



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 40, DE 26 DE FEVEREIRO DE 2003

(Publicada no DOU nº 42, de 27 de fevereiro de 2003)

(Revogada pela Resolução – RDC nº 77, de 11 de abril de 2003, com exceção do Anexo)

~~A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e/c o art. 111, inciso I, alínea “b” do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 24 de fevereiro de 2003,~~

~~considerando o disposto no Art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;~~

~~considerando as conclusões do Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais realizado em Brasília em 24-25 de outubro de 2001,~~

~~Adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:~~

~~Art. 1º O Relatório do “Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais”, será publicado no Diário Oficial da União conforme anexo.~~

~~Art. 2º Os laboratórios deverão pleitear no prazo de um mês, sob pena de cancelamento de registro, a reclassificação dos seus medicamentos ditos “AntiGripais” para “Tratamento Sintomático da Gripe”(CT-10.07.01-7), sendo tais produtos de venda livre, exceto nos casos especificados.~~

~~Art. 3º Ficam cancelados os registros de medicamentos antigripais injetáveis.~~

~~Art.4º Serão aceitas as seguintes associações em medicamentos para o tratamento sintomático da gripe:~~

~~I— analgésicos/antiinflamatórios+ descongestionantes sistêmicos+ anti-histamínicos+ estimulante (cafeína) contendo até um máximo de quatro fármacos.~~

~~Art. 5º Os seguintes princípios ativos deverão ser retirados das fórmulas dos medicamentos para o tratamento sintomático da gripe:~~

~~I— Gomenol;~~

~~II— Eucaliptol;~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

- ~~III – Salicilamida;~~
- ~~IV – Extrato seco de limão-bravo;~~
- ~~V – Cinarizina;~~
- ~~VI – Canfossulfonato de sódio;~~
- ~~VII – Alho;~~
- ~~VIII – Extrato de suprarenal;~~
- ~~IX – Corticosteróides (exceto os de uso tópico nasal);~~
- ~~X – Antibióticos;~~
- ~~XI – Vitamina C;~~
- ~~XII – Cloreto de amônio;~~
- ~~XIII – Guaifenesina;~~
- ~~XIV – Anestésicos locais;~~
- ~~XV – Creosoto de Faia;~~
- ~~XVI – Hidróxido de alumínio;~~
- ~~XVII – Bloqueadores de receptores H₂;~~
- ~~XVIII – Bloqueadores de bomba de prótons;~~
- ~~XIX – Mucolíticos;~~

~~Art. 6º Os laboratórios deverão, se o desejarem, no prazo de um mês, pleitear a defesa da validade de suas fórmulas perante a Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) da ANVISA, tendo três meses para prepará-la e apresentá-la, através de estudos científicos básicos; ou ensaios clínicos publicados em revistas dotadas de revisão por pares, ou ensaios clínicos patrocinados pelos interessados.~~

~~Art. 7º O não cumprimento do disposto no art. 4º implicará no cancelamento do registro do produto um mês após a publicação desta RDC.~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~Parágrafo único. Excetuam do disposto neste artigo, os antigripais injetáveis, os quais não serão passíveis de defesa, devendo ter o seu registro cancelado imediatamente.~~

~~Art. 8º Os laboratórios poderão, no prazo de trinta dias um mês, pleitear a retirada dos princípios ativos de que trata o art.3º, devendo apresentar, no prazo de três meses, para apresentar a nova fórmula (Registro de Nova Associação Cod.128-SIVS/Cod.1556-DATAVISA).~~

~~§ 1º Os laboratórios terão 180 dias, a partir do protocolo de pleito de Registro de Nova Associação, para o desenvolvimento farmacológico, bioquímico e farmacotécnico da nova fórmula, período no qual o produto original poderá ser comercializado.~~

~~§ 2º O prazo de que trata o §1º, poderá ser prorrogado a critério da ANVISA.~~

~~§ 3º A nova fórmula utilizará o mesmo nome de fantasia, acrescido da designação “Nova Fórmula”, pelo período de um ano.~~

~~Art. 9º Os medicamentos para o tratamento sintomático da gripe que contenham vasoconstritores sistêmicos de uso oral ou tópico nasal serão dispensados sob prescrição médica.~~

~~Art.10 Os medicamentos anti-gripais que contenham antihistamínicos de primeira geração em suas fórmulas deverão conter em destaque na caixa, frasco e bula, a seguinte advertência: “ESTE MEDICAMENTO INDUZ SONOLÊNCIA, NÃO DEVENDO SER UTILIZADO POR CONDUTORES DE VEÍCULOS, OPERADORES DE MÁQUINAS OU AQUELES DE CUJA ATENÇÃO DEPENDA A SEGURANÇA DE OUTRAS PESSOAS”.~~

~~Art.11 Os medicamentos que contenham paracetamol em suas fórmulas deverão trazer advertência em suas bulas “NÃO USE OUTRO PRODUTO QUE CONTENHA PARACETAMOL”.~~

~~Art. 12 Os casos não contemplados nesta Resolução serão analisados e decididos de forma específica, a critério da ANVISA.~~

~~Art.13 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.~~

GONZALO VECINA NETO



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

ANEXO

**RELATÓRIO DO PAINEL DE AVALIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS
ANTIGRIPAIS**

1)-INTRODUÇÃO.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA- através da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos, da Gerência Geral de Medicamentos, realizou nos dias 24 e 25 de outubro de 2001, em Brasília, o “PAINEL DE AVALIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIGRIPAIS”, com a presença de membros da área técnica deste órgão regulador, além de um grupo multidisciplinar de clínicos e cientistas brasileiros de notório saber.

2)-O OBJETIVO DO PAINEL

O objetivo deste evento foi promover, com o indispensável suporte dos seus consultores ad hoc e membros da classe científica brasileira, uma ampla discussão multidisciplinar acerca dos medicamentos vulgarmente conhecidos com anti-gripais, mediante a avaliação do seu perfil de eficácia e segurança. Para tanto, foram revisados e discutidos aspectos como a clínica e a fisiopatologia da gripe; a farmacologia, a farmacologia clínica e a toxicologia dos fármacos que compõem tais medicamentos; a racionalidade das fórmulas e o risco de utilização orientada ou indiscriminada pela população. O objetivo final da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi, com base nas sugestões de tais discussões, decidir quais os aspectos relevantes, nesta classe de medicamentos, que deveriam sofrer modificações e aperfeiçoamentos regulatórios. As atitudes regulatórias, no entanto, não estarão inflexivelmente direcionadas pelas conclusões deste painel, uma vez que a ANVISA, na qualidade de órgão planejador e executor da política nacional de vigilância sanitária, e com base numa análise multifatorial, se reserva o direito de decisão sobre quais as medidas de salvaguarda da saúde pública devem ser tomadas.

3)- OS PARTICIPANTES.

a)- Organizador e Coordenador Geral: Prof. Dr. Granville G.de Oliveira- Gerente de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC) da ANVISA.

b)- Dr. Cláudio Nishizawa- Consultor técnico da ANVISA.

c)- Dra. Nair Ramos de Souza- Consultora técnica da ANVISA.

d)- Dr. Murilo Freitas Dias- Chefe da Unidade de Farmacovigilância da ANVISA.

e)- Dr. Ozório Paiva Filho- Consultor técnico da ANVISA.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

- f)- Profa. Dra. Paula Frassinetti Guimarães de Sá- Consultora técnica da ANVISA
- g)- Prof. Dr. Alexandre Pinto Corrado- Professor Emérito de Farmacologia da USP.
- h)- Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto- Professor Adjunto de Clínica Médica da UnB.
- i)- Prof. Dr. Luiz Gonçalves Paulo- Professor Titular de Farmacologia da UFRJ.
- j)- Profa. Dra. Regina Scivoletto- Professora Titular de Farmacologia da USP; Coordenadora da Câmara Técnica de Medicamentos da ANVISA.
- k)-Prof. Dr. Francisco Paumgarten- Pesquisador Titular da Escola Nacional de Saúde Pública- FIOCRUZ.
- l)- Prof. Dr. Davi Rumel- Diretor Adjunto da ANVISA.
- m)- Dr. Rogério Hoefler- Conselho Federal de Farmácia/ Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos- CEBRIM.
- n)-Dr. Fernando Barros- Coordenador de Vigilância de Doenças de Transmissão Respiratória- Fundação Nacional de Saúde-MS.
- o)- Prof. Dr. Demerval Carvalho- Professor Titular de Toxicologia da USP.
- p)-Dr. Celso Santana- Professor Assistente de Pediatria da UnB.
- q)-Prof. Dr. João Toniolo Neto- Professor Adjunto de Geriatria da UNIFESP.
- r)- Profa. Sheila Lisboa- Professora Assistente de Fisiologia da UMG.
- s)-Prof. Dr. Sergio Nishioka- Professor Adjunto de Infectologia da Universidade Federal de Uberlândia.
- t)- Dra. Celeste Silveira- Dep. Infectologia da UnB.
- u)-Dra. Mercedes Fabiana dos Santos Araújo- Otorrinolaringologista da UnB.
- v)- Dr. Ricardo Martins- Professor Assistente do Dep. Clínica Médica e Pneumologia da UnB.
- x)- Dr. Franklin Rubistein- Ouvidor da ANVISA.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

y)- Dr. Humberto Martins- Consultor técnico da Ouvidoria da ANVISA.

4)- GRUPOS DE DEBATES.

Foram compostos três grupos com 8 componentes cada, com distribuição homogênea segundo as especialidades. Os grupos A, B e C foram coordenados, respectivamente pela Profa. Dra. Regina Scivoletto, pelo Prof. Dr. David Rumel e pelo Dr. Cláudio Nishisawa. Com base nos cenários epidemiológico, clínico, fisiopatológico, farmacológico e toxicológico, os consultores responderam à perguntas específicas com as seguintes atitudes regulatórias: 1)- Menção A- “Venda livre de prescrição médica”.; 2)- Menção B- “Venda sob prescrição médica”.; 3)- Menção C- “Venda restrita pela portaria nº344/98”.; 4)- Menção E- Retirada de componente/es da fórmula.; 5)- Menção F- Retirada do medicamento do mercado. Após as discussões entre os membros dos grupo, cada um elaborou um relatório parcial, baseado na média das menções.

O Relatório Final foi elaborado pelo Prof. Dr. Granville G.de Oliveira, pelo Prof. Dr. Luiz Gonçalves Paulo e pela Profa. Dra. Paula F. Guimarães de Sá.

DA TEMÁTICA

A síndrome gripal traduz a mais comum manifestação infecciosa da espécie humana assumindo uma distribuição universal. Praticamente cada ser humano contrai gripe ou resfriado mais de uma vez por ano. A primeira epidemia de gripe de que se tem notícia teria ocorrido em 1510. E tais epidemias têm eclodido em ciclos sucessivos. As mais recentes aconteceram em 1870, em 1889, em 1918, em 1957, em 1968 e em 1977. A mais virulenta, no entanto, foi a epidemia da chamada “gripe espanhola” de 1918-19 que matou mais de 20 milhões de pessoas no mundo, provavelmente pelas suas complicações bacterianas. Só nos Estados Unidos pereceram cerca de 500.000 pessoas. No Brasil, essa gripe teria provocado, em curto período, nada menos que 20.000 mortes. Os cadáveres eram amontoados nas calçadas, levados em carroças conduzidas por soldados e enterrados em valas comuns. Em 1957, eclodiu um novo surto- a chamada “gripe asiática”, originada na China, que só não repetiu a catástrofe de 1918, pela existência, então, dos antibióticos. Mesmo assim a mortalidade mostrou-se elevada, vitimando algo como 1 para cada 10.000 casos.

Os estudos sobre a etiologia da gripe tiveram seu marco inicial com o trabalho do alemão Kruse, em 1914, que conseguiu transmitir a infecção gripal para voluntários a partir de filtrados obtidos de secreções de doentes. Posteriormente, em 1931, Powell e Clowes conseguiram cultivar o provável agente da gripe. Em 1933, Smith, Archewer e Laidlaw culminaram por isolar o chamado bacilo de Pfeifer.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Além desses aspectos históricos, é relevante ter-se em mente que a fisiopatologia e conseqüente, a sintomatologia das gripes, está relacionada com o quadro inflamatório induzido pelos vírus, através da liberação endógena de substâncias inflamatórias, como as citocinas, os interferons, a histamina, as cininas, as prostaglandinas, os leucotrienos, entre outras tantas. Assim, desenvolve-se o quadro típico de adinamia, inapetência, febre, dores musculares e/ou articulares, congestão nasal e coriza, tosse, expectoração mucosa, conjuntivite com lacrimejamento, faringite e/ou laringite, sem considerarmos aqui as complicações secundárias.

O Food and Drug Administration (FDA) analisando, por um lado, as características fisiopatológicas da gripe e, por outro, as necessidades de saúde pública da população americana, admitiu no mercado de medicamentos de venda livre (OTC) daquele país, medicamentos anti-gripais com associações com, no máximo, quatro fármacos: analgésico/ antiinflamatório + antihistamínico + descongestionante + antitussígeno. O grupo de consultores deste painel optou, em média, pela utilização de um máximo de três fármacos por apresentação farmacêutica, sem, no entanto, justificar de forma conclusiva e insofismável, as razões de tal colocação.

Apesar de tratar-se de uma síndrome considerada, em geral, como benigna e auto-limitada, a sua elevada incidência tem uma participação importante no absenteísmo no trabalho, por doença, com considerável impacto econômico, que, segundo estimativas, deve gerar um prejuízo mundial que pode superar os dez bilhões de dólares/ano. Além disso, deve ser considerado que as viroses respiratórias são as grandes responsáveis por complicações bacterianas importantes como as pneumonias, as faringites e laringites bacterianas, as meningites, as otites, a sinusites, etc., muitas vezes dotadas de maior potencial mórbido.

A síndrome gripal pode ser induzida por um número relativamente elevado de agentes virais, como, por exemplo, os adenovirus (33 sorotipos), os influenza (três sorotipos), os coronavirus (4 sorotipos), os rinovirus (mais de 100 sorotipos), os echovirus (31 sorotipos), o vírus sincicial respiratório (1 sorotipo), os vírus coxsackie A (23 sorotipos), os vírus coxsackie B (6 sorotipos), entre outros.

Assim, os medicamentos, ditos anti-gripais, têm sido registrados no Brasil há mais de um século. Remontam a épocas nas quais os conhecimentos fisiológicos, fisiopatológicos, bioquímicos, farmacológicos, de bioestatística e de metodologia científica estavam meramente engatinhando. E, portanto, tais medicamentos, estavam sujeitos a toda sorte de imperfeições, desde a síntese química à justificativa terapêutica; desde as técnicas de fabricação às vias de administração. Como conseqüência, os processos de vigilância sanitária refletiam as carências científicas e tecnológicas daquelas priscas eras, numa verdadeira colcha de retalhos regulatória. Por outro lado, a tênue interface da sintomatologia das gripes e resfriados com as reações alérgicas ou com as infecções bacterianas, suscitou o surgimento de fórmulas híbridas, constituídas por diversos fármacos, visando uma abordagem terapêutica abrangente, do tipo “guarda-chuva”.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Adicionalmente, como os medicamentos destinados ao tratamento sintomático de patologias dotadas de baixo potencial mórbido- os resfriados e as gripes- os preceitos de vigilância sanitária, geralmente mais rígidos para outras classes terapêuticas, assumiram aqui uma postura mais condescendente, uma vez que tais medicamentos apresentam, via de regra, um perfil de baixa toxicidade caracterizado no seu uso por décadas. Daí encontrarmos no armamentário terapêutico brasileiro, algumas formulações anti-gripais, com formato quase magistral e com características, por vezes, questionáveis ou, mesmo, não aceitáveis, pelos atuais padrões de conhecimento médico-científico.

Algumas considerações especiais merecem ser tecidas acerca da presença de fármacos vasoconstritores nas fórmulas, apesar de apoiada em aspectos fisiopatológicos e farmacológicos defensáveis, traz em seu bojo um potencial mórbido significativo, especialmente em medicamentos de venda livre, uma vez que podem agravar quadros clínicos freqüentemente desconhecidos do paciente como a hipertensão arterial, a isquemia miocárdica ou cerebral, o glaucoma, entre outros. Além disso, o uso de vasoconstritores por via tópica nasal, pelo fato de não sofrerem o efeito metabólico de “primeira passagem” hepática, além da reconhecida indução do efeito rebote local, apesar da sua apregoada inocuidade, assumem um potencial mórbido ainda maior do que os de uso sistêmico.

CONCLUSÕES FINAIS

1)-Os medicamentos anteriormente classificados como “Anti-gripais” passarão a sê-lo como “Tratamento Sintomático da Gripe”(CT-10.07.01-7), exceto as monodrogas anti-virais destinadas ao tratamento da gripe ou vacinas contra a influenza.

2)- Os grupos concluíram, por unanimidade que, à luz dos conhecimentos terapêuticos atuais, não é mais aceitável a utilização de formulações ditas anti-gripais de uso injetável, especialmente considerando a desfavorável razão risco/benefício. Este grupo de medicamentos deverá ser imediatamente retirado do mercado.

3)- Os grupos concluíram pela a coerência fisiopatológica e farmacológica de formulações contendo: analgésicos/antiinflamatórios+descongestionantes sistêmicos+antihistamícos+ estimulante (caféina). Logo, com base neste posicionamento, seriam aceitáveis fórmulas com até quatro princípios ativos.

4)- Os medicamentos anti-gripais de uso oral ou tópico nasal, que contenham na sua fórmula fármacos vasoconstritores, serão comercializados sob prescrição médica.

5)- Os medicamentos contendo na sua fórmula antihistamínicos de primeira geração deverão trazer em destaque no frasco e bula a seguinte advertência: “ESTE MEDICAMENTO INDUZ SONOLÊNCIA, NÃO DEVENDO SER UTILIZADO POR CONDUTORES DE VEÍCULOS, OPERADORES DE MÁQUINAS OU AQUELES DE CUJA ATENÇÃO DEPENDA A SEGURANÇA DE OUTRAS PESSOAS.”



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

6)- Os seguintes fármacos foram considerados como de utilização ou de eficácia questionáveis, ou, eventualmente dotados de algum potencial deletério para o tratamento dos sintomas da gripe, devendo ser retirados das respectivas fórmulas: a)- Gomenol; b)- Eucalipto; c)- Salicilamida; d)- Extrato seco de limão bravo; e)- Cinarizina; f)- Canfossulfonato de sódio; g)- Alho; h)- Extrato de suprarenal; i)- Corticosteróides (exceto os de uso tópico nasal); j)- Antibióticos; k)-Vitamina C ; l)- Cloreto de amônio; m)-Guaifenesina; n)- Anestésicos locais; o)-Creosoto de Faia; p)- Hidróxido de alumínio; q)- Bloqueadores H2; r)- Óleos essenciais; s)- Mucolíticos; u)- Fitoterápicos; v)- Bloqueadores da bomba de prótons.

7)- Os laboratórios interessados poderão solicitar a alteração da fórmula em adequação à esta nova regulamentação da ANVISA baseada neste relatório.

8)- Os laboratórios terão prazos a serem estabelecidos pela ANVISA para solicitar mudança de enquadramento em classe terapêutica, modificação de fórmula (Registro de Nova Associação-Cod.-128-SIVS/Cod.-1556-DATAVISA) e para apresentar, de forma consubstanciada, a nova proposta de fórmula com a argumentação farmacotécnica, farmacológica e de farmacologia clínica pertinente.

9)- A apresentação dos estudos farmacotécnicos e de farmacologia clínica seguirão as disposições e prazos da legislação vigentes. Os casos omissos serão analisados e caso a caso pela ANVISA

10)- O produto original, durante o desenvolvimento de nova fórmula, poderá ser comercializado por período a ser definido pela ANVISA.

11)- No caso de aprovação da nova fórmula, a fórmula antiga será automaticamente cancelada sendo, se solicitado, concedido novo registro, seguindo-se a legislação em vigor, com a mesma denominação de fantasia.

12)- O novo produto trará impresso no frasco e nas embalagens, próximo ao nome do medicamento e pelo prazo de um ano, a frase: “NOVA FÓRMULA”.

13)- Os laboratórios terão o prazo a ser definida pela ANVISA para, se assim o desejarem, defender as suas formulações originais perante a Câmara Técnica de Medicamentos(CATEME), mediante a apresentação de sólida argumentação científica, inclusive ensaios clínicos contratados pelo laboratório ou publicados em revistas com conselho de revisores científicos.

14)- Os medicamentos em desacordo com o estabelecido neste relatório, caso não haja alguma forma de recurso, terão seus registros cancelados após o decurso de prazo a ser estabelecido pela ANVISA. Excetuam-se aqui, os anti-gripais parenterais que sofrerão imediato cancelamento e retirada do mercado, não sendo passíveis de defesa.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

15)- Os medicamentos do grupo de “Tratamento Sintomático da Gripe” continuarão a ser de venda livre, exceto nos casos especificados acima. Apesar de proposto por um dos grupos, as discussões isoladas não apoiaram majoritariamente a mudança do status regulatório para “Venda sob Prescrição Médica”.

Prof. Dr. Granville G.de Oliveira

Relator Principal