Compêndio de Bulas de Medicamentos da Anvisa".

Durante a participação de algumas mesas redondas e simpósios sobre o assunto, observou-se que alguns profissionais da área da saúde acreditam que ao longo do tempo será extinta a categoria dos medicamentos similares devido a introdução dos medicamentos genéricos, uma vez que são idênticos sob a óptica farmacotécnica e farmacológica e dependentes de um medicamento referência. Considerando essa hipótese, justificaria concluir que ambas as categorias foram mantidas até a atualidade com a prerrogativa de não haver um desabastecimento à população. Os dossiês técnicos para o registro desses produtos são semelhantes, diferenciando-se principalmente no modelo de rotulagem e na questão da veiculação de um nome comercial ou marca. Sob este aspecto e do ponto de vista de saúde pública questiona-se que sejam comercializados produtos “iguais”. Ou ainda, do ponto de vista econômico, se mantidas essas duas opções

para os fabricantes ocorre oportunidade de maior desenvolvimento socioeconômico, já que o desenvolvimento técnico e científico não estão sendo promovidos ao estimular “cópias” de produtos já existentes para o consumo.

Medicamento dinamizado

Os medicamentos homeopáticos tiveram sua origem a partir de estudos do cientista alemão Cristiano Frederico Samuel Hahnemann, em 1796. Hahnemann, ao testar em si durante vários dias o pó de quina, conhecido por sua ação no tratamento da malária, registrou todos os sintomas que desenvolveu durante o uso da quina, tais como febre, fraqueza, sonolência, tremores e outros sintomas habitualmente associados à malária. A constatação o que levou a concluir que a quina, quando utilizada por indivíduos saudáveis produzia os mesmos sintomas que o da malária. E assim, Hahnemann resgatou a “lei hipocrática” da semelhança: “similia similibus curantur”. E afirmou que “os remédios só podem curar doenças semelhantes àquelas que eles próprios podem produzir” (FARMACOPEIA, 2010).

O cientista testou várias substâncias, e catalogou o conjunto de sinais e sintomas físicos e subjetivos que as pessoas sãs desenvolviam durante a experimentação.

A prática de diluição e dinamização também foi introduzida pelo cientista alemão, com a finalidade de diminuir a toxicidade das substâncias (diluição) e liberar a força medicamentosa latente das substâncias (dinamização).

No Brasil a homeopatia teve origem em 1840, e como neste período ainda não se possuía uma independência na produção dos medicamentos, as matérias-primas (tinturas, minerais, vegetais) eram importadas da Europa (FARMACOPEIA, 2010).

Atualmente a ciência da homeopatia é conhecida mundialmente, e no Brasil os medicamentos homeopáticos são respaldados pela Farmacopeia Homeopática desde 1977 (1ª edição). Os medicamentos dinamizados podem ser manipulados em farmácias de manipulação ou serem industrializados. Os industrializados devem ser registrados na ANVISA.

Até o ano de 2007, dentre os medicamentos dinamizados, somente os medicamentos homeopáticos eram registrados na ANVISA, conforme a publicação da Resolução RDC nº 26 de 2007 duas novas classes de medicamentos dinamizados foram inseridas no controle sanitário, os medicamentos antroposóficos e anti-homotóxicos.

Portanto, segundo a nova resolução, medicamentos dinamizados são preparações a partir de substâncias submetidas a triturações sucessivas ou diluições seguidas de sucussão, ou outra forma de agitação ritimada, com finalidade preventiva ou curativa a serem administrados conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica.

Para as três classes de medicamentos dinamizados, a gerência responsável na ANVISA é a COFID, e por possuírem um processo de fabricação diferente dos alopáticos, os requisitos referente aos estudos de estabilidade destes produtos são distintos.

A história e informações atuais (FARMACOPEIA, 2010) evidencia que os medicamentos dinamizados são antigos e que grande parte da população utiliza-se dessa alternativa medicamentosa. Embora a industrialização desses produtos ainda apresente menor demanda comparando-se com os demais tipos de medicamentos, isto não exclui a necessidade de sua regulamentação e controle.

Medicamento específico

Os medicamentos específicos são produtos farmacêuticos que não se enquadram nas outras categorias de medicamentos (novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado). Sua(s) substância(s) ativa(s) não possibilitam que os medicamentos específicos sejam passíveis de aplicação aos testes de bioequivalência com um produto comparador (referência). Por isso, o medicamento específico não poderá solicitar o registro junto à ANVISA como genérico ou similar, ou ainda dentro das demais categorias existentes (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a). Exemplos de medicamentos específicos são as soluções de pequeno e grande volume, antiácidos, antisépticos, medicamentos de uso tópico à base de cânfora, nutrição parenteral, entre outros.

O objetivo de se criar a categoria de medicamentos específicos foi de viabilizar o enquadramento de vários produtos que são considerados medicamentos, mas não poderiam ser comercializados no país, devido à falta de classificação regulatória.

Até o ano de 2003, como não havia uma norma específica sobre o registro de medicamentos específicos, utilizavam-se legislações auxiliares até então existentes, como a Portaria SNVS/MS nº 1.056 de 30 de dezembro de 1998; as Resoluções RDC nº 23 de dezembro de 1999 e a RDC nº 04 de janeiro de 2000.

Com a publicação da Resolução RDC nº 132 de 29 de maio de 2003, criou-se o conceito de medicamento específico e uma regulamentação específica para esta categoria. A mesma foi atualizada e revogada pela atual Resolução RDC nº 24, de 14 de junho de 2010, somente publicada no DOU na data de 17 de junho de 2011. As principais mudanças foram o melhor esclarecimento quanto ao sistema fechado de soluções parenterais de grande volume, assim como o fornecimento de diretrizes para a comprovação de segurança e eficácia, e maior detalhamento sobre a documentação a ser apresentada para cada tipo de produto.

Mesmo com atualização dessa regulamentação, o setor farmacêutico apresenta dúvidas sobre o correto enquadramento de determinados produtos. Uma das situações que originam questionamentos consiste nas vitaminas, pois no Brasil, considerando que o produto seja composto por vitaminas e que estas apresentem-se em dosagem dentro da faixa de Ingestão Diária Recomendada (IDR), o mesmo poderá ser enquadrado como alimento. Entretanto, caso a concentração ultrapasse a IDR para os alimentos, o mesmo será classificado como medicamento e deverá cumprir todas as exigências regulatórias pertinentes à categoria de medicamentos específicos. Outro agravante especificamente para as vitaminas é sua sensibilidade à oxidação. A princípio essa discussão pode aparentar uma certa irrelevância na ótica de enquadramento regulatório, todavia, da classificação decorre a necessidade de se desenvolver e documentar um processo de fabricação condicente com a classificação do produto. Ou seja, se a empresa utiliza uma planta fabril para alimentos, provavelmente a mesma não possui certificação de Boas Práticas de Fabricação e tampouco atende as exigências regulatórias para medicamentos. A situação inversa seria menos preocupante.

Essa discussão torna-se complexa na importação, pois na maioria dos casos este tipo de produto, em outros países, é enquadrado como suplemento alimentar. Um exemplo é a agência dos Estados Unidos, FDA, em que para os suplementos alimentares sequer é exigido registro sanitário. Durante uma inspeção internacional de BPF o técnico da ANVISA se depara com uma planta fabril de alimentos, ocasionando tal fato não-conformidades no relatório de inspeção ou em indeferimento. A alternativa seria a adequação dessa planta fabril para a produção de medicamentos, opção certamente não interessante para o exportador.

Não se pretende com essa discussão insinuar que a ANVISA deva aceitar ou adequar-se à classificações internacionais sem levar em consideração estudos técnico-científicos e o eventual risco sanitário de sua população. Inclusive, no exemplo das

vitaminas o posicionamento da ANVISA é plausível, principalmente quando esse produto apresenta ação farmacológica.

Medicamento fitoterápico

Oficialmente, os medicamentos fitoterápicos foram reconhecidos em 1978 através da OMS. No Brasil existe regulamentação específica desde 1967, e em 1981 o Ministério da Saúde anunciou o estudo das plantas medicinais como uma das prioridades de investigação clínica. Este fato favoreceu a ampliação dos estudos farmacológicos de medicamentos fitoterápicos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a).

Segundo a Resolução RDC nº 14/2010, por definição, medicamento fitoterápico é composto exclusivamente por matérias-primas ativas vegetais, e seus estudos de eficácia e segurança devem ser apresentados e comprovados cientificamente. Não é considerado fitoterápico aquele medicamento que apresente em sua composição qualquer tipo de substância ativa isolada, sintética ou natural, tampouco associações dessas com os extratos vegetais.

Com a normatização do registro de medicamentos originados de plantas medicinais junto aos órgãos governamentais de vigilância sanitária, surgiram novas exigências para a comprovação da eficácia e segurança dos mesmos, envolvendo desde aspectos da qualidade da matéria-prima, controle do processo produtivo e produto acabado.

Para complementar essas normas foi recentemente publicada a 1ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011), com ênfase principalmente na relação de espécies vegetais indicadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Para facilitar o entendimento do setor regulado, além das normas sobre o registro sanitário, a ANVISA publicou normas complementares específicas para os medicamentos fitoterápicos. Pode-se considerar como exemplo desta iniciativa a publicação da Instrução Normativa nº 05 de 2010, a qual apresenta a “Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos”.

Os fitoterápicos possuem considerável tradição no Brasil, por isso na maioria das vezes a indústria opta por produtos que sejam passíveis de notificação. Estes por serem

produtos amplamente relatados na literatura científica apresentando estudos de segurança e eficácia, exigem apenas uma notificação perante a ANVISA, procedimento menos custoso e mais simples se comparado com a opção de registro.

Verifica-se que ainda há várias dificuldades em validar processos quando o assunto se trata de plantas medicinais, por sua complexidade, pela existência de diferentes princípios ativos em uma mesma espécie vegetal, e devido a limitações de natureza analítica, inclusive quanto a marcadores e substâncias químicas de referência.

Medicamento biológico

Conceitualmente, produto biológico é o medicamento que contém molécula com atividade biológica conhecida, e que seja resultante de processo contemplando as diferentes etapas de fabricação.

A legislação no Brasil para produtos biológicos iniciou com a Resolução RDC nº 80 de 2002, que evoluiu conforme as necessidades de se exigir um dossiê cada vez mais completo. Na sequência, a ANVISA publicou a Resolução RDC nº 315 de 2005 e em 2010 a Consulta Pública RDC nº 49 de 2010, a qual originou a regulamentação hoje vigente, a Resolução RDC nº 55 de 2010. Vale dizer que em meados de 2010 pode-se vivenciar um período significativo para os produtos biológicos, principalmente porque foi quando várias patentes foram expiradas no Brasil.

Recentemente publicou-se a Resolução RDC nº 50 de 2011, a qual trata sobre estudos de estabilidade somente para produtos biológicos, que até era tratada na Resolução nº 01 de 2005.

De acordo com a nova regulamentação nacional, novos produtos bioterapêuticos são chamados de produtos biológicos novos e as “cópias” são chamadas de produtos biológicos que podem ser regulamentadas pela via comparativa ou o caminho de desenvolvimento individual.

É possível a apresentação de um dossiê reduzido, desde que o requerente apresente dados completos em relação às questões de qualidade, segurança e eficácia. Estudos não-clínicos e clínicos podem ser reduzidos, dependendo da quantidade de conhecimento das propriedades farmacológicas, segurança e a eficácia do medicamento. Pelo menos um estudo comparativo de fase III (equivalência) é obrigatória (CASTANHEIRA, BARBANO e RECH, 2011b).

Nas novas regulamentações que complementam a Resolução RDC nº 55 de 2010, a expectativa é de que preencham as lacunas de exigência regulatória até então presentes, e forneçam as orientações técnicas e científicas necessárias para o contexto de produtos biológicos brasileiros.

Em contraste com a regulamentação anterior, este regulamento estabelece caminhos específicos para “cópias” de medicamentos biológicos. Durante o desenvolvimento dos novos regulamentos, experiências, exemplos e regulamentos de diferentes países com diferentes situações foram consideradas, com o cuidado de inserir as adaptações necessárias (CASTANHEIRA, BARBANO e RECH, 2011b).

O novo regulamento brasileiro tem muitas semelhanças com aquele da Organização Mundial de Saúde - OMS. Há conceitos gerais comuns, tais como a necessidade de uma via específica para produtos biosimilares, o uso de um produto biológico de referência com base em um período adequado de uso e a demonstração de informações científicas suficientes sobre a eficácia, qualidade e segurança, bem como a necessidade de uma farmacovigilância especificada. As principais diferenças decorrem de particularidades existentes no país. Embora a ANVISA tenha proposto a via de desenvolvimento individual, esta não deve ser obrigatoriamente a primeira via de escolha para um produto bioterapêutico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011b).

As Coordenações de Pesquisa Clínica e de Registro de Produtos Biológicos da ANVISA realizaram um acompanhamento do desenvolvimento de produtos biológicos junto a diferentes indústrias nacionais, trabalho que detectou necessidades regulatórias para o aperfeiçoamento do marco regulatório já citado. Mediante as observações, foram elaborados quatro guias técnicos específicos: (1) Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro Produtos Biológicos; (2) Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para Fins de Registro e/ou Alterações Pós Registro de Produtos Biológicos; (3) Guia para Registro de Heparinas pela Via da Comparabilidade; (4) Guia para Registro de Alfainterferona pela Via da Comparabilidade.

Os levantamentos bibliográficos e de legislação desenvolvidos para este estudo, permitiram constatar que a regulamentação desenvolvida para os produtos biológicos permitiu finalizar abrangência do processo de regulamentação para os diferentes tipos de medicamentos disponíveis para o consumo. Completa-se assim um ciclo, pois desde a criação da ANVISA notou-se constante construção e publicação de regulamentos técnicos e administrativos, com o intuito de suprir a demanda regulatória do país.

Certamente futuras alterações e/ou adequações inerentes as novas experiências da área deverão ocorrer, pois o conhecimento sobre produtos biológicos ainda é considerado incipiente no Brasil. Entretanto, possuir uma estrutura legal para esses novos produtos a serem introduzidos ao consumo é de fundamental importância no desenvolvimento do assunto em âmbito nacional, tendo sido conquista considerável.

Medicamentos de notificação simplificada

Os medicamentos com fórmulas de uso tradicional e consagrado sempre foram passíveis de isenção de registro. Entretanto, com a finalidade de se obter maior controle desses tipos de medicamentos, no ano de 2005, a ANVISA publicou uma consulta pública propondo a regulamentação desta classe de medicamentos e a inclusão da utilização do formulário nacional para se definir a composição e indicação desses produtos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013a)

O objetivo da notificação simplificada consiste na comunicação à autoridade sanitária federal quanto à fabricação, importação e comercialização de medicamentos de baixo risco à saúde, desde que se comprove a qualidade desses produtos pelo cumprimento das boas práticas de fabricação e controle. Esta prerrogativa, considera os medicamentos cuja eficácia e segurança são consideradas comprovadas pelo uso consagrado, e pela ausência de relatos de abuso ou risco durante a utilização dos mesmos.

Os medicamentos sujeitos a notificação são isentos de prescrição médica, e não podem ser comercializados na forma farmacêutica injetável. Vale ressaltar que não estão isentos da notificação de lotes piloto previamente a sua notificação e fabricação.

O peticionamento referente a esta classe é realizado apenas por meio eletrônico, não sendo necessária a entrega de documentos físicos. Os medicamentos passíveis de notificação simplificada devem constar na lista da Instrução Normativa nº 03 de 2009, e as empresas devem estar habilitadas para realizar este tipo de peticionamento.

Esta categoria de medicamentos é atraente e tem sido explorada por parte da indústria farmacêutica, visto sua simplificação regulatória e menor custo despendido. Outro fator é sua isenção de prescrição médica, e as opções de publicidade junto ao prescritor e mesmo diretamente ao consumidor.

ANÁLISE DOS PETICIONAMENTOS DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Com o propósito de analisar aspectos inerentes à atual estratégia regulatória adotada pelas indústrias farmacêuticas do país, realizou-se uma análise da quantidade de solicitações de registros na ANVISA, em relação às diferentes categorias de medicamentos.

Embora a composição do dossiê de registro das diferentes categorias seja semelhante, conforme pode ser visualizado na Tabela 3, o valor técnico e financeiro para a obtenção de cada documento exercem influência sobre decisões previamente à submissão, quanto ao tipo de peticionamento de registro a ser protocolado. Ou seja, a definição e o estudo pela empresa referente a determinado tipo de medicamento a ser comercializado está atrelado ao custo para o desenvolvimento deste produto e perspectivas de faturamento em vendas, considerando o setor farmacêutico.

Tabela 3: Relação dos principais documentos na composição do dossiê de registro por categoria de medicamentos.

CATEGORIAS DE MEDICAMENTOS							
Documentações	Novo	Genérico	Similar	Fitoterápico	Específico	Dinamizado	Biológico
Ficha de petição	X	X	X	X	X	X	X
Guia de Recolhimento da União - GRU paga	X	X	X	X	X	X	X
Licença de funcionamento	X	X	X	X	X	X	X
Certificado de Boas Práticas de Fabricação	X	X	X	X	X	X	X
Cópia da notificação de produção de lote-piloto	X	X	X	X	X	X	X
Relatório técnico do produto	X	X	X	X	X	X	X
Relatório de produção	X	X	X	X	X	X	X
Estudos de estabilidade (prazo de validade)	X	X	X	X	X	X	X
Relatório de controle da qualidade	X	X	X	X	X	X	X
Modelo de rotulagem	X	X	X	X	X	X	X
Estudo de comprovação da segurança e indicação terapêutica	X	X	X	X	X	X	X
Estudo de bioequivalência		X	X				
Estudo de equivalência farmacêutica		X	X				
Relatório de ensaios pré-clínicos	X						
Relatório de ensaios clínicos	X						
Texto de bula	X	X	X	X	X	X	X

Pode-se constatar, observando a Tabela 3, que a estrutura do dossiê de registro das diferentes categorias são similares, e que as diferenças irão decorrer das características específicas para cada tipo de medicamento. Por exemplo para os medicamentos novos é compulsória a apresentação dos estudos de pesquisa clínica, enquanto que para os similares e genéricos é necessário os estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa.

Mediante as exigências específicas para cada categoria, pode-se desprender diferentes orçamentos atrelados. Entretanto, se por um lado é considerado oneroso o desenvolvimento de um medicamento novo, por outro lado no caso dos medicamentos biológicos, por seu desenvolvimento encontrar-se ainda em fase de maior elucidação científica, é considerado maior número de estudos, por vezes complexos e consequentemente envolvendo maiores custos.

O mesmo raciocínio pode ser realizado na comparação entre os medicamentos genéricos ou similares com os fitoterápicos. Enquanto os primeiros demandam estudos comparativos com o medicamento referência, os fitoterápicos por vezes não possuem metodologias farmacopeicas, sendo necessário desenvolver e validar metodologias analíticas e de estabilidade, estudos que também demandam tempo e recursos financeiros.

Considerando esta premissa, um estudo minucioso quanto à estratégia regulatória juntamente com a estratégia de mercado e marketing, é de fundamental importância para o início de um projeto de registro em um país. Nesse tipo de inteligência sanitária e de mercado também devem ser consideradas as políticas públicas econômicas e de saúde do país onde se vislumbra que o produto seja comercializado, além do custo da manutenção do produto no mercado. A manutenção do produto no mercado não está relacionado apenas ao custo da realização da renovação de registro, mas, também para a manutenção das instalações, equipamentos, procedimentos da fábrica, treinamento de funcionários, manutenção da qualidade, investimentos em diversos estudos sobre o comportamento e aceitabilidade do produto, capacitação técnica da equipe de vendas que abordarão os profissionais de saúde, controle de estoques e garantia da qualidade da fase de logística e transporte, entre outros fatores envolvidos.

Dependendo da estratégia adotada pela equipe o custo do projeto varia na dependência do tipo de medicamento. Um dos exemplos diz respeito ao custo demandado de um registro de medicamento novo, o qual deve contemplar os estudos de pesquisa clínica, considerando que não apenas o preço de estudos onera o custo final do projeto, como também o tempo despendido para sua conclusão e efetiva disponibilização do produto para o consumo.

Inclusive os fatores de publicidade são estudados e levados em consideração, pois deve-se atender não somente ao que preconiza a lei sobre a defesa do consumidor, como também legislações específicas quanto ao tipo de informação e ao meio de divulgação, no que tange a promoção do medicamento.

Durante este estudo foram analisados os relatórios gerenciais da gerência de medicamentos da ANVISA publicados no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010. Nesta análise foi considerado unicamente o número de registros deferidos no período. A percentagem mensal de registros deferidos por categoria de medicamentos encontra-se representada na Figura 12, e a média do número de deferimentos no mesmo intervalo de tempo pode ser visualizado na Figura 13.

FIGURA 12: Quantidade de processos deferidos pela ANVISA, por categorias de medicamentos, no período entre novembro de 2009 a dezembro de 2010.

Verifica-se na Figura 12 que, no período analisado, as indústrias farmacêuticas brasileiras demonstraram maior interesse no investimento em medicamentos genéricos e similares. De modo geral, aproximadamente 70% das solicitações de registros de medicamentos são das categorias de medicamentos genéricos e similares. Importante a reflexão quanto à esta tendência, mesmo após 10 anos de implementação da política de medicamentos genérico.

Figura 13: Relação da média de registros deferidos no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010 em relação ao tipo de medicamento.

Também pode ser constatado (Figura 13) que, normalmente o número de petições de registros de medicamentos similares acompanha o número de petições de medicamentos genéricos. Essa evidência pode ser justificada pelo fato das empresas realizarem os petições de registro em conjunto. Ou seja, já que ambos são tecnicamente iguais, comumente opta-se pela petição paralela dos dois tipos de produtos, com a distinção, conseqüentemente de duas estratégias de publicidade distintas.

No estudo sobre a quantidade de registros que aguardam análise da agência, seus dados foram obtidos até a data de 22 de janeiro de 2013 e estão representados na Tabela 4, e nas Figuras 14 e 15.

Tabela 4: Relação da quantidade de peticionamentos de registros de medicamentos na fila de análise da ANVISA.

TIPO DE MEDICAMENTO	NÚMERO DE PROCESSOS A SEREM ANALISADOS
Genérico e Similares	1786
Novos	11
Fitoterápicos	39
Específicos	16
Dinamizados	12
Biológicos	26
Inovadores	100

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013a.

Figura 14: Relação da quantidade de peticionamentos de registros de medicamentos na fila de análise da ANVISA.

Observa-se que 90% dos processos que constam aguardando análise pela ANVISA, são de medicamentos genéricos e similares, 5% são de medicamentos inovadores, 2% de fitoterápicos e que as demais categorias não ultrapassam de 1%.

Esses dados confirmam que o setor farmacêutico brasileiro está propenso, notavelmente, a destinar seu capital de investimento a medicamentos genéricos e similares. Essa realidade nacional não pode ser considerada benéfica para o

desenvolvimento do país, uma vez que não permite vislumbrar que estejam sendo promovidos novas pesquisas e estudos de âmbito de saúde pública.

Figura 15: Valores percentuais da quantidade de petição de registros de medicamentos que aguardam análise pela ANVISA.

Várias são as razões para o cenário brasileiro apresentado neste estudo. Primeiramente, é indiscutível a questão do custo para obtenção de um medicamento genérico e ou similar em relação a um medicamento inovador, frente ao alto valor agregado deste produto. Acresce o fato do país promover maiores incentivos a políticas públicas de saúde no que tange os medicamentos genéricos, inclusive para participações em licitações públicas.

Em relação às outras categorias, como por exemplo os fitoterápicos, existe a possibilidade de realizar uma notificação simplificada de alguns dos produtos, listados em legislação específica. Além desta redução no custo, deve-se considerar a isenção de apresentação de alguns documentos considerados custosos para a indústria. E neste caso há menor interesse por parte das empresas em realizarem um pedido de registro de um novo fitoterápico, já que isso demandaria estudos de comprovação de eficácia, indicação terapêutica, dentre outros fatores.

Conforme o Figura 15 e a Tabela 4, de todos os números apresentados os medicamentos genéricos sempre são os que mais despertam interesse da indústria

farmacêutica. Mas quando observando a Tabela 3, verifica-se que os documentos requeridos para o dossiê de registro de medicamentos genéricos e similares são idênticos, então permanece a pergunta quanto à efetiva diferença entre esses dois tipos de medicamentos.

Todavia esse marco regulatório dos genéricos é consideravelmente recente no país, seus aproximadamente 10 anos, podem justificar certo despreparo profissional, principalmente do setor regulado. Mais precisamente, essa nova dinâmica regulatória começou a ser observada no Brasil a partir de 29 de maio de 2003, com a publicação das resoluções referente aos medicamentos novos, genéricos e similares, simultaneamente. E desde então o arcabouço legal para os medicamentos foi sendo construído e renovado, finalizando o processo de publicações de novas normas em cascata no ano de 2011, com a conclusão dos regulamentos referente aos produtos biológicos.

Outro ponto a ser levantado mediante os dados apresentados é a quantidade de processos a serem analisados no decorrer do tempo. Isto porque desde 1999, ano de criação da ANVISA, as demandas de novos processos tiveram um grande crescimento devido ao aumento de incentivos políticos, aumento no consumo, aumento nas importações, entre outras razões. Em contrapartida, a quantidade de recursos humanos destinados para a análise desses processos não acompanhou o mesmo ritmo de ascensão, como também capacitação de profissionais especializados em regulação sanitária, tanto do setor regulado como regulador. Estes dois fatores, não estão exatamente documentados, porém são passíveis de dedução de forma indireta.

VI: CONSIDERAÇÕES FINAIS

A regulação sanitária se apresenta como um dos mecanismos de intervenção do Estado em garantir o acesso de produtos e serviços de qualidade à população de um país. Para o sucesso desse recurso, próprio da administração pública, deve estar inerente a prática de governança regulatória, afim de propiciar transparência, segurança e desenvolvimento social e econômico da nação. Por sua vez, a obrigatoriedade do registro é um instrumento de fundamental importância para o efetivo controle sanitário dos produtos concernentes à saúde pública.

De maneira abrangente, as diferentes agências reguladoras de medicamentos aqui estudadas são semelhantes e apresentam um senso comum quanto a concepção técnica e regulatória referente a concessão de registro, boas práticas de fabricação, garantia e controle de qualidade, entre outros. No Brasil a ANVISA é responsável pelos medicamentos de uso humano e o MAPA pelos medicamentos de uso veterinário, diferentemente nos demais países analisados, em que apresentam o controle dos medicamentos de uso humano e veterinário pela mesma organização regulatória.

A ANVISA, como uma autarquia especial, detém elevada participação e responsabilidade sob as diretrizes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Sua experiência, embora recente, dos últimos dez anos demonstrou acentuada perspicácia regulatória tangível aos produtos, bens e serviços da área da saúde, visto seu crescente reconhecimento e participação em conferências internacionais.

Considerando a complexidade dos medicamentos, a regulamentação brasileira foi agrupada conforme aspectos técnicos e farmacológicos comuns, propiciando a adoção de diretrizes regulatórias harmônicas. Entretanto, a composição dos dossiês de registro são análogos entre as diferentes categorias de medicamentos diferindo conforme suas especificidades. Dentre as sete categorias comparadas, quanto a quantidade de processos deferidos referente aos peticionamentos de registros na ANVISA no período entre 2009 e 2010, aproximadamente 70% das solicitações foram referentes as categorias de medicamentos genéricos e similares. Dos processos que ainda aguardam análise pela agência reguladora, 90% são de medicamentos genéricos e similares, 5% de medicamentos inovadores, 2% de medicamentos fitoterápicos e as demais categorias não ultrapassaram de 1%. Observou-se com esta análise que o setor industrial farmacêutico apresenta a tendência de investir no desenvolvimento dos medicamentos genéricos e similares. Vários são os motivos a serem destacados para esse cenário brasileiro: grandes incentivos governamentais de âmbito político e econômico, valor financeiro a ser aplicado e sua liquidez, carência de recursos humanos especializados, experiência

regulatória ainda incipiente no país, entre outros fatores. Tal tendência caracterizada é preocupante, tendo em vista que incentivos quanto a reprodutibilidade de “cópias”, principalmente na área farmacêutica, não promove maior desenvolvimento técnico e científico do país. Sendo mantida indefinidamente dependência do conhecimento técnico, científico, e inovações alheias.

VII: CONCLUSÃO

A ANVISA atende plenamente a estrutura organizacional e atribuições para o desenvolvimento e implementação do controle e regulamentação sanitária de medicamentos no Brasil. Mostrando-se adequada e comparável àquelas de maior relevância de âmbito internacional. Dentre as agências reguladoras de medicamentos descritas neste trabalho, verificou-se semelhanças inerentes as concepções técnicas e regulatórias, diferenciando-se, principalmente, da brasileira pelo fato dos medicamentos de uso humano e veterinário não estarem contemplados sob a responsabilidade da mesma instituição.

No período analisado (2009 a 2010), com o intuito de retratar a tendência regulatória adotada pelo setor farmacêutico brasileiro, as categorias de medicamentos genéricos e similares são as que mais apresentaram solicitações e deferimentos de registros no país.

VIII: NOVAS PERSPECTIVAS

Inúmeros fatores e paradigmas deverão ser lapidados e/ou construídos sob o âmbito de vigilância sanitária. Para isso deverão ser transformadas as dificuldades frente a dimensão do tema em motivação de todos os envolvidos no processo quanto aos avanços e ampliação da cultura relativa à regulamentação sanitária e constantes reflexões sob a óptica de tendências internacionais. Pesquisas desta natureza poderão contribuir para dirimir carências em informação e na literatura. A expectativa é de que, em momentos futuros, sejam dirigidos esforços para abordagem semelhante, dirigida a outros produtos sujeitos a Vigilância Sanitária, e também passíveis de controle e fiscalização pela ANVISA.

IX: REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABRAHAM, J. **Partial progress: The development of American and British drug regulation.** In: Science, Politics, and the Pharmaceutical Industry, New York: St. Martin's Press, p. 36-87, 1995.

ACADEMIA BRASILEIRA DE DIREITO. **Instrução Normativa n.02, de 30 de março de 2009.** Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 de abr. de 2009. Disponível em: http://www.abdir.com.br/legislacao/legislacao_abdir_1_4_09_1.pdf. Acesso em: 22 jan. 2013.

ADAMI, N.P.; MARANHÃO, A.M.S.A. Qualidade dos serviços de saúde: conceitos e métodos avaliativos. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.08, n.04, p.47-55, 1995.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Agenda regulatória.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/regulacao+sanitaria/Assuntos+de+interesse/Agenda+Regulatoria/Assuntos+de+interesse/Agenda+Regulatoria+Ciclo+Quadrienal>. Acesso em: 22 jun. 2012a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Apresentação de medicamentos de notificação simplificada.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+notificacao+simplificada/Apresentacao+-+Notificacao+Simplificada> Acesso em: 22 jan. 2013a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boas práticas regulatórias:** guia para o programa de melhoria do processo de regulamentação da Anvisa. Brasília: Anvisa, 2008a. 112p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7ee9b68047457738852ad53fbc4c6735/GuiaBPREg.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública n.01, de 7 de janeiro de 2013.** Proposta de Resolução que dispõe sobre a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos, classificados

como novos, genéricos e similares e dá outras providências. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/cop0001_07_01_2013.html.

Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública n.31, de 24 de maio de 2012b**. Apresenta proposta de resolução que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/cop0031_24_05_2012.html.

Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública n.41, de 12 de agosto de 2008b**. Estabelece o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à Minuta de Resolução, que regulamenta o texto de bula de medicamentos específicos. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[23557-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[23557-1-0].PDF). Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública n.42, de 28 de junho de 2012c**. Proposta de resolução que altera a RDC n.50, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/09ad9d804bd730b3b961f9bc0f9d5b29/Consulta+P%C3%BAblica+n%C2%B0+42+GGMED.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública n.64, de 20 de dezembro de 2011**. Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e661e0804983ac1d8983fd4ed75891ae/CP+N%C2%BA+64+GGTES.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 23 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas públicas.** Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAt5d-VGZSrl55cq6egZ6JiZmxsaERkDIyNjK2NNcPB7kGj34jiDwe2_088nNT9QtyIyqDA9IVAbJYNoY!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/regulacao+sanitaria/assuntos+de+interesse/consultas+publicas/consultas+publicas. Acesso em: 22 jun. 2012d.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Contrato de Gestão** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Planejamento+e+Gestao+Institucional/Contrato+de+Gestao>. Acesso em: 22 jun. 2012e.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Decreto n.3.029, de 16 de abril de 1999a.** Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/decreto_3029_99.pdf. Acesso em: 15 maio 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Decreto n.79.094, de 5 de janeiro de 1977.** Regulamenta a Lei n.6360, de 23 de setembro de 1976, que submete o sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 7 jan. 1977. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/decreto_79094_77.pdf. Acesso em: 20 jul. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Gerência Geral de Medicamentos. **Consolidado de normas de medicamentos similares, genéricos e específicos.** Brasília: Anvisa, 2010a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1e159300474580d58cafdc3fbc4c6735/Con>

[solidado+de+normas+similares,+gen%C3%A9ricos,+especificos.pdf?MOD=AJPERES.](#)

Acesso em: 07 ago. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa n.05, de 31 de março de 2010b.** Estabelece a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/instrucao05_31_03_10.pdf. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa n.1, de 13 de janeiro de 2010c.** Regulamenta a Resolução RDC n.59, de 24 de novembro de 2009, que dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos, com vistas ao regramento da produção e o controle da distribuição das etiquetas de segurança para o Sistema de Rastreamento de Medicamentos e dá outras providências. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/int0001_13_01_2010.html. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa n.15, de 17 de novembro de 2009a.** Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c83940804745799a86a1d63fbc4c6735/in15_rdc57_2009.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa n.6, de 18 de abril de 2007.** Determinar a publicação do guia para notificação de lotes-piloto de medicamentos. Disponível em: www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2007/230407_instrucao_6.doc Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lei n.5991, de 17 de dezembro de 1973.** Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Disponível

em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_5991_73.htm. Acesso em: 18 out. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lei n.6.437, de 20 de agosto de 1977**. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_6437_77.pdf. Acesso em: 15 jul. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lei n.6360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_6360_76.pdf. Acesso em: 01 jul. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lei n.9.782, de 26 de janeiro de 1999b**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_9782_99.pdf. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lei n.9.787, de 10 de fevereiro de 1999c**. Altera a Lei n.6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_9787_99.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lei n.9.787, de 10 de fevereiro de 1999d**. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/9787_99.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual do usuário da resolução RDC n.185/2001**: orientações sobre registro, cadastramento, alteração,

revalidação e cancelamento de registro de produtos médicos. Brasília, 2005. Disponível em: <http://200.189.113.52/ftp/Visa/correlatos/ManualdoUsuariodaRDC185.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Medicamentos. Medicamentos Fitoterápicos. **Consolidado de normas da COFID (versão III)**. Brasília: Anvisa, 2010d. 654p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+fitoterapicos>. Acesso em: 08 ago. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Organograma**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Assunto+de+Interesse/Organograma> Acesso em: 22 jun. 2012f.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria n.15, de 4 de abril de 1995**. Determinar a todos os estabelecimentos produtores de farmoquímicos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo “Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústrias Farmoquímicas”, acordado pelo Mercosul. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/15_95.pdf. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria n.344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o regulamento técnico sobre suibstâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/anvisalegis/visualizadocumento.asp?id=939&verso=2>. Acesso em: 20 ago. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Prestação de contas ordinárias anual**: relatório de gestão do exercício de 2010. Brasília: Anvisa, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Registro de medicamentos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/registroMedicamentos/index.asp>. Acesso em: 22 jan. 2013a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Relatórios gerenciais.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Relatorios+Gerenciais/Relatorio+Mensal+de+Publicacoes+de+Registros+de+Medicamentos>. Acesso em: 22 jan. 2013b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Registro de produtos biológicos:** bases legais e guias – coletânea. Brasília: ABDI, 2011. 459p. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/935aed0048bd2755a7cdaf9a6e94f0d0/Registro_Produtos_Biologicos_Hemoterapicos_10102011_WEB.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Relatório inspeção internacional de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e5208b804df45861897dbbc09d49251b/RELATORIO+INSPE%C3%87%C3%83O+INTERNACIONAL+INSUMOS+-Vers%C3%A3o+Final+-+21-12-2012.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução n.1548, de 23 de setembro de 2003a.** Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/1548_03re.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução n.899, de 29 de maio de 2003b.** Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.10, de 02 de janeiro de 2001.** Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos e revoga a resolução RDC n.391, de 09 de agosto de 1999. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/10_01rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.132, de 29 de maio de 2003c.** Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos e revogam as Resoluções RDC n.23 de 1999, Resolução RDC n.04 de 2000 e a Portaria SNVS/MS n.1.056 de 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/132_03rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.133, de 29 de maio de 2003d.** Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Revogando-se a Portaria n.19 de 16 de fevereiro de 1996 e a Resolução RDC n.157 de 31 de maio de 2002. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/133_03rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.134, de 29 de maio de 2003e.** Dispõe sobre adequação dos Medicamentos já registrados. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/134_03rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.134, de 29 de maio de 2003f.** Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/134_03rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.136, de 29 de maio de 2003g.** Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/136_03rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.137, de 29 de maio de 2003h.** Advertência em bulas e embalagens. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/137_03rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.138, de 24 de maio de 2005a.** Institui grupo de trabalho para discutir sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos de origem de plantas medicinais. Disponível em:

http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=16880&mode=PRINT_VERSION.

Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.138, de 29 de maio de 2003i**. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/138_03rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.17, de 24 de fevereiro de 2000**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Revoga a Portaria n.6 SVS/MS, de 31 de janeiro de 1995, e o inciso XIX do Anexo da Portaria n.2, de 24 de janeiro de 1995. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/17_00rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.176, de 7 de junho de 2005b**. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento e a prestação de informações atualizadas por parte das empresas estabelecidas ou com representantes no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir, embalar, distribuir e transportar insumos farmacêuticos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/rdc/176_05rdc.pdf. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.222, de 28 de dezembro de 2008c**. Dispõe sobre os procedimentos de petição e arrecadação eletrônica no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e de suas Coordenações Estaduais e Municipais de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2006/rdc/222_06rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.228, de 8 de agosto de 2005c**. Prorroga o prazo da Resolução RDC n.176 de 2005 em 30 dias. Disponível em: http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=18174&mode=PRINT_VERSION. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.249, de 13 de setembro de 2005d.** Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos (somente para fabricantes nacionais). Disponível em: http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=18892&mode=PRINT_VERSION. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.31, de 11 de agosto de 2010e.** Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/89d63480474597439fb9df3fbc4c6735/RDC_31_2010_Dis%C3%B5e+sobre+a+realiza%C3%A7%C3%A3o+dos+Estudos+de+Equival%C3%Aancia+Farmac%C3%AAutica+e+de+Perfil+de+Dissolu%C3%A7%C3%A3o+Comparativo.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.315, de 26 de outubro de 2005e.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0315_26_10_2005.html. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.35, de 25 de fevereiro de 2003j.** Determina que todos os estabelecimentos distribuidores e fracionadores de IF deverão cumprir as diretrizes estabelecidas no regulamento técnico de boas práticas de distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/35_03rdc.pdf. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.37, de 06 de julho de 2009b.** Admissibilidade de Farmacopeias Internacionais. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e9d6f98048e524df8f859f466b74119d/RD>

C 37 2009 Trata%2Bda%2Badmissibilidade%2Bdas%2BFarmacop%C3%A9ias%2B estrangeiras..pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.391, de 09 de agosto de 1999e**. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/391_99.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.4, de 10 de fevereiro de 2009c**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.50, de 20 de setembro de 2011**. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/farmacia-hospitalar/RESOLUCaO%2050.pdf. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.80, de 18 de março de 2002**. Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e Revalidação dos produtos Biológicos, conforme documento anexo e esta Resolução. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/80_02rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.84, de 19 de março de 2002**. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos e revoga a Resolução RDC n.10, de 02 de janeiro de 2001. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/84_02rdc.htm. Acesso em: 22 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.94, de 11 de dezembro de 2008d**. Regulamenta o texto de bula de medicamentos específicos. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/especificos/bulas_padronizadas_especificos.pdf
f. Acesso em: 23 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.96, de 17 de dezembro de 2008e**. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0096_17_12_2008.html.
Acesso em: 23 jan. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resoluções RDC n.305, de 14 de novembro de 2002**. Referente à encefalopatia espongiforme transmissível. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/305_02rdc.htm. Acesso em: 23 jan. 2013.

ALMEIDA, H.M.S. Programa de qualidade do governo federal aplicado à saúde. In: CONGRESO INTERNACIONAL DEL CLAD SOBRE LA REFORMA DEL ESTADO Y DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA, 7, Lisboa, 2002. Lisboa, 2002. p.8-11.
and European controls. The Pharmaceutical Journal. v. 270, p. 904-907, 2003.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Consulta pública n.59, de 18 de junho de 2010**. Teve como objetivo apresentar críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Disponível em
<http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/CP/cp%2059%2010%20-%20estabilidade%20de%20ifa.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Resolução n.1, de 29 de julho de 2005**. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Disponível em:
<http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2005/RE%2001-05.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Resolução n.1170, de 19 de abril de 2006.** Determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2006/RE%201170-06%20SIMILAR.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Resolução RDC n.204, de 14 de novembro de 2006.** Determina que todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico de boas práticas de distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos, conforme anexo da resolução. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Garantia%20e%20Qualidade/RDC%202042006%20BPD%20e%20Fracionamento%20de%20Insumos.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Resolução RDC n.25, de 29 de março de 2007.** Dispõe sobre terceirização de controle de qualidade. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Terceirizacao/RDC%20252007.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Resolução RDC n.72, de 07 de abril de 2004.** Dispõe sobre medicamentos importados a granel ou em sua embalagem primária. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2004/RDC%20abril%2072-04.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BARBERATO FILHO, S. **Pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil:** estratégias de fomento. São Paulo, 2006. 192p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

BARTHOLO Jr., R.S. A crise do industrialismo. In: BURSZTYN, M.; CHAIN, A.; LEITÃO, P., orgs. **Que crise é esta?** São Paulo: Braziliense, CNPQ, 1984. p.69-101. (Estudos de Política Científica e Tecnológica, v.[10]-11)

BERMUDEZ, J.A.Z.; BONFIM, J.R.A. **Medicamentos e a reforma do setor saúde.** São Paulo: Hucitec, Sobravime, 1999. 236p.

BONFIM, J.R.A. **O registro de produtos farmacêuticos novos:** critérios para a promoção do uso racional de fármacos no Sistema Único de Saúde. São Paulo, 2006. 205p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-graduação da coordenadoria de controle de doenças - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira / Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Brasília: Anvisa, 2011, 126p.

BRASIL. Agência Nacional de Energia Elétrica. **Lei n.8.078, de 11 de setembro de 1990.** Dispõe sobre a proteção do consumidor, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.aneel.gov.br/cedoc/blei19908078.pdf>. Acesso em: 15 out. 2012.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **Lei n.9.279, de 14 de maio de 1996.** Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial: a organização jurídica da profissão farmacêutica. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2000. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1996/lei-9279-14-maio-1996-374644-norma-pl.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **Mensagem n.498, de 20 de julho de 1994.** Submete a consideração do Congresso Nacional os textos, já traduzidos para o idioma português, dos acordos incorporados a ata final da Rodada Uruguai de negociações comerciais multilaterais. Disponível em: <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=164309>.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **Projeto de Lei n.824 de 1991.** Regula direitos e obrigações relativos a propriedade industrial. Disponível em:

<http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=183001>.

Acesso em: 23 jan. 2013.

Brasil. **Licitações e contratos da administração pública**: Lei n.8.666, de 21-6-1993, com as atualizações da Lei n.8.883, de 8-6-1994. 12.ed. São Paulo: Atlas, 2006. 306p. (Manuais de legislação atlas).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Direito sanitário e saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 2v. (Série E. Legislação de Saúde).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instrução Normativa n.5, de 11 de dezembro de 2008a**. Determina a publicação da "lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/IN_N_5_2008_anvisa.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução n.90, de 16 de março de 2004a**. Determinar a publicação da "guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos". Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/re_90_guia_tox.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução n.91, de 16 de março de 2004b**. Determina a publicação do "guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós registro de fitoterápicos". Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/re_91.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC n.26, de 30 de março de 2007**. Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos. Revoga os artigos. 12, 16, 18 e 20 da Portaria SNFME n.º 17, de 22 de agosto de 1966, o item 8 do Anexo I da Resolução RDC n.333, de 19 de

novembro de 2003, a Resolução RDC nº. 139 de 29 de maio 2003, o artigo 5º da Resolução RDC nº. 132, de 29 de maio de 2003 e a Resolução RDC nº. 310, de 20 de outubro de 2005. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_26_30_03_07_registro_medic_dinamizados.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC n.48, de 16 de março de 2004c**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Revoga a Resolução RDC n.17, de 25 de fevereiro de 2000 e o art. 18 da Resolução RDC n.134, de 28 de maio de 2003. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_48_16_03_04_registro_fitoterapicos%20.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Legis. **Instrução Normativa n.03, de 11 de abril de 2007**. Dispõe sobre a "lista de referencias bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos dinamizados". Disponível em: http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_espeelho_consulta.cfm?id=4026982&highlight=&tipoBusca=post&slcOrigem=0&slcFonte=0&sqlcTipoNorma=12&hdTipoNorma=12&buscaForm=post&bkp=pesqnorma&font=0&origem=0&sit=0&assunto=&qtd=10&tipo_norma=12&numero=3&data=&dataFim=&ano=2007&pag=1. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Legis. **Instrução Normativa n.04, de 11 de abril de 2007**. Dispõe sobre o guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos dinamizados. Disponível em: http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_espeelho_consulta.cfm?id=4026983&highlight=&tipoBusca=post&slcOrigem=0&slcFonte=0&sqlcTipoNorma=12&hdTipoNorma=12&buscaForm=post&bkp=pesqnorma&font=0&origem=0&sit=0&assunto=&qtd=10&tipo_norma=12&numero=4&data=&dataFim=&ano=2007&pag=1. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Legis. **Instrução Normativa n.5, de 11 de abril de 2007**. Dispõe sobre os limites de potência para registro e notificação de medicamentos dinamizados. Disponível em: http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_espeelho_consulta.cfm?id=4026984&h

highlight=&tipoBusca=post&slcOrigem=0&slcFonte=0&sqlcTipoNorma=12&hdTipoNorma=12&buscaForm=post&bkp=pesqnorma&fonte=0&origem=0&sit=0&assunto=&qtd=10&tipo_norma=12&numero=5&data=&dataFim=&ano=2007&pag=1. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Manual de direito sanitário com enfoque na vigilância em saúde**. Brasília. Ministério da Saúde, 2006a. 132p. (Série E. Legislação de saúde).

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Consulta Pública n.14, de 30 de janeiro de 2012**. Apresenta a proposta de resolução que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/secretaria-executiva/112016-14.html>. Acesso em: 23 jan. 2013

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Consulta Pública n.41, de 28 de junho de 2012**. Proposta de Resolução que Altera a RDC n.49, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/113988-41.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Consulta Pública n.84, de 10 de agosto de 2010a**. Teve como objetivo apresentar críticas e sugestões relativas à proposta de resolução que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/consulta-publica/105009-84.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Consulta Pública n.86, de 10 de agosto de 2010b**. Estabelece o prazo de 30 (trinta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o registro de medicamentos específicos junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/consulta-publica/105011-86.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Instrução Normativa n.03, de 28 de abril de 2009a**. Dispõe sobre a atualização do Anexo I da Resolução RDC nº199, de 26 de outubro de 2006, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/instrucao-normativa/16729-03.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Instrução Normativa n.11, de 06 de outubro de 2009b**. Dispõe sobre os procedimentos relacionados à protocolização do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada, RDC n.48 de 6 de outubro de 2009. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/instrucao-normativa/100766-11.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução n.48, de 06 de outubro de 2009c**. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/100764-48.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.14, de 31 de março de 2010c**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Revoga a Resolução RDC n.48, de 16 de março de 2004. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/103507-14.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.17, de 16 de abril de 2010d**. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/103711-17.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.24, de 14 de junho de 2010e**. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos e revoga a Resolução RDC n.132 de 2003. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/108468-24.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.29, de 10 de agosto de 2010f**. Dispõe sobre certificação de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes internacionais de insumos farmacêuticos ativos. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/105013-29.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.32, de 10 de agosto de 2010g**. Altera dispositivos do Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, aprovado pela RDC n.204, de 14 de novembro de 2006. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/105008-32.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.47, de 08 de setembro de 2009d**. Regras para bulas de medicamentos. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/102619-47.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.49, de 20 de setembro de 2011**. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/anvisa/109762-49.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.55, de 16 de dezembro de 2010h**. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/106694-55.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.55, de 17 de março de 2005**. Regulamento para recolhimento de medicamentos (requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores). Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/16089-55.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.57, de 17 de novembro de 2009e**. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/101364-57.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.59, de 24 de novembro de 2009f**. Dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos e definição dos mecanismos para rastreamento de medicamentos, por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/101459-59.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.71, de 22 de dezembro de 2009g**. Regras para embalagens. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/102077-71.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. **Resolução RDC n.81, de 05 de novembro de 2008b**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/15147-81.html>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Presidência da república. Casa Civil. **Decreto n.3.181, de 23 de setembro de 1999**. Regulamenta a Lei n.9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/d3181.htm. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. **Lei n.10.973, de 2 de dezembro de 2004d**. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2004/lei/110.973.htm Acesso em: 12 jan. 2013.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. **Lei n.11.903, de 14 de janeiro de 2009h**. Dispõe sobre o rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Lei/L11903.htm. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Resolução RDC n.199, de 26 de outubro de 2006b. Institui a notificação simplificada de medicamentos por meio eletrônico disponível no site da Anvisa. Revoga o art. 3º e art. 8º da Resolução RDC n.132, de 29 de maio de 2003, e os itens 2.1.1.12.1; 3.7 e 7.1 do anexo da Resolução RDC n.333, de 19 de novembro de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.208, 30 out. 2006. Seção 1, p.167-181. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2006/061106_rdc199.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Resolução RDC n.250, de 13 de setembro de 2005. Cria o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos, tendo como principais atividades: cadastrar as empresas que possuem a atividade de fabricar, fracionar, distribuir e importar IFA no país, criar o cadastro nacional de IFA, implementar a verificação de boas práticas de fabricação (BPF), ações colaborativas com a Farmacopeia Brasileira e avaliação e revisão da legislação vigente. **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 set. 2005.

BURHALDE, A.J. Indústria farmacêutica brasileira e mundial: uma revisão histórica de suas origens e de seu desenvolvimento, São Paulo. **Revista de Ciências Empresariais, Políticas e Sociais**, n.15, p. 67-74, 2005.

CARVALHO, C.; MACHADO, R.B.; TIMM, L.B., **Direito sanitário brasileiro**. São Paulo: Quartier Latin do Brasil, 2004. 350p.

CARVALHO, G.I.; SANTOS, L. **Sistema Único de Saúde**: comentários à lei orgânica da saúde (Leis n.8.080 e nº8.142/90). Campinas: Unicamp, 2004.

CASTANHEIRA, L.G. Reviewing non clinical data for a granulocyte colony stimulatory factor product: experience in Brazil. **Biologicals**, v.39, p.282-283, 2011a.

CASTANHEIRA, L.G.; BARBANO, D.B.A.; RECH, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. **Biologicals**, v.39, p.308-311, 2011b.

COELHO, A. D. **Agências de vigilância sanitária: modelo para os países do MERCOSUL**. Brasília, 2003. Monografia apresentada ao curso de especialização em relações internacionais da Universidade de Brasília.

CONFERENCIA PANAMERICANA DE LA ARMONIZACIÓN DE REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA, 2, Washington, 1999. **Informe Final**. Washington, 1999.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO MARANHÃO. **Resolução RDC n.17, de 02 de março de 2007**. Aprova o regulamento técnico, em anexo, para registro de medicamento similar. Revoga a Resolução RDC n.133, de 29 de maio de 2003 e a Resolução RDC n.72, de 07 de abril de 2004. Disponível em: <http://www.crfma.org.br/site/arquivos/legislacao/resolucoesnormativasdaanvisa/RDC%2017%202007.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. **Resolução RDC n.16, de 02 de março 2007**. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos, anexo I. Acompanha esse regulamento o Anexo II, intitulado "Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos". Disponível em: http://www.crf-rj.org.br/crf/arquivos/file/ConcursoEstagiarios2010/RDC16_2007MODIFICADA.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

COSTA, E.A. Conceitos e área de abrangência. In: ROZENFELD, S., org. **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1999. p.41-47.

CYTRYNOWICZ, M. **Origens e trajetórias da indústria farmacêutica no Brasil**. São Paulo: Narrativa Um, 2007. 192p.

DIAS, C.R.C. **Medicamentos genéricos no Brasil de 1999 a 2002**: análise da legislação, aspectos conjunturais e políticos. São Paulo, 2003. 101p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo.

EDLER, F.C. **Boticas e farmacias**: uma história ilustrada da farmácia no Brasil. Rio de Janeiro: Casa da Palavra, 2006. 160p.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CHMP/CHMP_WPs.html. Acesso em: 12 out. 2012a.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CVMP/CVMP_WPs.html. Acesso em: 12 out. 2012b.

FAGUNDES, M.S. **O controle dos atos administrativos pelo poder judiciário**. 3.ed. Rio de Janeiro: Forense, 1957. 495p.

FARMACOPEIA brasileira. 5.ed. Brasília: ANVISA, Fundação Oswaldo Cruz, 2010. v.1, 546p.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Saúde e indústria farmacêutica em debate**. São Paulo: Cubzac, 2008. 217p.

GAVA, C.M. **Registro sanitário de medicamentos novos**: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro. Rio de Janeiro, 2005. 113p. Dissertação de Mestrado - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fundação Oswaldo Cruz.

GODOY, A.S. Pesquisa qualitativa – tipos fundamentais. **RAE, Revista de Administração de Empresas**, v.35, n.3, p.20-29, 1995.

GRANGER, G.G. Modèles qualitatifs, modèles quantitatifs dans la connaissance scientifique. **Sociologie et Sociétés**, v.14, n.1, p.7-15, 1982.

HARMAN, R. J. Legislation for medicines and product liability: a review of UK and European controls. **The Pharmaceutical Journal**. v. 270, p. 904-907, 2003.

HAURAY, B.; URFALINO, P. Mutual transformation and the development of European policy spaces. The case of medicines licensing. **Centre D'Études Européennes, Cahiers Européens**, n.4, 2006.

HESSEN, J. **Teoria do conhecimento**. São Paulo: Martins Fontes, 1999. 177p. (Ensino Superior).

ILLICH, I. **A expropriação da saúde: nêmesis da medicina**. 3.ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1975. 164p.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTUDOS E PESQUISAS. **A trajetória do curso de graduação na saúde**. Brasília: INEP, 2006. p.170-199.

INTERNATIONAL CONFERENCE OF DRUG REGULATORY AUTHORITIES (ICDRA), 10, Hong Kong, 2002. **Proceedings**. Geneva: WHO, 2002a. 166p. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4923e/>. Acesso em: 23 jan. 2013.

JICK, T.D. Mixing qualitative and quantitative methods:triangulation in action. **Administrative Science Quarterly**, v.24, n.4, p.602-611, 1979.

JUSTEN FILHO, M. **O direito das agências reguladoras independentes**. São Paulo: Dialética, 2002.

LEX MAGISTER. **Decreto n.20.397, de 14 de janeiro de 1946**. Aprovar o regulamento anexo, que dispõe sobre o funcionamento da indústria farmacêutica no Brasil, e está assinado pelo Ministro de Estado da Educação e Saúde. Disponível em: http://www.editoramagister.com/doc_132918_DECRETO_N_20397_DE_14_DE_JAN_EIRO_DE_1946.aspx. Acesso em: 23 jan. 2013.

LEX MAGISTER. **Resolução RDC n.196, de 29 de junho de 2005**. Institui grupo de trabalho para revisar e atualizar a RDC n.35 de 2003. Disponível em: http://www.lex.com.br/doc_394772_RESOLUCAO_DA_RDC_N_196_DE_29_DE_JUNHO_DE_2005.aspx. Acesso em: 23 jan. 2013.

LOLAS, F., ed. **Dimensiones éticas de las regulaciones em salud**. Santiago: Centro Interdisciplinario de estudios em Bioética 2009. 417p. (Monografías de Acta Bioethica, n.3).

LUCCHESI, G. **Globalização e regulação sanitária os rumos da vigilância sanitária**. São Paulo, 2007. 326p. Dissertação de Doutorado - Saúde Pública ENSP/FIOCRUZ.

LUCCHESI, G. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro, 2001. 326p. Tese de Doutorado - Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz.

MAGALHÃES, L.C.G.; LEAL, J.C.; SAFATLE, L.P.; AUREA, A.P.; TOMICH, F.A.; SILVEIRA, F.G.; BARBOSA, L.C.; CASTRO, B.R. **Estratégias empresariais de crescimento na indústria farmacêutica brasileira: investimentos, fusões e aquisições, 1988-2002**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2003. p.7-39. (Texto para Discussão, n.995).

MAGEE, B. **História da filosofia**. São Paulo: Loyola, 1999. 239p.

MATTOS, P.T.L. Regulação econômica e democracia: contexto e perspectivas na compreensão das agências de regulação no Brasil. In: FARIA, J.E., org. **Regulação, direito e democracia**. São Paulo: Fundação Peseu Abramo, 2002..

MEIRELLES, H.L. **Direito administrativo brasileiro**. 23.ed. São Paulo: Malheiros, 1990.

MENDES, F.M.M. **Análise do Impacto da Adesão à União Européia (2004) no sistema regulamentar da área do medicamento dos dez novos estados membros**. Lisboa, 2008. 201p. Dissertação de Mestrado - Universidade de Lisboa.

MENDES, R.C.; CORREA, L.; FOGAÇA, R.R. **Convergência regulatória em medicamentos na América do Sul**: reflexos comerciais e políticos. [S.l.]: Centro Brasileiro de Relações Internacionais, 2011. 85p.

MINAYO, M.C.S.; SANCHES, O. Quantitativo-qualitativo: oposição ou complementaridade? **Cadernos de Saúde Pública**, v.9, n.3, p.239-262, 1993.

MOREIRA, M.P. **Práticas promocionais em medicamentos sob prescrição médica**: cenário e perspectivas da regulamentação brasileira e global. São Paulo, 2010. 131p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

MORETTO, L.D.; GOMES, L. **Mercosul Legislação para a Indústria Farmacêutica**. São Paulo: Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, 2005. 365p.

NASCIMENTO, D.M. **Metodologia do trabalho científico**: teoria e prática. Belo Horizonte: Fórum, 2008. 254p.

NEVES, J.L. Pesquisa qualitativa – características, usos e possibilidades. **Caderno de Pesquisas em Administração**, v.1, n.3, p.1-5, 1996.

OLIVEIRA NETTO, J. **Dicionário jurídico universitário**: terminologia jurídica e latim forense. 4.ed. São Paulo: Edjur, 2010. 640p.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Reglamento sanitario internacional**. 2.ed. 2005. 93p.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **II Conferência Panamericana de la Armonización de Reglamentación Farmacéutica**, 2 a 5 de noviembre de 1999, Washington, DC – Informe Final.

PALMEIRA FILHO, P.L.; PAN, S.S. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDS Setorial**, n.18, p.3-22, 2008.

POPE, C.; MAYS, N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health service research. **British Medical Journal**, n.311, p.42-45, 1995.

QUINTANEIRO, T. O mercado farmacêutico brasileiro e o esforço de guerra norte-americano. **Estudos Históricos**, n.29, p.141-164, 2002.

RADAELLI, V. Etapas evolutivas da indústria farmacêutica: da formação à consolidação, expansão e hegemonia das grandes empresas. **Pensamento & Realidade**, v.20, p.59-77, 2007.

RAMALHO, P.I.S., org. **Regulação e agências reguladoras**: governança e análise de impacto regulatório. Brasília: ANVISA, 2009. 287p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/Regulacao.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

RÊGO, E. C. L. Políticas de regulação do mercado: experiência internacional. **Revista do BNDS**, Rio de Janeiro, v.7, n. 14, p. 367-400, dez. 2000.

RIBEIRO, M.R. **História, ciências e empresas farmacêuticas**: coletânea de trabalhos para Livre-docência Departamento de Economia da Faculdade de Ciências e Letras de Araraquara. Araraquara: Unesp, 2001. p.86.

RIO GRANDE DO NORTE (Estado). Subcoordenadoria de Vigilância Sanitária. **Resolução n.186, de 27 de julho de 2004**. Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias. Disponível em: http://www.suvisa.rn.gov.br/contentproducao/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/resol_rdc186_2004.pdf. Acesso em: 23 jan. 2013.

ROMANO, L.A.N. **Intervenção e regulação no Brasil**: a indústria farmacêutica. São Paulo: Febrapharma, 2005. 111p. (Estudos Febrapharma).

SAAD, M. **Políticas regulatórias do Brasil, Canadá, EUA e Portugal (CEE). Estudo comparativo dos diferentes níveis de exigência para o registro de medicamentos genéricos.** Fortaleza, 2008, 241 f. Dissertação de mestrado do departamento de fisiologia e farmacologia da Universidade Federal do Ceará.

SAID, D.M.P. **Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão.** Rio de Janeiro, 2004. 157p. Dissertação de Mestrado - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fundação Oswaldo Cruz.

SANDAY, P.R. The ethnographic paradigm(s). **Administrative Science Quarterly**, v.24, n.4, p. 527-538, 1979.

SANTA CATARINA (Estado). Ministério Público. **Resolução RDC n.135, de 29 de maio de 2003.** Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos e revoga a Resolução RDC n.84, de 19 de março de 2002. Disponível em: <http://www.mp.sc.gov.br/portal/site/conteudo/cao/ccf/quadro%20sinotico%20sus/resolucao%20anvisa%20rdc%20n%C2%BA%20135-05%20fracionamento%20de%20medicamentos.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

SAYD, J.D. Higiene, o desperdício de panacéia. In: _____. **Mediar, medicar, remediar: aspectos da terapêutica na medicina ocidental.** Rio de Janeiro: UERJ, 1998. p.127-155. (Saúde & Sociedade).

SCHRAIBER, L.B. Planejamento, gestão e avaliação em saúde: identificando problemas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.4, n.2, p.221-242, 1999.

SILVA, G. H. T.; SOARES, M. L. C. **Agenda regulatória da Anvisa: ampliando a transparência e a governança regulatória.** XIV Congreso Internacional del CLAD sobre la Reforma del Estado y de la Administración Pública, Bahia, 27 - 30 oct. 2009. Disponível em: <http://www.regulacao.gov.br/publicacoes/artigos/agenda-regulatoria-da-anvisa-ampliando-a-transparencia-e-a-governanca-regulatoria-no-processo-de-gestao-em-vigilancia-sanitaria-no-brasil> Acesso em 12 out. 2012.

SILVER, L.D. A sobrevivência na crise. In: BONFIM, J.R.A.; MERCUCI, V.L., orgs. **A construção da política de medicamentos**. São Paulo: Hucitec/Sobrevivência, 1997. p.181-189.

SILVERMAN, M.; LEE, P.R. **Pildoras, ganancias y política**. México: Siglo Veintiuno, 1983. 453p.

SOUTH CENTRE. **Um guia para patentes farmacêuticas**. São Paulo: Pró genéricos, 2008. v.1, 162p.

STAKE, R.E. **Pesquisa qualitativa**: estudando como as coisas funcionam. Porto Alegre: Artmed, 2011. 263p.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p.12-20, 231-243.

STORPIRTIS, S.; MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.25–36. (Ciências Farmacêuticas).

TEXEIRA, L.A. Pesquisa biomédica e produção de imunobiológicos em São Paulo: um duelo entre o público e o privado. **Cadernos de História da Ciência**, v.2, n.1, p.105-123, 2006.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry**: providing regulatory submissions in electronic format – drug establishment registration and drug listing. Rockville: Food and Drug Administration Office of the Commissioner, 2009. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072339.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2012.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. About FDA. **What is the approval process for a new prescription drug?** Disponível em:

<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194949.htm>. Acesso em: 12 out. 2012a.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **How Drugs are Developed and Approved.** Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm>. Acesso em: 12 out. 2012b.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. About FDA. **Fact sheet: FDA good guidance practices.** Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/TransparencyInitiative/ucm285282.htm>. Acesso em: 12 jul. 2011a.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. About FDA. **The following header reflects the organizational hierarchy.** Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/ucm282075.htm>. Acesso em: 12 jul. 2011b.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Drugs@FDA glossary of terms.** Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079436.htm>. Acesso em: 21 nov. 2011c.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA. **Decreto-Lei n.200, de 25 de fevereiro de 1967.** Dispõe sobre a organização da Administração Federal, estabelece diretrizes para a Reforma Administrativa e dá outras providências. Disponível em: <http://w3.ufsm.br/proplan/images/stories/file/decreto-lei%20200-67.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2013.

VARGAS, M.; SANTOS FILHO, L. História geral da medicina brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de História da Ciência**, n.7, p.77-80, 1992.

VIANNA, F.S.L.; CAMELO, J.S.L.; LEITE, J.C.L.; SANSEVERINO, M.T.V.; DUTRA, M.G.; CASTILLA, E.E.; FACCINI, L.S. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. **Plos One**, v.6, n.7, p.1-5, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The impact of implementation of ICH guidelines in Non-ICH countries:** report of a WHO Meeting, Geneva, 13-15 September 2001. Geneve: WHO, 2002. 30p. (Regulatory Support Series, n.9). Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2993e/h2993e.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.