

**NOTA TÉCNICA Nº 47/2020/SEI/GADIP-DP/ANVISA**

Processo nº 25351.900943/2020-37

Manifestações Técnicas que subsidiaram a edição do ato normativo de que trata o § 1º do art. 3º do Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019 frente aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa

A Lei nº 13.874/2019, que instituiu a Declaração de Direitos de Liberdade Econômica, estabeleceu garantias de livre mercado e previu a possibilidade de aprovação tácita de atos públicos. Posteriormente, foi regulamentada pelo Decreto nº 10.178 de 18 de dezembro de 2019, com definição de critérios e procedimentos para a classificação de risco das atividades econômicas e prazo para a aprovação tácita. A referida Lei é de caráter geral, e tem como objeto prestigiar a liberdade econômica, mediante proteção à livre iniciativa e ao livre exercício de atividade econômica, estabelecendo prescrições genéricas que visam possibilitar o uso da propriedade pelo cidadão com o mínimo possível de intervenção estatal.

Com a edição do Decreto nº 10.178/2019, foi determinada que a autoridade máxima do órgão ou da entidade responsável pelo ato público de liberação estabelecerá os prazos para resposta aos requerimentos de atos públicos de liberação sob sua responsabilidade, conforme o disposto no caput do art. 10 do referido Decreto e também a classificação de risco dessas atividades.

A fim de cumprir com o disposto no Decreto, será dada publicidade das manifestações técnicas que subsidiaram a edição do ato normativo no sítio eletrônico da Anvisa nos termos do Art. 7º do decreto nº 10.178/2019. Essas manifestações serão apresentadas nos seguintes Anexos:

- Anexo I- Ato público de liberação- produtos para a saúde
- Anexo II- Ato público de liberação –avaliação toxicológica
- Anexo III- Ato público de liberação - produtos fumígenos derivados do tabaco
- Anexo IV- Ato público de liberação - alimentos
- Anexo V- Ato público de liberação - cosméticos e saneantes
- Anexo VI- Ato público de liberação- medicamentos
- Anexo VII- Ato público de liberação – avaliação e monitoramento
- Anexo VIII- Ato público de liberação – sangue, tecidos, células e órgãos
- Anexo IX- Ato público de liberação – portos, aeroportos e fronteiras

**ANEXO I****ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO - PRODUTOS PARA A SAÚDE**

A determinação do risco sanitário dos dispositivos médicos realizado pela Anvisa tem por base critérios técnicos que são internacionalmente aplicados por diversos reguladores e que vem se tornando cada vez mais convergentes. Recentemente, a Anvisa colocou em consulta pública (CP 730/2020 e 734/2020) duas propostas de atualização de suas regras de classificação de risco de dispositivos médicos para que os critérios fiquem ainda mais próximos daqueles adotados por jurisdições que compõem o *International Medical Devices Regulators Forum* (IMDRF) – o mais importante fórum de entidades reguladoras de dispositivos médicos do mundo, cuja composição inclui o Brasil como país membro.

A classificação do risco sanitário em paralelo aos regulamentos sanitários determina os requisitos que devem ser atendidos pelas empresas solicitantes nos processos de regularização de dispositivos médicos. Nesse contexto, produtos de alto risco sanitário, como *stents*, válvulas cardíacas, implantes ortopédicos, implantes mamários, testes diagnósticos para doenças infecciosas e marcapassos devem atender às exigências sanitárias, que acaso inobservadas representam direto e substancial risco à saúde e à vida de pacientes e usuários. Falhas em produtos de alto risco podem resultar em óbitos, lesões permanentes aos indivíduos e potenciais consequências danosas à saúde da população.

Dentre os critérios estabelecidos para o enquadramento do risco sanitário de dispositivos médicos deve-se levar em consideração não só o risco intrínseco do produto em si, mas também a agilidade com que produtos devem atingir o mercado para que a rede de assistência à saúde tenha desempenho satisfatório a partir do acesso a tecnologias médicas. Outro ponto crucial é a disponibilidade em quantitativos e com a distribuição adequados às necessidades da população a ser atendida.

Para tanto, entende-se que o balanceamento dos requisitos e critérios técnicos para a concessão de regularização de dispositivos médicos deve sempre levar em conta múltiplos fatores incluindo a capacidade do órgão regulador em atender tempestivamente as solicitações de regularização de produtos sem prejudicar o acesso às tecnologias.

A Anvisa vem trabalhando em diferentes aspectos da regulação sanitária para encontrar o equilíbrio ideal entre rigor técnico pré-mercado, agilidade de resposta, capacidade de fiscalização e alinhamento internacional.

Em duas décadas de controle sanitário de dispositivos médicos na Anvisa, o setor evoluiu e se torna a cada dia mais complexo, crescendo a passos largos. Atenta a esse movimento, a Anvisa desenvolveu sólidos arranjos de governança e de boas práticas regulatórias, consolidando-se como um bom exemplo no âmbito nacional e internacional. A Agência confirmou sua condição de autoridade regulatória de referência como membro fundador do *International Medical Devices Regulators Forum* – IMDRF.

**Alinhamento Estratégico da Anvisa**

Tal proposta foi elaborada e discutida pelos servidores técnicos e administrativos e gestores durante o Planejamento Tático Operacional da GGTPS, finalizado em março de 2020, levando em consideração os cenários e perspectivas para a área e também o [Plano Estratégico da Anvisa](#). A título de ilustração, a GGTPS executou a publicação de mais de 26.000 petições durante o ano de 2019. A expectativa para o ano de 2020 são de 30.000 petições, incrementando o desafio imposto ao grupo técnico.

A implementação dessa proposição exige que toda as unidades organizacionais estejam alinhadas e compromissadas com o referencial estratégico da Agência. O Mapa Estratégico traduz de forma simples e visual como a missão da Anvisa será cumprida e a visão de futuro alcançada. Neste sentido, é imperioso que o processo de racionalização de ações de regularização de produtos, como o aqui proposto, seja acompanhado do fortalecimento de ações de controle, monitoramento e fiscalização de dispositivos médicos.

**Alinhamento da Classificação de Risco Internacional**

Em contato com os parceiros das autoridades regulatórias que compõem o IMDRF, identificou-se como são classificados os dispositivos médicos, os mecanismos de regularização adotados internacionalmente, bem como os prazos médios comumente atingidos para que os dispositivos médicos estejam aptos à comercialização em suas jurisdições.

Considerando as semelhanças das regras de classificação de risco adotadas pelas autoridades sanitárias internacionais é possível traçar paralelos interessantes com a realidade brasileira.

A autoridade reguladora australiana (*Therapeutic Goods Administration – TGA*) publicou recentemente um interessante documento (*Report on TGA processes and timeframes for the regulation of medical devices and access to Market – International benchmarking – <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medical-device-application-processing-times-report.pdf>*) para o qual a Anvisa contribuiu e que faz justamente uma comparação de requisitos regulatórios e prazos para autorização pré-mercado de dispositivos médicos entre as jurisdições da Austrália, Comunidade Europeia, Reino Unido, Holanda, Brasil, Cingapura, Japão, Estados Unidos e Canadá, todos membros do IMDRF.

**Austrália**

Classe	Nível de risco	Exemplos
<b>Dispositivos médicos</b>		
Classe I	Baixo	Afastadores cirúrgicos, abaixadores de língua
Classe I - estéril ou de medição Classe IIa	Médio baixo	Agulhas hipodérmicas, unidade de sucção
Classe IIb	Médio-alto	Ventilador pulmonar, bolsas de sangue, preservativos
Classe III	Alto	Válvulas cardíacas, implantes de substituição articular, dispositivos combinados
Disp. médicos implantáveis ativos	Alto	Desfibrilador implantável
<b>IVDs</b>		
Classe 1 IVD	Nenhum risco à saúde pública ou baixo risco pessoal	Meios de cultura microbiológicos, instrumentos / analisadores
Classe 2 IVD	Baixo risco à saúde pública ou risco pessoal moderado	Kits de autoteste para gravidez e fertilidade, teste de colesterol
Classe 3 IVD	Risco moderado à saúde pública ou alto risco pessoal	Testes para detectar uma doença sexualmente transmissível, testes genéticos humanos
Classe 4 IVD	Alto risco à saúde pública	Testes de triagem de doadores de sangue para HIV, teste para Ebola

**Brasil**

Classe	Nível de risco	Exemplos
<b>Dispositivos médicos</b>		
I	Baixo	Afastadores cirúrgicos, abaixadores de língua
II	Médio-baixo	Agulhas hipodérmicas, unidade de sucção
III	Médio-alto	Ventilador pulmonar, implantes para quadril, joelho ou ombro desfibrilador implantável de substituição
IV	Alto	Stent coronariano
<b>IVDs</b>		
I	Baixo	Meios de cultura microbiológicos, analisadores / instrumentos
II	Médio-baixo	Kits de autoteste de gravidez e fertilidade, teste de colesterol
III	Médio-alto	Testes para detectar doenças sexualmente transmissíveis, testes genéticos, testes para CMV
IV	Alto	Teste de compatibilidade ABO, testes de triagem de doadores de sangue, testes para HIV

**Cingapura**

Classe	Nível de risco	Exemplos
<b>Dispositivos médicos</b>		
A	Baixo	Afastadores cirúrgicos, abaixadores de língua
B	Médio-baixo	Agulhas hipodérmicas, equipamento de sucção

C	Médio-alto	Ventilador pulmonar, placa de fixação óssea
D	Alto	Válvulas cardíacas, desfibrilador implantável
<b>IVDs</b>		
A	Baixo	Tubos de coleta de amostras, meio de cultura geral
B	Médio-baixo	Testes de gravidez, anticorpos anti-nucleares, tiras de teste de urina
C	Médio-alto	Testes de glicemia, testes de tipagem HLA, testes de triagem de PSA, testes de rubéola
D	Alto	Triagem para HIV, testes de agrupamento sanguíneo ABO

**Japão**

Classe	Nível de risco	Exemplos
<b>Dispositivos médicos</b>		
I	Extremamente baixo	Filme de raios X, bisturis, alguns dispositivos de IVD
II	Moderadamente baixo	Cateteres digestivos, endoscópios eletrônicos, ligas dentárias
III	Relativamente alto	Díálise, equipamento para hemodiálise, aparelhos de ventilação mecânica
IV	Muito alto	Válvulas cardíacas artificiais, marcapassos e endopróteses

**Estados Unidos**

Classe	Nível de risco	Exemplos
<b>Dispositivos médicos</b>		
I	Menor risco	Escovas de dentes manuais
II	Risco moderado	Preservativos masculinos, monitores de pressão sanguíneo não invasivos
III	Maior risco	Válvulas cardíacas

**Canadá**

Classe	Nível de risco	Exemplos
<b>Dispositivos médicos</b>		
I	Menor risco potencial	Cadeiras de rodas, camas hospitalares, ataduras de gaze, instrumentos cirúrgicos / odontológicos
II	Risco potencial baixo a moderado	Unidades de eletroestimulação transcutânea, lentes de contato, luvas cirúrgicas, termômetros digitais, escovas de dentes elétricas
III	Risco potencial moderado	Coroas dentárias, implantes ortopédicos, bombas de infusão de insulina, monitores de glicose no sangue, monitores cardíacos neonatais
IV	Maior risco potencial	Enxertos ósseos, kits de teste de HIV, marcapassos, válvulas cardíacas, derivações neurocirúrgicas

Adaptado de *Report on TGA processes and timeframes for the regulation of medical devices and access to market – Therapeutic Goods Administration*.

Apesar de haver variações nas abordagens de cada autoridade reguladora, pode-se observar que todas separam os dispositivos médicos em dois grandes grupos:

1. Os produtos de menor risco (geralmente das classes de risco I e II), dispensados de análise técnica pelo regulador ou que passam por um mecanismo de simples notificação, permitindo que os prazos para o acesso ao mercado sejam significativamente menores;
2. Os produtos de maior risco (geralmente das classes de risco III e IV), que demandam análises técnicas de dossiês completos e verificação de BPF, que pode ser executada por mecanismos diversos (inspeções, reconhecimento de avaliações, certificados ISO, MDSAP e outros).

Observa-se também que, de modo geral, os reguladores mantêm informações de quais dispositivos médicos estão sendo comercializados em seu país. Considera-se que receber informações mínimas de produtos médicos de menor risco sanitário é fundamental para que possa ser realizado o controle sanitário destes produtos através do monitoramento e fiscalização do mercado.

**Alinhamento da Classificação de Risco aos Procedimentos Administrativos do Decreto**

Por um lado, considerando o Art. 3º do Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019, e a classificação internacional de classes de riscos em dispositivos médicos, tem-se a seguinte correspondência.

Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019	Classificação internacional	Justificativa

Dispositivos médicos		
Nível de Risco I	<b>Sem correspondência</b>	Não há correspondência para dispositivos médicos de risco leve, irrelevante ou inexistente
Nível de Risco II	Classe de Risco I Classe de Risco II	Moderado (Baixo e Médio Baixo)
Nível de Risco III	Classe de Risco III Classe de Risco IV	Alto (Médio Alto e Alto)

Por outro lado, considerando as diretrizes sobre os procedimentos administrativos decorrentes da classificação do risco constantes do Art. 8º e 9º do Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019, tem-se a seguinte correspondência.

Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019	Procedimento Administrativo da Anvisa	Justificativa
<b>Dispositivos médicos</b>		
Nível de Risco I	<b>Sem correspondência</b>	Dispensa a solicitação de qualquer ato público de liberação
Nível de Risco II	Notificação	Procedimentos administrativos simplificados
Nível de Risco III	Registro	Procedimentos administrativos regulares

Por fim, combinando os dois mapeamentos acima e tendo em vista os prazos internacionais médios para regularização de dispositivos médicos, a necessidade de manutenção de requisitos técnicos mais elevados para os produtos de maior risco, bem como a necessidade de uma adequada distribuição da capacidade de trabalho da Anvisa aliada a uma maior agilidade no tratamento de produtos de menor risco, a GGTPS propõe que a classificação de risco dos atos públicos de liberação de atividades econômicas relativas à regularização de dispositivos médicos siga a distribuição abaixo.

Nível de Risco	Classe de Risco	Procedimento Administrativo
<b>Dispositivos médicos</b>		
Nível de Risco I	<b>Sem correspondência</b>	Dispensado de Registro
Nível de Risco II	Classe de Risco I Classe de Risco II	Notificação
Nível de Risco III	Classe de Risco III Classe de Risco IV	Registro

#### Alinhamento da Classificação de Risco Pré-Mercado e Pós-Mercado

O Plano Estratégico do IMDRF, [documento IMDRF/MC/N39 FINAL: 2015](#), traz como prioridade estratégica assegurar um equilíbrio apropriado entre os requisitos de pré-mercado e pós-mercado como parte de uma regulamentação total do ciclo de vida do produto. O documento estabelece que encontrar o equilíbrio certo entre requisitos de pré-mercado e pós-mercado, como a coleta de dados antes e depois do mercado, pode facilitar o oportuno acesso a dispositivos seguros e eficazes, minimizando os requisitos de pré-mercado.

[...]

In pursuing these strategic priorities, IMDRF would seek to assure an appropriate balance between pre-market and post-market requirements as part of a total product lifecycle regulatory approach to medical devices. Striking the right balance between pre-market and post-market requirements, such as pre-market and post-market data collection, can facilitate timely patient access to safe and effective devices by minimizing pre-market requirements to the extent appropriate while assuring that patients receive safe and effective devices.

[...]

Em constante acompanhamento das experiências de autoridades regulatórias parceiras, esta agência identificou regulamentos que puderam sofrer modificações para tornar o sistema regulatório sanitário brasileiro tanto mais ágil em relação a produtos que oferecem menor risco quanto mais crítico em relação a dispositivos e tecnologias que oferecem reais riscos aos pacientes e usuários.

Exemplo desta evolução é a edição da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 15, de 28 de março de 2014, que dispõe sobre os requisitos relativos à comprovação do cumprimento de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para fins de registro de Produtos para Saúde. Em linhas gerais, este regulamento passou a dispensar a obrigatoriedade de certificação de BPF (CBPF) para unidades fabris que produzissem dispositivos médicos de baixo e médio riscos (classes I e II). Tal ação reduziu não só o tempo e os custos envolvidos para que empresas de produtos de menor risco tivessem suas regularizações concedidas, mas também reduziu os tempos para certificação de fabricantes de produtos de maior risco, uma vez que um novo equilíbrio para o atendimento das solicitações de CBPF se estabeleceu.

Ao aprovar este regulamento, a Anvisa estabeleceu a distinção de tratamento regulatório para produtos de maior risco (classes III e IV), em que são exigidos a Certificação de Boas Práticas de Fabricação, para os produtos de risco mais moderado (classe I e II), em que esse requisito foi dispensado. Com essa medida, a Agência trouxe adequada proporcionalidade ao controle sanitário, exigindo-se mais de produtos de maior risco de trazendo maior liberdade econômica aos produtos de risco mais moderado.

Diante do exposto, é entendimento da GGTPS que os atos públicos de liberação de atividades econômicas de sua competência, conforme determina o Decreto 10.178, de 18 de dezembro de 2019, devem ser classificados no **nível de risco II** quando se tratar de dispositivos médicos das classes de risco sanitário I e II; e no **nível de risco III** quando se tratar de dispositivos médicos das classes de risco III e IV, exceto as petições de implementação imediata que também são enquadradas como nível de risco II, na forma do Anexo.

Nível de Risco	Classe de Risco	Procedimento Administrativo

Dispositivos médicos		
Nível de Risco I	<b>Sem correspondência</b>	Dispensado de Registro
Nível de Risco II	Classe de Risco I Classe de Risco II	Notificação
Nível de Risco III	Classe de Risco III Classe de Risco IV	Registro

## ANEXO II

### ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO – AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

Inicialmente cabe destacar o disposto na Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que estabelece que os agrotóxicos somente podem ser utilizados no país se forem registrados pelo órgão federal competente, de acordo com as diretrizes e exigências dos órgãos responsáveis pelos setores da saúde, do meio ambiente e da agricultura. Tal obrigatoriedade visa, e é fundamental, à proteção da saúde, ambiente, e da própria agricultura, possibilitando uma ação preventiva do Estado ao se manifestar e autorizar a utilização desses produtos.

O Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, estabelece as competências para os três órgãos envolvidos no registro: Ministério da Saúde (MS), por meio da ANVISA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Ministério do Meio Ambiente (MMA), através do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Assim, para serem registrados no Brasil estes produtos passam por uma análise complexa para terem determinado o seu perfil toxicológico, ecotoxicológico e de eficiência agrônômica.

No âmbito da Anvisa, esses produtos passam pela avaliação toxicológica, sendo que na análise e decisão dos processos, a Agência considera os conhecimentos técnicos e científicos atuais e a segurança do uso do produto do ponto de vista da saúde humana.

Para a avaliação toxicológica, a Anvisa segue os critérios definidos na Lei nº 7.802, de 1989, no Decreto nº 4074, de 2002 e nas normativas infra legais, como as Resoluções de Diretoria Colegiada, não cabendo à Anvisa ou a qualquer outro órgão envolvido na análise de agrotóxicos, impedir de forma discricionária o registro e a comercialização de produtos que cumpram com os requisitos legais com a justificativa de já existirem produtos com as mesmas características em comercialização.

A metodologia de análise utilizada pela Anvisa para a avaliação toxicológica de agrotóxicos está em consonância com as melhores práticas regulatórias internacionais. Todas as provas e ensaios devem ser efetuados de acordo com as especificações publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Programa Internacional de Segurança de Substâncias Químicas (IPCS/OMS), Agência Internacional de Pesquisas Sobre o Câncer (IARC/OMS), Centro Pan Americano de Ecologia Humana e Saúde (ECO/OPS), Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO), Registro Internacional de Substâncias

Potencialmente Tóxicas do Programa das Nações Unidas para Meio Ambiente (IRPTC/UNEP), Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento da Comunidade Econômica Europeia (OECD/CEE) e Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (EPA).

#### Análise

A avaliação toxicológica para fins de segurança de uso de um agrotóxico é um ato de alta especificidade e complexidade técnica. De modo geral, a maior parte das petições avaliadas pela GGTOX são complexas e representam risco elevado para garantia da saúde da população

O dossiê de registro para fins de avaliação toxicológica de um produto é extenso e dividido na Anvisa da seguinte forma:

##### I. avaliação do produto técnico:

Avaliação administrativa, avaliação química, avaliação toxicológica (estudos toxicológicos, determinação dos valores de referência toxicológicos).

##### II. avaliação do produto formulado:

Avaliação administrativa, avaliação química, avaliação toxicológica (estudos toxicológicos, determinação da ingestão diária aceitável, informações de proteção individual e de saúde nos rótulos e bula) e avaliação de resíduos para cada cultura indicada.

Nesse contexto, devido a essa particularidade do processo, a avaliação é multidisciplinar e interdependente. Tal prática, corrobora para a avaliação segura de um produto que poderá estar em contato com toda a sociedade brasileira, seja por meio a exposição ocupacional ou por meio da exposição dietética aos resíduos que ficam nos alimentos.

À título explicativo apenas a análise toxicológica para fins de registro de um produto técnico, demanda a análise de, no mínimo:

#### Estudo de propriedades físicas e químicas.

- Aparência, cor e estado físico;
- Estabilidade térmica e ao ar;
- Solubilidade/miscibilidade em água e outros solventes;
- Potencial hidrogeniônico (pH);
- Ponto/faixa de fusão;
- Ponto/faixa de ebulição;
- Densidade aparente ou específica;
- Constante de dissociação;
- Coeficiente de partição octanol/água;
- Pressão de vapor;
- Hidrólise;
- Distribuição do tamanho das partículas.

#### Estudos toxicológicos e de toxicocinética

- Toxicidade oral aguda (DL50 oral);
- Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);
- Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);
- Corrosão/irritação cutânea aguda;
- Corrosão/irritação ocular aguda;
- Sensibilização cutânea;
- Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo in vitro;
- Estudos de mutagenicidade
- Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
- Estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos;
- Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos; e
- Estudo de dano cromossômico in vivo em células somáticas.
- Toxicidade oral com doses repetidas
- Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em ratos;
- Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em camundongos;
- Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em não roedores;
- Toxicidade cutânea com doses repetidas 21/28 (vinte e um/vinte e oito) dias;
- Estudo com doses repetidas por outras vias;
- Estudos de toxicidade crônica em ratos
- Estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos.
- Estudos de carcinogenicidade conduzidos em camundongos.
- Estudo de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;
- Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos;
- Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos;
- Estudos de neurotoxicidade;
- Estudos de modo e/ou mecanismo de ação;
- Estudo de metabolismo em plantas; e
- Estudos complementares.

Por sua vez, o dossiê de registro para fins de avaliação toxicológica de um produto formulado também é relativamente extenso. Para fins de melhor entendimento da complexidade técnica de um dossiê toxicológico para fins de registro de um agrotóxico (Produto Formulado), relacionamos os principais documentos de cada etapa:

- Administrativa: Check list dos documentos legalmente requeridos no dossiê e abertura de consulta pública com duração de 30 dias nos casos em que antes de o produto ser aprovado é necessário alterar a monografia do ingrediente ativo autorizado
- Avaliação química:
  - o Aparência, cor e estado físico;
  - o Estabilidade térmica e ao ar;
  - o Solubilidade/miscibilidade em água e outros solventes;
  - o Potencial hidrogeniônico (pH);
  - o Ponto/faixa de fusão;
  - o Ponto/faixa de ebulição;
  - o Densidade aparente ou específica;
  - o Distribuição do tamanho das partículas.
- Avaliação toxicológica:
  - Toxicidade oral aguda (DL50 oral);
  - Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);
  - Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);
  - Corrosão/irritação cutânea aguda;
  - Corrosão/irritação ocular aguda;
  - Sensibilização cutânea;
  - Estudos de mutagenicidade;
  - Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
  - Estudo de dano cromossômico in vivo e Estudos complementares.
  - Avaliação dos modelos de rótulo e de bula em relação as informações de comunicação do perigo, informações médicas, orientações no caso de acidentes e Equipamentos de proteção que devem ser utilizados durante o manuseio e a aplicação do produto.
- Avaliação de resíduos:
  - o Análise dos estudos de resíduos por cultura e de acordo com as boas práticas agrícolas relativas ao uso pretendido para o produto.

Além do tempo estimado de análise toxicológica, deve-se considerar o tempo para a análise administrativa que envolve a avaliação da documentação legalmente requerida e a necessidade de consulta pública para a inclusão do ingrediente ativo na relação de monografias.

Destaca-se ainda a existência de prazo legal determinado no Decreto nº 4.074/2002 para a concessão de registro de um agrotóxico, que é de 120 (cento e vinte) dias da data do protocolo.

Apesar das altas especificidade e complexidade técnicas da maioria das petições sob responsabilidade da Gerência Geral de Toxicologia foi realizada uma análise crítica de todos assuntos tratados por esta Unidade. Este trabalho resultou na identificação de alguns assuntos que não apresentariam impacto significativo na saúde da população. Portanto, dentro do universo analisado, em conformidade com a RDC 355/2020, foram identificadas algumas petições de menor risco, passíveis de implementação imediata, as quais a simples notificação e atualização do dossiê do processo seriam necessários.

### ANEXO III

#### ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO - PRODUTOS FUMÍGENOS DERIVADOS DO TABACO

#### DEFINIÇÃO DO IMPACTO E DA PROBABILIDADE

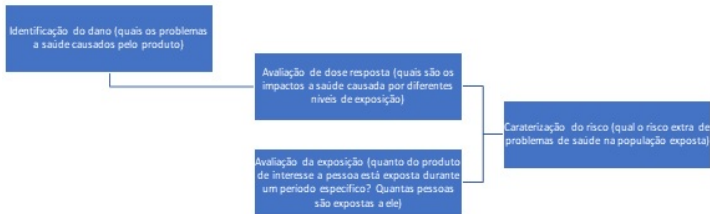
Neste item, seguiu-se os parâmetros de definição de impacto e probabilidade utilizados pelo EPA (Agência de Proteção Ambiental Estadunidense, em sua sigla em inglês).<sup>1,2</sup>

- Quem / O quê / Onde está em risco?
  - Individual
  - População geral
- Grupos vulneráveis, como crianças, adolescentes, mulheres grávidas / amamentando
- Subgrupos populacionais - altamente suscetíveis (por exemplo, asma, genética etc.) e / ou altamente expostos (por exemplo, com base na área geográfica, sexo, raça ou grupo étnico ou status econômico)
- Qual é a natureza do risco?
  - Substâncias químicas (risco único ou múltiplo/ cumulativo)
  - Radiação
  - Físico (poeira, calor)
  - Microbiológico ou biológico
  - Nutricional (por exemplo, dieta, condicionamento físico ou estado metabólico)
  - Socioeconômico (por exemplo, acesso a cuidados de saúde)
- De onde vêm esses riscos?
  - Fontes pontuais (por exemplo, medicação, produto para a saúde usado pelo paciente, produto de tabaco consumido pelo indivíduo)
  - Fontes não pontuais (por exemplo, emissões de poluentes de canos de descarga)
  - Fontes naturais
- Como ocorre a exposição?
  - Vias de exposição (reconhecendo que um ou mais podem estar envolvidos)
    - Ar
    - Água da superfície
    - Lençóis freáticos
    - Solo
    - Lixo sólido
    - Comida
    - Produtos de consumo não alimentares, produtos farmacêuticos
  - Rotas (e atividades humanas relacionadas que levam à exposição/ reconhecendo que um ou mais podem estar envolvidos)
    - Ingestão (comida e água)
    - Contato com a pele
    - Inalação
    - Ingestão não dietética (por exemplo, comportamento "boca a boca")
- Metabolismo (e como isso é afetado por fatores como idade, raça, sexo, genética, etc.)?
  - Absorção – se é cumulativo ou não
  - Distribuição – distribuído sistematicamente ou tem somente um sítio de acúmulo?
  - Metabolismo - o corpo em condições normais consegue metabolizar adequadamente a substância?
  - Excreção - como o corpo se livra dela?
- Quais são os efeitos na saúde?
  - Os danos são permanentes ou reversíveis?
  - O uso traz benefícios a saúde?
  - Existe diferença dos danos à saúde dependente da idade ou sexo? (exemplo: susceptibilidade de crianças, homens ou idosos a uma substância)?
- Quanto tempo leva para causar um efeito tóxico?
  - Aguda - imediatamente ou dentro de algumas horas a um dia
  - Subcrônico - semanas ou meses (para humanos geralmente menos de 10% de sua vida útil)

- Crônica - uma parte significativa de uma vida ou de uma vida (para humanos por pelo menos sete anos)
- Intermitente
- Existe um momento crítico durante a vida em que um produto é mais tóxico (por exemplo, desenvolvimento fetal, infância, durante o envelhecimento)?
- Frequência do dano

### Caracterização de risco

A caracterização de risco foi feita conforme o diagrama abaixo:



### Matriz de risco

A matriz de risco utilizada a matriz proposta pela própria ANVISA na caracterização de risco dos Processos Administrativos Sanitários. A referida matriz de risco é baseada na matriz de risco comumente utilizada nas avaliações de risco de diversos setores. A pontuação dos riscos também se baseou na proposta da ANVISA para o Processo Administrativo Sanitário.

Matriz de risco		Danos a Saúde (Considerar na análise, os benefícios) - Impacto				
Obs: valor de impacto e probabilidade entre parênteses		Muito Baixo (1)	Baixo (2)	Médio (3)	Alto (4)	Muito Alto (5)
Probabilidade	Quase certo (5)	5	10	15	20	25
	Provável (4)	4	8	12	16	20
	Possível (3)	3	6	9	12	15
	Pouco Provável (2)	2	4	6	8	10
	Rara (1)	1	2	3	4	5

Critério de avaliação de riscos:	Pontuação
Muito Baixo	1 a 5
Baixo	6 a 10
Médio	11 a 15
Alto	16 a 20
Muito Alto	21 a 25

### PRODUTOS DE TABACO – DEFINIÇÃO DO IMPACTO E PROBABILIDADE

- Quem / O quê / Onde está em risco?

No caso dos produtos fumígenos, pela natureza e diversidade de seu consumo, seus impactos são sentidos individualmente (usuários), na população em geral (pessoas expostas as emissões), em grupos vulneráveis (como usuários e expostos as emissões).

- Qual é a natureza do risco?

Os produtos fumígenos derivados do tabaco por conta de sua natureza, diversidade de formas de consumo e diferentes composições dos produtos, apresentam riscos de natureza química (exemplo: nicotina em todos os produtos), radioativo (exemplo: polônio 210 na fumaça do cigarro), físicos (exemplo calor das emissões de produtos queimados e aquecidos), microbiológicos (exemplo: infecções transmitidas pelo bocal do Narguilé) e socioeconômicos (exemplo: a nicotina causa dependência; especialmente nos mais pobres, desviam recursos para aquisição de cigarros; e os gatos com saúde causados por estes produtos são cerca de 3 vezes o valor arrecadado com impostos. Vide item 3.1.

- De onde vêm esses riscos?



Os riscos associados ao uso de produtos fumígenos derivados do tabaco se originam usualmente de fontes pontuais.

- Como ocorre a exposição?

Vias de exposição (reconhecendo que um ou mais podem estar envolvidos) - Aérea e oral

- Rotas

As rotas de exposição usualmente são por ingestão e inalação

- Metabolismo e como isso é afetado por fatores como idade, raça, sexo, genética etc.?)
  - Absorção – Contendo mais de 8000 substâncias, algumas delas são cumulativas (cádmio, por exemplo), outras não são cumulativas (nicotina, por exemplo), logo temos, todos os perfis de absorção.
  - Distribuição - sistêmica
  - Metabolismo - Em condições normais o tabaco não é totalmente metabolizado.
  - Excreção – Usualmente via urinária, com menos frequência, via fecal, dérmica e respiratória.
- Quais são os danos na saúde?

Para mais informações verificar item - Dos riscos e impactos dos produtos fumígenos derivados do tabaco.

- Os danos são permanentes ou reversíveis?

Os danos têm tanto natureza irreversível, como reversível. Nem toda a gama de danos pode ser considerada conhecida. Vide item - Dos riscos e impactos dos produtos fumígenos derivados do tabaco.

- O uso traz benefícios a saúde?

Nenhum benefício a saúde é associado a estes produtos

- Existe diferença dos danos à saúde dependente da idade ou sexo? (exemplo: susceptibilidade de crianças, homens ou idosos a uma substância)

Sim, apesar do grande impacto a saúde ser de maneira geral, crianças e mulheres grávidas tem especial susceptibilidade a estes produtos.

- Quanto tempo leva para causar um efeito tóxico?

Os efeitos dos produtos de tabaco podem ser tanto agudos, sub crônicos e crônicos, sendo estes últimos os de maior repercussão e irreversibilidade.

- Existe um momento crítico durante a vida em que um produto é mais tóxico (por exemplo, desenvolvimento fetal, infância, durante o envelhecimento)?

Todos os períodos da vida são altamente impactados, contudo o período de desenvolvimento fetal é particularmente afetado.

- Frequência do dano

Dois terços (aproximadamente 66% dos tabagistas) vai morrer precocemente em decorrência do uso destes produtos<sup>3</sup>

## DOS RISCOS E IMPACTOS DOS PRODUTOS FUMÍGENOS DERIVADOS DO TABACO

### O tabagismo

O uso do tabaco *per sí* se constitui como doença, denominada tabagismo, o que inicialmente já indica os riscos e os impactos que estes produtos causam na sociedade.

O tabagismo integra o grupo dos transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa. Conforme descrito na Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) é uma toxicomania caracterizada pela dependência física e psicológica ocasionada pelo consumo de nicotina<sup>4</sup>.

O tabagismo é considerado uma doença pediátrica, pois a maioria dos fumantes começa a fumar antes dos 18 anos<sup>5-7</sup>. Estima-se (Organização Mundial da Saúde) que cerca de 90 mil crianças começam a fumar todos os dias, principalmente nos países pobres e de renda média<sup>8-10</sup>.

A principal molécula envolvida no mecanismo de dependência ao tabaco (tabagismo) é a nicotina, que tem grande capacidade de causar dependência. Seu potencial aditivo é comparável ao da cocaína, da morfina e do álcool<sup>11,12</sup>. Dos jovens que experimentam cigarros, cerca de 70% tornam-se dependentes<sup>13-15</sup>.

Da mesma forma que outras moléculas com capacidade aditiva, a nicotina possui propriedades que desencadeiam sensações prazerosas, que se traduzem na compulsão do consumo desta molécula e na síndrome de abstinência associada à sua privação<sup>16,17</sup>.

O mecanismo de dependência à nicotina está diretamente relacionado com alterações neurobiológicas cerebrais continuadas no sistema mesolímbico dopaminérgico. Em resumo, assim como os opiáceos, a cocaína, as anfetaminas, a maconha, a cafeína e o álcool; a nicotina estimula o aumento de dopamina no *nucleus acumbens*<sup>13</sup>.

Estudos apontam também que outros mecanismos de dependência também estariam envolvidos na dependência à nicotina, como por exemplo, as vias serotoninérgicas que emergem do núcleo de rafe interagindo com o sistema dopaminérgico (de maneira semelhante à cocaína)<sup>18-20</sup>.

A síndrome da abstinência é uma evidência que confirma o potencial aditivo da nicotina. Quando os dependentes se abstêm do fumo, os níveis de nicotina diminuem e os de noradrenalina aumentam de maneira anormal no *locus cerebelus*. As evidências apontam que este aumento de noradrenalina seria o principal responsável pelos sintomas da abstinência<sup>21</sup>.

A dependência à nicotina é tão bem caracterizada que é classificada, há quase 20 anos, como doença mental e comportamental. Na CID-10, é inclusive enquadrada em mais de um código da CID, são eles<sup>22</sup>:

F 17	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao fumo
F 17.2	Síndrome da dependência nicotínica

F 17.3	Estado de abstinência nicotínica
Z 72	Problemas relacionados ao estilo de vida
Z 81.2	História Familiar de abuso de fumo
T 65.2	Efeito tóxico do tabaco e da nicotina

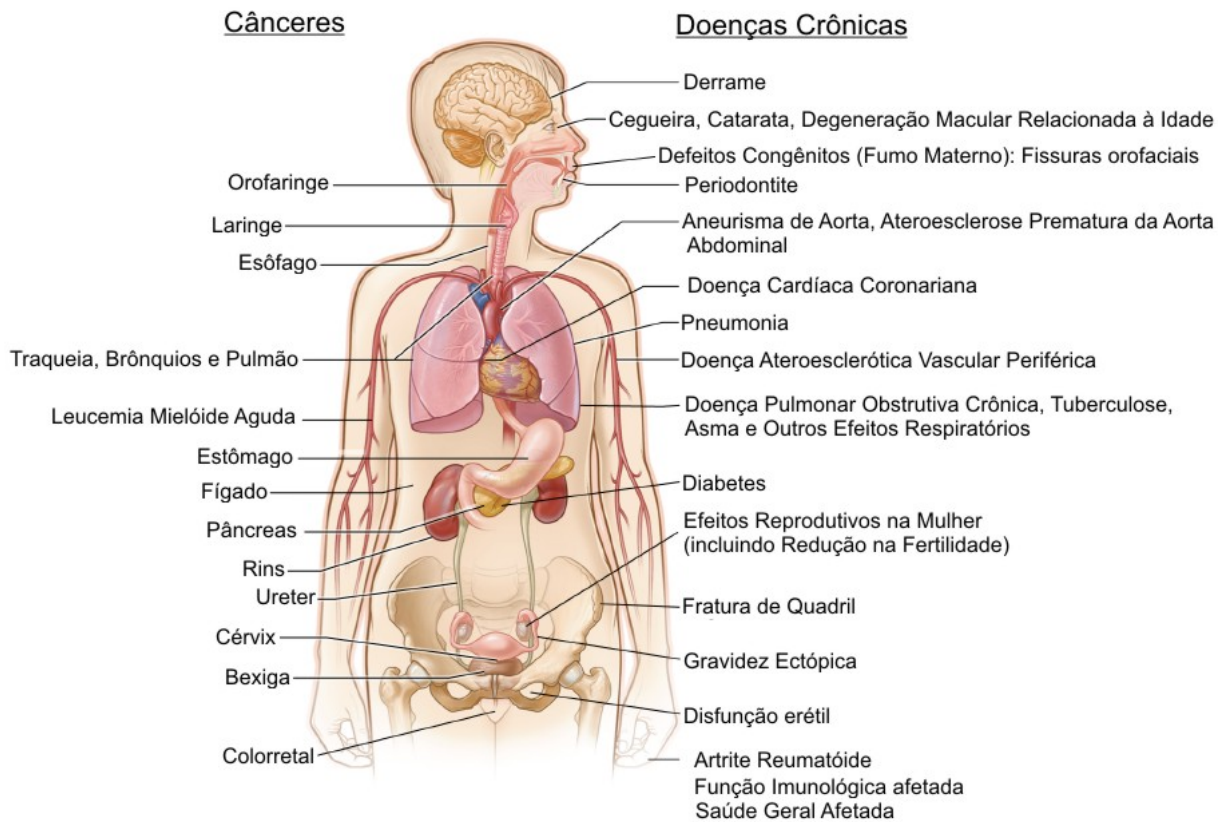
Desta forma, após a apresentação deste tópico sobre tabagismo, entende-se por que **o tabagismo é uma doença pediátrica, causada pela dependência ao uso do tabaco (tendo a nicotina como seu principal agente) em suas mais variadas formas. Tal fato já coloca os produtos de tabaco em um patamar diferenciado quando se avaliam riscos para a saúde, pois nenhum outro produto sujeito a vigilância sanitária tem seu uso normal classificado como doença.**

#### Impactos dos produtos de tabaco na saúde, ambiente e na economia

##### Impactos a saúde

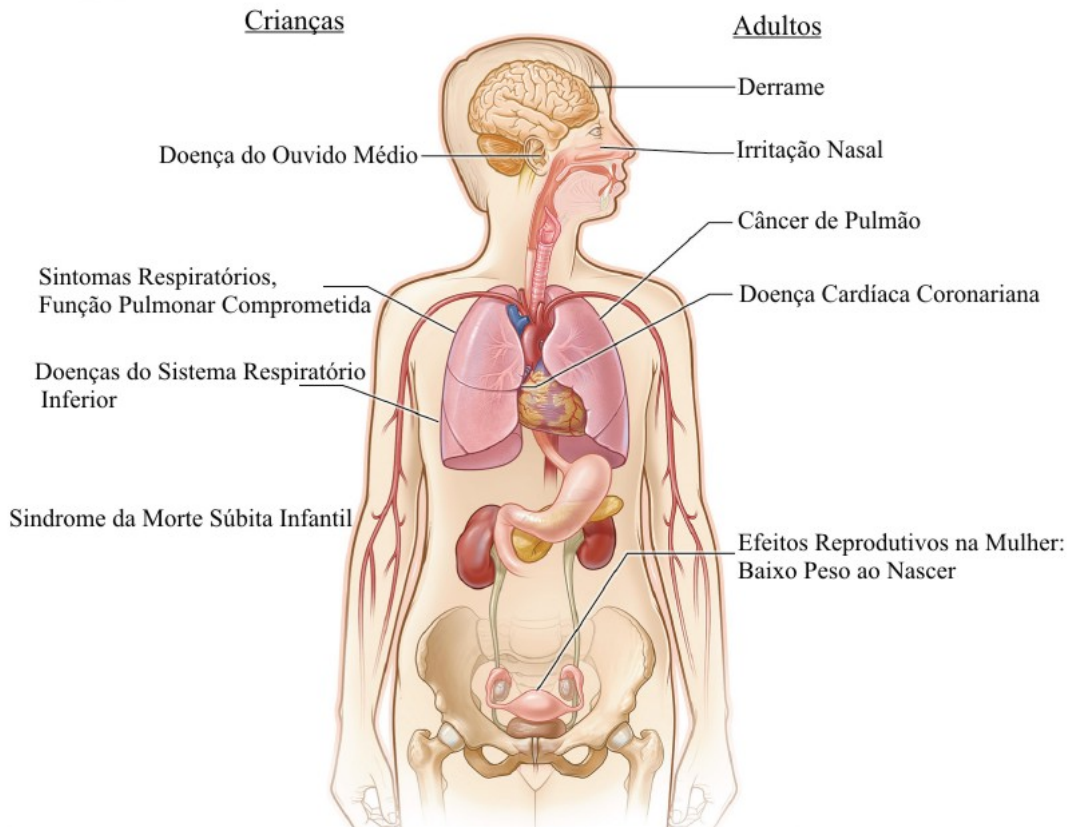
Além da dependência à nicotina (tabagismo), a exposição à fumaça (tabagismo passivo) e o uso de produtos de tabaco (tabagismo ativo) estão associados a uma série de doenças, entre elas diversos tipos de câncer, doenças respiratórias, doenças cardíacas, danos reprodutivos, dentre outras <sup>23</sup>, conforme apresentado nas figuras 1 e 2 <sup>23</sup>.

Figura 1 – Efeitos do tabagismo ativo na saúde humana



Adaptado de: U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General.* 944 (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2014).

Figura 2 – Efeitos do tabagismo passivo na saúde humana



Adaptado de: U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*. 944 (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2014).

As doenças tabaco-relacionadas matam 6 milhões de pessoas no mundo anualmente. **Ou seja, o consumo do tabaco e de seus derivados mata mais que a AIDS, a cocaína, a heroína, o álcool, os suicídios e os acidentes de trânsito somados** <sup>24</sup>.

**No Brasil, o tabagismo é responsável por cerca de 156 mil mortes anuais. Deve-se somar a isso, 1.103.421 eventos médicos-ano. O tabaco ainda é responsável, por cerca de 157.000 infartos agudos do miocárdio, 75.000 acidentes vasculares cerebrais e 63.000 cânceres diagnosticados anualmente** <sup>25</sup>.

Em relação ao fumo passivo ele está ligado a doenças do ouvido médio, doenças respiratórias e a síndrome da morte súbita infantil, em crianças e derrames. Irritação nasal, câncer de pulmão, doenças coronarianas e danos reprodutivos, como visto na figura 2 <sup>23</sup>. **No Brasil o fumo passivo é responsável por mais de 16 mil mortes ao ano** <sup>25</sup>.

Outra consequência da exposição às emissões destes produtos é o chamado fumo (ou vapor, dependendo do produto) de 3ª mão, que é a exposição à nicotina residual e outros produtos químicos presente nas superfícies internas contaminadas pela fumaça ou vapor do tabaco. O conceito de fumo ou contaminação de 3ª mão se aplica quando o fumante, ao exalar a fumaça (ou vapor), libera nicotina, e esta fica impregnada em superfícies e objetos, podendo persistir por meses nestes ambientes. Por este motivo, ocorrem reações entre os poluentes ambientais e os compostos emitidos pelo fumante. Um dos componentes formados a partir dessas reações seriam as nitrosaminas específicas do tabaco <sup>26</sup>.

#### As crianças, adolescentes e o tabaco

Como afirmado anteriormente, o tabagismo é uma doença pediátrica, pois a maioria dos fumantes inicia o tabagismo antes dos 18 anos, com milhares de crianças começando a fumar todos os dias, principalmente nos países pobres e remediados <sup>5,8</sup>.

Estudos <sup>27-32</sup> apontam que o estabelecimento da dependência à nicotina em adolescentes é mais rápido do que se poderia imaginar. Entre os adolescentes que apresentaram sintomas de abstinência, 10% sentiram esses efeitos em até dois dias após terem experimentado o primeiro cigarro e entre 25% e 35% apresentaram sintomas da abstinência no 1º mês de uso destes produtos <sup>31,33</sup>. Em jovens da Nova Zelândia os resultados demonstraram que 25% sentiam os sintomas da dependência depois de fumar de 1 a 4 cigarros <sup>31,33</sup>. O aparecimento prematuro destes sintomas em jovens indica um risco 200 vezes maior de que estes jovens passem a fumar diariamente <sup>31,33</sup>.

Apesar dos cientistas considerarem que adultos que fumam menos de 5 cigarros por dia raramente são dependentes, no caso dos jovens, os resultados indicam que a metade se tornou dependente do tabaco com uma taxa de fumo de 2 cigarros por semana <sup>28,30,34,35</sup>. A perda da autonomia <sup>[1]</sup> foi relatada em jovens antes do estabelecimento de uma taxa de 1 cigarro por mês <sup>29</sup>.

Foram encontradas opiniões discordantes sobre o potencial do tabaco de causar a rápida dependência em adolescentes <sup>36,37</sup>, contudo estas opiniões não foram consideradas por não cumprirem os requisitos de imparcialidade exigidos para este tipo de estudo.

Somando-se a isso, a literatura científica aponta ainda que quanto mais cedo ocorre a iniciação ao tabagismo, mais dificuldades estes indivíduos terão para parar de fumar na idade adulta <sup>38,39</sup>. Outra questão importante é que estudos indicam que os tratamentos utilizados para tratar o tabagismo podem não funcionar em adolescentes <sup>40</sup>.

Talvez seja por estas razões que a literatura aponta que a indústria do tabaco investe significativamente em propaganda e no desenvolvimento de novos produtos e tecnologias <sup>41</sup>. Os dados apontam relação entre a propaganda e o consumo de produtos de tabaco, e os jovens parecem ser ainda mais susceptíveis aos recursos publicitários do que os adultos <sup>41</sup>.

Além dos danos amplamente conhecidos causados pelo fumo ativo e passivo, as crianças também são afetadas pela fome e a desnutrição decorrentes do desvio dos recursos disponíveis para a compra de cigarros, pelo trabalho nas plantações e pela morte e injúrias causados por incêndios <sup>42-45</sup>.

O aleitamento materno também é afetado pelo tabagismo, pois o tabaco modifica a composição do leite, reduz o período de lactação e o volume de leite produzido, além de afetar a resposta das crianças à amamentação<sup>46</sup>. Além disso, as concentrações de nicotina encontradas no leite são três vezes maiores do que aquelas encontradas no plasma de mães fumantes<sup>46</sup>.

No Brasil, os dados apontam que mais de 18% de adolescentes entre 12 e 18 anos, já haviam experimentado cigarros alguma vez na vida. A Pesquisa Especial de Tabagismo – PETab, mostrou que 17,2% da população de 15 anos ou mais de idade usavam produtos derivados de tabaco<sup>47</sup>. Ainda nesta pesquisa, foi possível verificar que a maior parte dos brasileiros, que se declarou fumante (31,9%), começou a fumar quando tinha entre 17 a 19 anos. Somando-se a isso, os dados do Inquérito Nacional<sup>48</sup> realizado em 16 capitais brasileiras, mostraram que a experimentação precoce em diversas capitais era de mais de 50% dos jovens<sup>47</sup>.

#### Algumas estratégias da indústria do tabaco para atrair crianças e adolescentes

- Aditivos

Segundo dados do próprio setor produtivo<sup>49</sup>, os flavorizantes são adicionados aos cigarros para melhorar seu sabor e aroma. Historicamente, a indústria de tabaco tem utilizado ervas em seu estado natural, extratos botânicos e óleos essenciais, para reforçar e/ou modificar o sabor do tabaco, sendo os mais comuns: laranja, limão, patchouli, rosa, neroli, baunilha, valeriana, bergamota, cardamomo, canela, cravo, coentro, cedro, lavanda, sândalo, bálsamo do peru, bálsamo de tolu, feno grego, rum, gerânio, camomila e mentol<sup>50</sup>.

A indústria do tabaco utiliza também aromas artificiais, cujo uso pode indicar o propósito de alterar o sabor/aroma original do tabaco, e não o objetivo de manter propriedades intrínsecas do produto, uma vez que estas substâncias não ocorrem naturalmente no fumo, nem em outro produto na natureza<sup>49,51–54</sup>.

De acordo com diversos documentos da indústria do tabaco, muitos desses aditivos são utilizados para melhorar o sabor do produto e reduzir a irritação provocada pela fumaça<sup>49,50,55,56</sup>.

Em geral, os flavorizantes utilizados nos cigarros têm o propósito de melhorar ou mascarar os sabores ou aromas naturais dos diferentes tipos de tabaco presentes na composição do produto. Nos charutos, o uso dessas substâncias tem o objetivo de proporcionar ao produto um sabor “único e distinto” diferente do aroma natural do charuto, que é mais forte do que aquele produzido pelas misturas de tabacos que compõem os cigarros<sup>50</sup>.

A forma mais evidente de utilização de aditivos pode ser observada nos chamados produtos com “sabor característico”, que apresentam versões com sabores diversos como menta, cravo, canela, chocolate, baunilha, frutas, bebidas e outros. Entretanto, os aditivos aromatizantes e melhorantes também estão presentes em produtos não categorizados por sabor específico<sup>40,41,57–60</sup>.

O emprego de aditivos em produtos derivados do tabaco perpassa a facilitação ao tabagismo, a potencialização dos efeitos da nicotina ou o uso de falsas alegações de propriedades associadas à saúde e ao bem-estar. Outros efeitos dos aditivos em produtos derivados do tabaco, além daqueles resultantes de sua funcionalidade tecnológica (umectante, preservante, agente de combustão, agente aglutinante, aromatizante, adesivo, tinta), são reportados na literatura, como por exemplo, estudos que indicam o uso de amônia como forma de aumentar os níveis de nicotina de base livre na fumaça de cigarros, de aditivos com propriedades anestésicas ou efeito broncodilatador, além de aditivos que diminuem a visibilidade, o odor e a irritação da fumaça no ambiente sem, contudo, reduzir seus efeitos adversos à saúde<sup>50–54,56,61–67</sup>.

A própria indústria do tabaco reconhece que a irritação causada pela fumaça, o sabor desagradável, a adstringência, a secura na boca, além de outras características desagradáveis, são efetivas barreiras para a iniciação e a perpetuação do tabagismo<sup>68</sup>.

A literatura científica aponta que quanto mais cedo ocorre a iniciação ao tabagismo<sup>38,39,69</sup>, mais dificuldade estes indivíduos terão para parar de fumar na idade adulta. Estudos também demonstram que até mesmo o consumo de cigarros de chocolate na infância possui correlação com o tabagismo na idade adulta<sup>70,71</sup>.

- Embalagens

A capacidade dos produtos derivados do tabaco causarem dependência é influenciada por vários fatores, dentre os quais, a dose, a rota de administração, os ingredientes, os aditivos e os aromatizantes utilizados na sua composição e, em especial, a atratividade da embalagem<sup>72</sup>.

Diversos estudos desenvolvidos secretamente pelas indústrias mostram que as empresas desenvolvem pesquisas sobre como destacar determinados pontos da embalagem. Por exemplo, na embalagem do Marlboro as letras LB mais alongadas no nome deslocam o olhar do consumidor para o topo da pirâmide branca que contrasta com o vermelho existentes na parte frontal da embalagem e o vermelho descendente conduz o olhar para a “logo” do produto. A pirâmide também proporciona à embalagem a impressão de uma maior dimensão, destacando-a das demais. O tom de vermelho foi escolhido pela empresa por ser o mais atrativo<sup>73–75</sup>.

A sutileza dessa estratégia pode ser observada nas palavras da própria indústria:

*“A percepção dos consumidores é baseada no design da embalagem, nos pontos de vendas e nos padrões de uso... A construção da marca do cigarro está no maço – o “crachá” que as pessoas mostram... Fora das embalagens os cigarros são virtualmente indistinguíveis... Cores e desenhos devem ser levados para o próprio cigarro – uma extensão visível da personalidade da marca (e do consumidor)...”*<sup>76</sup>. (Tradução livre)

*“Nosso veículo final de comunicação com nosso fumante é o maço propriamente dito. Na falta de qualquer outra mensagem de marketing, nossa embalagem... é a única forma de comunicação da essência de nossa marca. De qualquer forma – quando você não tem nada mais – nossa embalagem é nosso marketing...”*<sup>77</sup>. (Tradução livre)

Diferentemente de outros produtos os quais a embalagem é descartada após aberta, o maço de cigarros é mantido até o seu final. Ou seja, os tabagistas os levam para todos os lugares, deixando-os constantemente expostos. Por isso, as embalagens funcionam como uma forma de propaganda, permitindo um alto grau de visibilidade social do produto. Daí o reconhecimento dos maços de cigarros como produto “crachá”, “emblema” ou “símbolo”<sup>78</sup>.

As embalagens também são usadas como forma de criar a percepção sobre o produto. A cor, a forma e as letras comunicam perfeitamente o teor, o gosto e a sensação esperada. Estudos demonstram como a visão da embalagem afeta a forma como o fumante descreve as características do produto:

*“Maços vermelhos conotam sabor forte, maços verdes conotam frescor ou mentol e os maços brancos sugerem saúde e segurança. E se você colocar um cigarro de baixos teores em um maço vermelho, as pessoas dirão que ele tem um sabor mais forte do que o mesmo cigarro quando colocado em um maço branco”*<sup>79</sup>. (Tradução livre)

Os Documentos internos da indústria de tabaco demonstram o quanto o design das embalagens é essencial para a expansão do consumo<sup>80–82</sup>.

A estratégia de utilizar a embalagem como propaganda ocorre em todos os países que adotam restrições à propaganda e promoção dos produtos derivados do tabaco, pois cada vez mais a embalagem vem ganhando mais importância como veículo de comunicação de “imagem da marca”, principalmente na conquista de novos consumidores, que fazem suas escolhas não apenas pelas características do produto, mas também pela “imagem” que a embalagem promove e com a qual se identifica<sup>83</sup>.

O uso de cores, desenhos, palavras, logomarcas, interfere na percepção das imagens de advertência sobre os riscos do produto, pois desviam a atenção dos não consumidores para os elementos visuais da embalagem, como estratégia para captar novos fumantes <sup>83,84</sup>.

- Dispositivos eletrônicos para fumar

Outro ponto que deve ser considerado nessa análise é a atratividade que os cigarros eletrônicos têm sobre as crianças e adolescentes, pois estudos apontam que há uma grande taxa de experimentação entre jovens <sup>85-88</sup>. Os cigarros eletrônicos são considerados porta de entrada para o uso de cigarros, e o risco dos jovens que usam cigarros eletrônicos consumirem cigarros comuns é 4 vezes maior do que aqueles que não usam os cigarros eletrônicos <sup>89-93</sup>.

Estudos apontam também que estes dispositivos aumentariam o risco de consumo futuro de maconha entre adolescentes <sup>94-96</sup>.

Deve se considerar também as amplas campanhas de propaganda que as empresas que vendem dispositivos eletrônicos para fumar têm veiculado internacionalmente para promover seus produtos <sup>85,97,98</sup>.

O apelo tecnológico, o design inovador, o carregamento através da porta USB, a embalagem do produto e os diversos sabores disponíveis <sup>99</sup> são fatores de atração atribuídos ao produto.

Estudo publicado em 2018 por Liu et al, 2018 <sup>100</sup> levanta questões sobre o uso do tabaco aquecido (outro tipo de DEF) na Itália e o resultado demonstra que quase metade dos usuários de tabaco aquecido (45%) nunca fumaram cigarros e mais da metade (51%) dos interessados em usar tabaco aquecido nunca foram fumantes. Considerando os dados sobre o efeito porta de entrada desses produtos para o uso de cigarros comuns, discutidos nesse tópico, esse produto tem potencial para reverter os avanços obtidos com as políticas de controle do tabaco.

Observando os dados de uso de cigarros eletrônicos em países nos quais a comercialização é liberada, podemos observar um alto grau de experimentação e uso entre jovens <sup>85-87</sup>, sendo que em alguns países como na Polônia e nos Estados Unidos, mais de 1/3 dos jovens já experimentou DEFs <sup>87,88</sup>.

A literatura científica sobre o uso de e-cigs no Brasil não relata o uso destes produtos entre adolescentes <sup>101-105</sup>. As pesquisas nacionais sobre o uso do tabaco também não tem nenhum indício de uso destes produtos entre a população de uma maneira geral <sup>47,48</sup>. A proibição da venda e da propaganda, poderiam explicar o reduzido uso destes produtos no Brasil.

Desta forma, como risco adicional, além dos danos causados pelo produto, devemos incluir na análise o comportamento do setor visando buscar novos mercados consumidores, especialmente entre crianças e adolescentes.

### Impactos Econômicos do Tabagismo

Estudos indicam que para cada dólar arrecadado em impostos, dois dólares são gastos com tratamentos médicos além da perda de produtividade e outras despesas. Em países como a Holanda o custo por fumante é estimado em 70 mil dólares/ano <sup>106</sup>.

No Brasil, estudos mostram que os gastos com as doenças tabaco-relacionadas são significativos <sup>25,107,108</sup>. Os eventos médicos-ano devidos ao tabaco geram um custo para o sistema de saúde brasileiro de mais de 57 bilhões de reais/ano (0,96% do PIB). **Ou seja, para cada real arrecadado com impostos de produtos de tabaco, 3 reais são gastos com a saúde dos fumantes** <sup>25,108</sup>.

Além disso, o consumo de cigarros é também um fator de empobrecimento, especialmente para as pessoas de baixa renda. Dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio 2002/2003 <sup>109</sup> apontam que os brasileiros fumantes gastavam mais dinheiro com cigarros do que com a compra de arroz e feijão. Já a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio biênio 2008/2009 apontou que as mulheres gastam por mês, em média, 12% de um salário mínimo com cigarros industrializados <sup>110</sup>.

### Impactos ambientais do tabaco

- Poluição atmosférica

A poluição ambiental de origem tabágica está associada a uma série de doenças como ilustrado na Figura 2. Além dos impactos causados à qualidade do ar, associada a uma série de doenças, o tabaco pode trazer outros impactos significativos ao meio ambiente <sup>111</sup>. Mais de 7000 substâncias foram identificadas na fumaça do tabaco e pelo menos 69 dessas são carcinogênicas e outras dezenas estão associadas a diversas patologias <sup>23</sup>.

Como comentado anteriormente, a fumaça do tabaco está associada também ao fumo de 3ª mão <sup>112</sup>. Por este motivo, podem ocorrer reações entre os poluentes ambientais e os compostos emitidos pelo fumante resultando na formação de substâncias tóxicas, como as nitrosaminas específicas do tabaco <sup>26</sup>.

- Incêndios

Os cigarros, e em menor grau outros produtos combustíveis de tabaco, são responsáveis por entre 7 e 10% dos incêndios em países como o Reino Unido e os Estados Unidos e por esta razão são considerados as principais causas unitárias de incêndio <sup>111,113</sup>.

No Brasil não foram encontrados dados sobre incêndios causados por cigarros ou outros produtos de tabaco. Porém existem relatos de que cigarros seriam uma importante causa de incêndios em estradas, reservas florestais e mesmo de mortes causadas por incêndios <sup>114-117</sup>.

O caso brasileiro mais emblemático de incêndio causado por cigarros foi o acidente com o voo RG-820 da Varig que fazia a rota Rio de Janeiro – Paris em 11 de julho de 1973 que causou grande comoção nacional e resultou na proibição de fumar nos banheiros das aeronaves. Esse acidente resultou em 123 mortes <sup>118</sup>. Mesmo assim, somente no ano 2000 ocorreu a proibição definitiva (apesar de uma sentença judicial ter garantido esse direito desde 1998 <sup>119</sup>) do uso de cigarros e outros produtos de tabaco a bordo de aeronaves <sup>120-122</sup>.

- Resíduos sólidos

Estimativas apontam que 300 bilhões de maços de cigarro são descartados anualmente, o que significaria 1,8 milhões de toneladas de resíduos sólidos. Caso se contabilize os resíduos gerados em embalagens para transporte e distribuição, esse montante chega a pelo menos 2 milhões de toneladas de resíduos sólidos gerados somente pelas embalagens <sup>111</sup>.

- Os filtros dos cigarros

Os filtros de cigarros descartados após o uso (ou guimbas de cigarros) são os resíduos sólidos mais descartados em todo mundo e são os poluentes individuais mais encontrados nos oceanos. Além de não serem biodegradáveis, os filtros contêm uma série de substâncias tóxicas oriundas da fumaça dos cigarros. Os impactos dos filtros no meio ambiente e potencialmente na saúde humana são significativos e causa de grande preocupação entre os pesquisadores da área <sup>123</sup>.

#### Como a legislação nacional e internacional classifica o risco dos produtos de tabaco

**No que tange a legislação nacional, esta classifica estes produtos como de alto risco.** O texto Constitucional é claro nesse sentido quando no Artigo 220, versa sobre a liberdade de expressão, pensamento, criação e informação, mas que, contudo, em decorrência do alto risco de certos produtos, em seu § 4º, limita a propaganda de tabaco e outras substâncias, obrigando ainda aos produtos a apresentar advertência sobre seus malefícios a saúde decorrentes de seu uso, a saber:

*Art. 220. A manifestação do pensamento, a criação, a expressão e a informação, sob qualquer forma, processo ou veículo não sofrerão qualquer restrição, observado o disposto nesta Constituição.*

...

*§ 4º A propaganda comercial de tabaco, bebidas alcoólicas, agrotóxicos, medicamentos e terapias estará sujeita a restrições legais, nos termos do inciso II do parágrafo anterior, e conterá, sempre que necessário, advertência sobre os malefícios decorrentes de seu uso.*

A Lei nº 9.294/1996, além de regulamentar o dispositivo constitucional acima mencionado, vai além e proíbe o uso de produtos de tabaco em recintos coletivos fechados:

*Art. 2º É proibido o uso de cigarros, cigarrilhas, charutos, cachimbos ou qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco, em recinto coletivo fechado, privado ou público.*

**A proibição tácita do uso destes produtos ao lado de outras pessoas em determinados ambientes ocorre devido à alta toxicidade destes produtos e aos impactos que eles causam até mesmo a pessoas que estejam próximas de quem os consome.**

Além disso, a mesma legislação, ainda em face dos impactos causados por estes produtos, traz a proibição da venda a menores, a proibição da venda por via postal, proibição da distribuição de brindes ou amostras, proibição da venda destes produtos em estabelecimentos de ensino, de saúde e da administração pública e a proibição da venda destes produtos a menores, a saber:

*Art. 3º- A. Quanto aos produtos referidos no art. 2º desta Lei, são proibidos:*

*I – a venda por via postal;*

*II – a distribuição de qualquer tipo de amostra ou brinde;*

...

*IV – a realização de visita promocional ou distribuição gratuita em estabelecimento de ensino ou local público;*

...

*VIII – a comercialização em estabelecimento de ensino, em estabelecimento de saúde e em órgãos ou entidades da Administração Pública;*

...

*IX – a venda a menores de dezoito anos*

Ainda nessa linha, a Lei nº 12.921/2013 proíbe a fabricação, a comercialização, a distribuição e a propaganda de produtos nacionais e importados, de qualquer natureza, bem como embalagens, destinados ao público infante juvenil, reproduzindo a forma de cigarros e similares.

A Lei nº 8.069/1990 – Estatuto da Criança e do Adolescente prevê também a proibição da venda a crianças de produtos que causam dependência (como o tabaco) física ou psíquica ainda que por utilização indevida.

**A própria Lei de criação da Anvia, a Lei nº 9782/1999, sinaliza a extensão dos riscos e dos impactos destes produtos ao determinar a anualidade da renovação do registro destes produtos e o maior valor de Taxa de Fiscalização e Vigilância Sanitária atribuída para o registro destes produtos.**

Em relação aos tratados internacionais, a Convenção Quadro para Controle do Tabaco, internalizado no ordenamento jurídico brasileiro por meio do Decreto Federal nº 5.658/2006, é muito clara em seu preâmbulo sobre os riscos e os impactos dos produtos de tabaco, conforme transcrito abaixo:

*As Partes desta convenção, Determinadas a dar prioridade ao seu direito de proteção à saúde pública;*

*Reconhecendo que a propagação da epidemia do tabagismo é um problema global com sérias consequências para a saúde pública, que demanda a mais ampla cooperação internacional possível e a participação de todos os países em uma resposta internacional eficaz, apropriada e integral;*

*Tendo em conta a preocupação da comunidade internacional com as devastadoras consequências sanitárias, sociais, econômicas e ambientais geradas pelo consumo e pela exposição à fumaça do tabaco, em todo o mundo;*

*Seramente preocupadas com o aumento do consumo e da produção mundial de cigarros e outros produtos de tabaco, particularmente nos países em desenvolvimento, assim como o ônus que se impõe às famílias, aos pobres e aos sistemas nacionais de saúde;*

*Reconhecendo que a ciência demonstrou de maneira inequívoca que o consumo e a exposição à fumaça do tabaco são causas de mortalidade, morbidade e incapacidade e que as doenças relacionadas ao tabaco não se revelam imediatamente após o início da exposição à fumaça do tabaco e ao consumo de qualquer produto derivado do tabaco;*

***Reconhecendo ademais que os cigarros e outros produtos contendo tabaco são elaborados de maneira sofisticada de modo a criar e a manter a dependência, que muitos de seus compostos e a fumaça que produzem são farmacologicamente ativos, tóxicos, mutagênicos, e cancerígenos, e que a dependência ao tabaco é classificada separadamente como uma enfermidade pelas principais classificações internacionais de doenças; (grifo nosso)***

*Admitindo também que há evidências científicas claras de que a exposição pré-natal à fumaça do tabaco causa condições adversas à saúde e ao desenvolvimento das crianças;*

*Profundamente preocupadas com o elevado aumento do número de fumantes e outras formas de consumo de tabaco entre crianças e adolescentes em todo o mundo, particularmente com o fato de que se começa a fumar em idades cada vez menores;*

Os objetivos da Convenção Quadro para Controle do Tabaco também são claros em relação aos riscos e aos danos causados pelos produtos fumígenos derivados do tabaco:

*Artigo 3*

*Objetivo*

*O objetivo da presente Convenção e de seus protocolos é proteger as gerações presentes e futuras das devastadoras consequências sanitárias, sociais, ambientais e econômicas geradas pelo consumo e pela exposição à fumaça do tabaco, proporcionando uma referência para as medidas de controle do tabaco, a serem implementadas pelas Partes nos níveis nacional, regional e internacional, a fim de reduzir de maneira contínua e substancial a prevalência do consumo e a exposição à fumaça do tabaco. (grifo nosso)*

Ainda em relação à Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, o **artigo 10 determina que os países parte da convenção devem adotar medidas para exigir que fabricantes e importadores revelem os conteúdos e emissões de seus produtos**, abaixo apresentado:

*Regulamentação da divulgação das informações sobre os produtos de tabaco*

*Cada Parte adotará e aplicará, em conformidade com sua legislação nacional, medidas legislativas, executivas, administrativas e/ou outras medidas eficazes para exigir que os fabricantes e importadores de produtos de tabaco revelem às autoridades governamentais a informação relativa ao conteúdo e às emissões dos produtos de tabaco. Cada Parte adotará e implementará medidas efetivas para a divulgação ao público da informação sobre os componentes tóxicos dos produtos de tabaco e sobre as emissões que possam produzir.*

A materialização do processo do cumprimento deste artigo é o processo de registro de produtos fumígenos derivados do tabaco feito pela ANVISA. O Brasil foi o segundo país do mundo a exigir este tipo de informação dos fabricantes e importadores e é talvez o único que possua um sistema informatizado para a análise e tratamento dessas informações.

Um dos motivos pelos quais a exigência dessas informações e a análise detalhadas destas, produto a produto, tanto antes da entrada dos produtos no mercado, quanto durante o seu tempo de comercialização, é garantir que sejam respeitadas as medidas previstas nas políticas de controle de tabaco para reduzir os impactos de atratividade e de manutenção do consumo, que as alterações e sofisticações desenvolvidas para os produtos têm.

#### DA MATRIZ DE RISCO

Com alto impacto a saúde, a economia, meio ambiente, sem nenhum benefício associado e com 2/3 dos usuários morrendo precocemente podemos preencher a matriz abaixo da seguinte forma:

Matriz de risco		Danos a Saúde (Considerar na análise, os benefícios) - Impacto
		Muito Alto (5)
Probabilidade	Obs: valor de impacto e probabilidade entre parênteses	
	Quase certo (5)	25

Desta forma, podemos classificar o risco de todos os produtos de tabaco, mesmo aqueles a serem desenvolvidos e novas classes de produtos que venham a ser autorizadas devem sempre ser considerados de risco muito alto, ou seja, sem ser enquadrado nas situações de aprovação tácita.

Ressalta-se que além das obrigações legais já destacadas anteriormente, o conhecimento prévio do produto antes de entrar no mercado permite prevenir que as estratégias das empresas para captação dos grupos mais vulneráveis aos efeitos dos produtos sejam evitadas por meio do estrito cumprimento dos regulamentos sanitários previstos.

E isso será especialmente importante para os novos produtos que venham a ser incorporados no mercado brasileiro, visto que as possíveis alterações nesses produtos devem ser analisadas detalhadamente para evitar que tragam um risco adicional ao alto risco já existente em nosso mercado.

#### REFERÊNCIAS

1. US EPA O. About Risk Assessment [Internet]. US EPA. 2013 [citado 17 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.epa.gov/risk/about-risk-assessment>
2. US EPA O. Human Health Risk Assessment [Internet]. US EPA. 2014 [citado 16 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>
3. Jha P. The hazards of smoking and the benefits of cessation: a critical summation of the epidemiological evidence in high-income countries. eLife [Internet]. [citado 17 de julho de 2020];9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093109/>
4. World Health Organization. Classifications of Diseases - CID-10 [2008] [Internet]. WHO - Classification of diseases. 2016 [citado 19 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/cid10.htm>
5. Committee on Environmental Health, Committee on Substance Abuse, Committee on Adolescence, Committee on Native American Child Health. Tobacco Use: A Pediatric Disease. Pediatrics. 1º de novembro de 2009;124(5):1474–87.
6. Tanski SE, Prokhorov AV, Klein JD. Youth and tobacco. Minerva Pediatr. dezembro de 2004;56(6):553–65.
7. Lodenkemper R, Kreuter M. The Tobacco Epidemic. Karger Medical and Scientific Publishers; 2015. 288 p.
8. WPRO | Smoking Statistics [Internet]. WPRO. [citado 16 de maio de 2016]. Disponível em: [http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs\\_20020528/en/](http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20020528/en/)
9. Huang Yuchuan, Zhang Jie, Li Dongliang, Dai Ya, Wang Changguo, Ma Kouyan, et al. Circulating biomarkers of hazard effects from cigarette smoking. Toxicol Ind Health. julho de 2011;27(6):531–5.
10. Global Smoking | Gateway to Health Communication | CDC [Internet]. 2017 [citado 19 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/healthcommunication/toolstemplates/entertainmented/tips/GlobalSmoking.html>
11. Rosemberg J. Tabagismo: sério problema de saúde pública. São Paulo, SP: Almed; 1987. 370 p.
12. Rosemberg J. Nicotina: droga universal. São Paulo: Sao Paulo (Estado). Secretaria da Saude. Centro de Vigilancia Epidemiologica; 2003. 178 p.
13. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1996;36:597–613.
14. Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. J Natl Cancer Inst. 17 de dezembro de 1997;89(24):1852–67.
15. Health C for HP and EO on S and, General USPHSO of the S. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta, GA: Center for Health Promotion and Education. Office on Smoking and Health; 1988 [citado 26 de janeiro de 2018] p. 643. Report No.: DHHS Publication No. (CDC) 88-8406. Disponível em: <https://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/B/Z/D/>
16. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. Arch Gen Psychiatry. março de 1986;43(3):289–94.
17. Hughes JR. Tobacco withdrawal in self-quitters. J Consult Clin Psychol. outubro de 1992;60(5):689–97.
18. Marques ACPR, Campana A, Gigliotti A de P, Lourenço MTC, Ferreira MP, Laranjeira R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. Rev Bras Psiquiatr. dezembro de 2001;23(4):200–14.



19. Berrendero F, Robledo P, Trigo JM, Martín-García E, Maldonado R. Neurobiological mechanisms involved in nicotine dependence and reward: participation of the endogenous opioid system. *Neurosci Biobehav Rev.* novembro de 2010;35(2):220–31.
20. Koob GF, Le Moal M. *Neurobiology of addiction.* Amsterdam: Elsevier [u.a.]; 2006. 490 p.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [citado 26 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
22. World Health Organization. *The International Classification of Diseases ICD-10* [Internet]. ICD 10: 2016. 2016 [citado 26 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
23. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General* [Internet]. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 2014 jan [citado 16 de maio de 2016] p. 944. Disponível em: [www.cdc.gov/tobacco](http://www.cdc.gov/tobacco)
24. Eriksen MP, Mackay J, Schluger NW, Islami F, Drope J. *The tobacco atlas.* Fifth edition. Atlanta, Georgia, 30303, USA: Published by the American Cancer Society; 2015.
25. Pinto MT, Pichon-Riviere A, Bardach A. The burden of smoking-related diseases in Brazil: mortality, morbidity and costs. *Cad Saúde Pública.* junho de 2015;31(6):1283–97.
26. Ganjre AP, Sarode GS. Third hand smoke – A hidden demon. *Oral Oncol.* março de 2016;54:e3–4.
27. DiFranza JR, Rigotti NA, McNeill AD, Ockene JK, Savageau JA, St Cyr D, et al. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tob Control.* setembro de 2000;9(3):313–9.
28. DiFranza JR, Savageau JA, Rigotti NA, Fletcher K, Ockene JK, McNeill AD, et al. Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. *Tob Control.* 1º de setembro de 2002;11(3):228–35.
29. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K, Ockene JK, Rigotti NA, McNeill AD, et al. Measuring the loss of autonomy over nicotine use in adolescents: the DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths) study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* abril de 2002;156(4):397–403.
30. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K, O’Loughlin J, Pbert L, Ockene JK, et al. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: the Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth-2 study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* julho de 2007;161(7):704–10.
31. Joseph R. DiFranza. *Fisgado na primeira tragada.* Scientific American Brasil | Editora Segmento [Internet]. 2008 [citado 21 de fevereiro de 2018]; Disponível em: [http://www2.uol.com.br/sciam/reportagens/fisgado\\_na\\_primeira\\_tragada.html](http://www2.uol.com.br/sciam/reportagens/fisgado_na_primeira_tragada.html)
32. Bahelah R, DiFranza JR, Fouad FM, Ward KD, Eissenberg T, Maziak W. EARLY SYMPTOMS OF NICOTINE DEPENDENCE AMONG ADOLESCENT WATERPIPE SMOKERS. *Tob Control.* dezembro de 2016;25(E2):e127–34.
33. DiFranza, J. R. Hooked from the first cigarette. *J Fam Pract* [Internet]. 1º de dezembro de 2007 [citado 22 de fevereiro de 2018];56(12). Disponível em: <https://www.mdedge.com/jfponline/article/62944/hooked-first-cigarette>
34. O’Loughlin J, DiFranza J, Tyndale RF, Meshefedjian G, McMillan-Davey E, Clarke PBS, et al. Nicotine-dependence symptoms are associated with smoking frequency in adolescents. *Am J Prev Med.* outubro de 2003;25(3):219–25.
35. Gervais A, O’Loughlin J, Meshefedjian G, Bancej C, Tremblay M. Milestones in the natural course of onset of cigarette use among adolescents. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1º de agosto de 2006;175(3):255–61.
36. Dar R, Frenk H. Can one puff really make an adolescent addicted to nicotine? A critical review of the literature. *Harm Reduct J.* 10 de novembro de 2010;7:28.
37. Dar R, Frenk H. Hooked on the nicotine addiction thesis: a response to DiFranza. *Harm Reduct J.* 18 de novembro de 2013;10:31.
38. Chen J, Millar WJ. Age of smoking initiation: implications for quitting. *Health Rep.* 1998;9(4):39-46(Eng); 39-48(Fre).
39. Khuder SA, Dayal HH, Mutgi AB. Age at smoking onset and its effect on smoking cessation. *Addict Behav.* outubro de 1999;24(5):673–7.
40. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Tobacco Use Among Young People.* In: *Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General* [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2012 [citado 22 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99242/>
41. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Tobacco Industry’s Influences on the Use of Tobacco Among Youth.* In: *Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General* [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2012 [citado 22 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99238/>
42. Brasil Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, organizadores. *Tabaco e pobreza, um círculo vicioso: a Convenção-Quadro de Controle do Tabaco: uma resposta* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2004 [citado 24 de maio de 2016]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual31maio.pdf>
43. Child labour: the tobacco industry’s smoking gun | Global development | The Guardian [Internet]. [citado 24 de maio de 2016]. Disponível em: <http://www.theguardian.com/global-development/2011/sep/14/malawi-child-labour-tobacco-industry>
44. Tobacco giant Philip Morris sold cigarettes made using child labour [Internet]. *The Independent.* 2010 [citado 24 de maio de 2016]. Disponível em: <http://www.independent.co.uk/news/world/asia/tobacco-giant-philip-morris-sold-cigarettes-made-using-child-labour-2026759.html>
45. Leistikow BN, Martin DC, Milano CE. Fire Injuries, Disasters, and Costs from Cigarettes and Cigarette Lights: A Global Overview. *Prev Med.* agosto de 2000;31(2):91–9.
46. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and Smoking: Short-term Effects on Infant Feeding and Sleep. *Pediatrics.* setembro de 2007;120(3):497–502.
47. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva, Pan American Health Organization, organizadores. *Pesquisa especial de tabagismo - PETab: relatório Brasil.* Rio de Janeiro, RJ : Brasília, DF, Brasil: Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde ; Organização Pan-Americana da Saúde - Representação Brasil; 2011. 199 p.
48. Brasil, Ministério da Saúde. *VIGITEL Brasil 2015 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico* [Internet]. 2016 [citado 6 de fevereiro de 2017] p. 160. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2015.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2015.pdf)
49. RJ Reynolds. *Cigarette Ingredients: A Complete List and Background.* [Internet]. Truth Tobacco Industry Documents: Product Design MSA Collection; 1994 [citado 9 de julho de 2017] p. 25. Report No.: Bates Number : 450176746-450176770. Disponível em: <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=zzbj0037>
50. RJ Reynolds, Leffingwell JC, Young HJ, Bernasek E. *Tobacco flavorings for smoking products.* [Internet]. Truth Tobacco Industry Documents: RJ Reynolds Records; 1972 p. 70. Report No.: Bates Number : 521182515-521182584. Disponível em: <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=xhyn0075>
51. Rabinoff M, Caskey N, Rissling A, Park C. Pharmacological and chemical effects of cigarette additives. *Am J Public Health.* novembro de 2007;97(11):1981–91.



52. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Addictiveness and Attractiveness of Tobacco Additives [Internet]. Brussels: European Commission DG Health & Consumers; 2010 nov p. 131. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_031.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_031.pdf)
53. German Cancer Research Center (ed.). Additives in Tobacco Products Contribution of Carob Bean Extract, Cellulose Fibre, Guar Gum, Liquorice, Menthol, Prune Juice Concentrate and Vanillin to Attractiveness, Addictiveness and Toxicity of Tobacco Smoking [Internet]. Heidelberg: German Cancer Research Center; 2012 [citado 19 de maio de 2020] p. 40. Disponível em: [http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/PITOC/PITOC\\_Additives\\_in\\_Tobacco\\_Products\\_Report.pdf](http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/PITOC/PITOC_Additives_in_Tobacco_Products_Report.pdf)
54. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Additives used in tobacco products. [Internet]. Luxembourg: European Commission Health & Food Safety; 2016 jan p. 131. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_051.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_051.pdf)
55. Wayne G, Connolly G. How cigarette design can affect youth initiation into smoking: Camel cigarettes 1983-93. *Tob Control*. março de 2002;11(Suppl 1):i32-9.
56. Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JGC. Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. novembro de 2006;44(11):1789-98.
57. Corey CG, Ambrose BK, Apelberg BJ, King BA. Flavored Tobacco Product Use Among Middle and High School Students--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2 de outubro de 2015;64(38):1066-70.
58. Minaker LM, Ahmed R, Hammond D, Manske S. Flavored Tobacco Use Among Canadian Students in Grades 9 Through 12: Prevalence and Patterns From the 2010-2011 Youth Smoking Survey. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 19 de junho de 2014 [citado 7 de fevereiro de 2018];11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4068113/>
59. King BA, Tynan MA, Dube SR, Arrazola R. Flavored-little-cigar and flavored-cigarette use among U.S. middle and high school students. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. janeiro de 2014;54(1):40-6.
60. Wackowski OA, Evans KR, Harrell MB, Loukas A, Lewis MJ, Delnevo CD, et al. In Their Own Words: Young Adults' Menthol Cigarette Initiation, Perceptions, Experiences and Regulation Perspectives. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 17 de fevereiro de 2017;
61. RIVM (National Institute for Public Health and the Environment). Additives in tobacco products [Internet]. 2012 [citado 18 de maio de 2016]. Disponível em: [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Algemeen\\_Actueel/Brochures/Leefstijl\\_Voeding/Additives\\_in\\_tobacco\\_products](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Brochures/Leefstijl_Voeding/Additives_in_tobacco_products)
62. Henningfield J, Pankow J, Garrett B. Ammonia and other chemical base tobacco additives and cigarette nicotine delivery: issues and research needs. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. abril de 2004;6(2):199-205.
63. Lewis MJ, Wackowski O. Dealing With an Innovative Industry: A Look at Flavored Cigarettes Promoted by Mainstream Brands. *Am J Public Health*. fevereiro de 2006;96(2):244-51.
64. Keithly L, Ferris Wayne G, Cullen DM, Connolly GN. Industry research on the use and effects of levulinic acid: a case study in cigarette additives. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. outubro de 2005;7(5):761-71.
65. Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JGC. Role of acetaldehyde in tobacco smoke addiction. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. outubro de 2007;17(10):627-36.
66. Sershen H, Shearman E, Fallon S, Chakraborty G, Smiley J, Lajtha A. The effects of acetaldehyde on nicotine-induced transmitter levels in young and adult brain areas. *Brain Res Bull*. 14 de agosto de 2009;79(6):458-62.
67. Stevenson T, Proctor RN. The SECRET and SOUL of Marlboro. *Am J Public Health*. julho de 2008;98(7):1184-94.
68. Claude E Teague, RJ Reynolds. Research Planning Memorandum on Some Thoughts About New Brands of Cigarettes for the Youth Market [Internet]. Truth Tobacco Industry Documents: RJ Reynolds Records; 1973 fev p. 12. Report No.: Bates Number : 502987357-502987368. Disponível em: <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/pspp0094>
69. Breslau N, Peterson EL. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J Public Health*. fevereiro de 1996;86(2):214-20.
70. Ferriman A. Chocolate cigarettes "recruit" children to smoking. *BMJ*. 8 de fevereiro de 2003;326(7384):302.
71. Klein JD, Thomas RK, Sutter EJ. History of childhood candy cigarette use is associated with tobacco smoking by adults. *Prev Med*. julho de 2007;45(1):26-30.
72. Martin Jarvis, Clive Bates. Why Low Tar Cigarettes Don't Work and How the Tobacco Industry Has Fooled the Smoking Public. [Internet]. London: Action on Smoking and Health - ASH; 1999 mar [citado 28 de dezembro de 2017] p. 13. Disponível em: <http://ash.org.uk/information-and-resources/tobacco-industry-information-and-resources/low-tar-cigarettes/>
73. WHO Tobacco Free Initiative. Confronting the tobacco epidemic in a new era of trade and investment liberalization [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012 [citado 17 de setembro de 2018]. 69 p. Disponível em: [http://www.who.int/tobacco/publications/industry/trade/confronting\\_tob\\_epidemic/en/](http://www.who.int/tobacco/publications/industry/trade/confronting_tob_epidemic/en/)
74. Strahan E, White K, Fong G, Fabrigar L, Zanna M, Cameron R. Enhancing the effectiveness of tobacco package warning labels: a social psychological perspective. *Tob Control*. setembro de 2002;11(3):183-90.
75. Hammond D, Fong GT, McDonald PW, Cameron R, Brown KS. Impact of the graphic Canadian warning labels on adult smoking behaviour. *Tob Control*. 1º de dezembro de 2003;12(4):391-5.
76. Kelly Weedon Shute Advertising. Philip Morris cigarette marketing - A new perspective [Internet]. Truth Tobacco Industry Documents: Philip Morris Records; 1989 nov [citado 17 de setembro de 2018] p. 27. Report No.: Bates Master: 2501057693/2501057719; 2501057692/2501057719. Disponível em: [https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/results/#q=bates%3A\(2501057693\)&h=%7B%22hideDuplicates%22%3Atrue%2C%22hideFolders%22%3A](https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/results/#q=bates%3A(2501057693)&h=%7B%22hideDuplicates%22%3Atrue%2C%22hideFolders%22%3A)
77. Hult, M. Marketing issues corporate affairs conference 940527 - Manila [Internet]. truth: Philip Morris Records; 1994 maio [citado 17 de setembro de 2018] p. 26. Report No.: Bates Number : 2504015017-2504015042. Disponível em: <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=qsbd0116>
78. Hammond D, Fong GT, McNeill A, Borland R, Cummings KM. Effectiveness of cigarette warning labels in informing smokers about the risks of smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control*. 1º de junho de 2006;15(suppl 3):iii19-25.
79. Wakefield M, Morley C, Horan JK, Cummings KM. The cigarette pack as image: new evidence from tobacco industry documents. *Tob Control*. 1º de março de 2002;11(suppl 1):i73-80.
80. Kotnowski K, Hammond D. The impact of cigarette pack shape, size and opening: evidence from tobacco company documents. *Addict Abingdon Engl*. setembro de 2013;108(9):1658-68.
81. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [citado 12 de junho de 2019] p. 342. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43818/9789241596282\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43818/9789241596282_eng.pdf?sequence=1)
82. U.S. Department of Health and Human Services. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 2012 [citado 19 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99237/>

83. Marcia Bernardo Silva Couto. Regulamentação de Embalagens Genéricas de Cigarros pela ANVISA [Monografia de Especialização]. [Brasília-DF]: Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
84. Instituto Nacional de Câncer. BRASIL – Advertências Sanitárias nos Produtos de Tabaco – 2009 [Internet]. Rio de Janeiro - RJ: Instituto Nacional de Câncer; 2009 [citado 18 de fevereiro de 2019]. 59 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/es/node/1967>
85. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-Cigarettes: A Scientific Review. *Circulation*. 13 de maio de 2014;129(19):1972–86.
86. Vardavas CI, Filippidis FT, Agaku IT. Determinants and prevalence of e-cigarette use throughout the European Union: a secondary analysis of 26 566 youth and adults from 27 Countries. *Tob Control*. setembro de 2015;24(5):442–8.
87. U.S. Department of Health and Human Services. E-cigarette use among youth and young adults : a report of the Surgeon General. [Internet]. Atlanta, GA:U.S.: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2016 [citado 27 de setembro de 2017] p. 295. Report No.: NLM QV 137. Disponível em: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/e-cigarettes/](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/e-cigarettes/)
88. Goniewicz ML, Gawron M, Nadolska J, Balwicki L, Sobczak A. Rise in Electronic Cigarette Use Among Adolescents in Poland. *J Adolesc Health*. novembro de 2014;55(5):713–5.
89. Conner M, Grogan S, Simms-Ellis R, Flett K, Sykes-Muskett B, Cowap L, et al. Do electronic cigarettes increase cigarette smoking in UK adolescents? Evidence from a 12-month prospective study. *Tob Control*. 17 de agosto de 2017;
90. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1º de agosto de 2017;171(8):788–97.
91. Primack BA, Shensa A, Sidani JE, Hoffman BL, Soneji S, Sargent JD, et al. Initiation of Traditional Cigarette Smoking after Electronic Cigarette Use among Tobacco-Naïve U.S. Young Adults. *Am J Med*. 17 de novembro de 2017;
92. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*. 18 de agosto de 2015;314(7):700–7.
93. Watkins SL, Glantz SA, Chaffee BW. Association of Noncigarette Tobacco Product Use With Future Cigarette Smoking Among Youth in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013–2015. *JAMA Pediatr*. 2 de janeiro de 2018;
94. Dai H, Catley D, Richter KP, Goggin K, Ellerbeck EF. Electronic Cigarettes and Future Marijuana Use: A Longitudinal Study. *Pediatrics*. maio de 2018;141(5).
95. Lozano P, Barrientos-Gutierrez I, Arillo-Santillan E, Morello P, Mejia R, Sargent JD, et al. A longitudinal study of electronic cigarette use and onset of conventional cigarette smoking and marijuana use among Mexican adolescents. *Drug Alcohol Depend*. 1º de novembro de 2017;180:427–30.
96. Unger JB, Soto DW, Leventhal A. E-cigarette use and subsequent cigarette and marijuana use among Hispanic young adults. *Drug Alcohol Depend*. 1º de junho de 2016;163:261–4.
97. Grana RP, Benowitz NM, Glantz SAP. Background Paper on E-cigarettes (Electronic Nicotine Delivery Systems). eScholarship [Internet]. 1º de janeiro de 2013 [citado 23 de setembro de 2017]; Disponível em: <http://escholarship.org/uc/item/13p2b72n>
98. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2 de abril de 2018 [citado 18 de janeiro de 2018];39(1). Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-040617-013757>
99. Glo [Internet]. Goldenchange Shop. [citado 7 de novembro de 2018]. Disponível em: [http://www.iqosmart.com/Glo/cat5045663\\_3981370.aspx](http://www.iqosmart.com/Glo/cat5045663_3981370.aspx)
100. Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control*. 25 de janeiro de 2018;tobaccocontrol-2017-054054.
101. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschnir MCC, Silva TLN da, Bloch KV, et al. ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 2 de junho de 2017];50. Disponível em: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-89102016000100313&lng=en&nrm=iso&tIng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102016000100313&lng=en&nrm=iso&tIng=en)
102. Malta DC, Oliveira-Campos M, Prado RR do, Andrade SSC, Mello FCM de, Dias AJR, et al. Psychoactive substance use, family context and mental health among Brazilian adolescents, National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(suppl 1):46–61.
103. Moreno RS, Ventura RN, Brêtas JR da S. The use of alcohol and tobacco by adolescents in the municipality of Embu, São Paulo, Brazil. *Rev Esc Enferm USP*. dezembro de 2010;44(4):969–77.
104. Vieira PC, Aerts DRG de C, Freddo SL, Bittencourt A, Monteiro L. Alcohol, tobacco, and other drug use by teenage students in a city in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública*. novembro de 2008;24(11):2487–98.
105. Goulart AP, Jordani V, Sakae TM, Sakae GRFM, Schaefer TF, Meyer HF. Perfil epidemiológico de crianças e adolescentes atendidos em um ambulatório de psiquiatria no sul do Brasil no período de 2004 a 2012. *Arq Catarin Med*. 23 de novembro de 2016;45(3):17–34.
106. Staff IDRC (Canada) Research for International Tobacco Control, Control R for IT. At What Cost?: The Economic Impact of Tobacco Use on National Health Systems, Societies and Individuals: A Summary of Methods and Findings. IDRC; 2003. 97 p.
107. Marcia Pinto, Ariel Bardach, Alfredo Palacios, Aline Biz, Andrea Alcaraz, Belen Rodríguez, et al. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS n° 21. [Internet]. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina; 2017 maio. Disponível em: [www.iecs.org.ar/tabaco](http://www.iecs.org.ar/tabaco)
108. Pinto M, Ugá MAD. Os custos de doenças tabaco-relacionadas para o Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. junho de 2010;26(6):1234–45.
109. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 [Internet]. [citado 13 de julho de 2016]. Disponível em: <http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2002/default.shtm>
110. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 [Internet]. [citado 13 de julho de 2016]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008\\_2009/](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009/)
111. Novotny TE, Bialous SA, Burt L, Curtis C, Luiza da Costa V, Iqtidar SU, et al. The environmental and health impacts of tobacco agriculture, cigarette manufacture and consumption. *Bull World Health Organ*. 1º de dezembro de 2015;93(12):877–80.
112. Goniewicz ML, Lee L. Electronic Cigarettes Are a Source of Thirdhand Exposure to Nicotine. *Nicotine Tob Res*. fevereiro de 2015;17(2):256–8.
113. The National Fire Protection Association (NFPA) [Internet]. [citado 6 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://www.nfpa.org/>
114. Zana Ferreira. Incêndio atinge vegetação e nascentes na Reserva da Mata Escura, em Jequitinhonha [Internet]. G1. 2018 [citado 6 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://g1.globo.com/mg/vales-mg/noticia/2018/09/27/incendio-atinge-vegetacao-e-nascentes-na-reserva-da-mata-escura-em-jequitinhonha.ghtml>
115. Bitucas de cigarro, uma das principais causas de incêndio nas rodovias. *Regional News* [Internet]. 2015 [citado 6 de novembro de 2018]; Disponível em: <https://rnews.com.br/bitucas-de-cigarro-e-uma-das-principais-causas-de-incendio-nas-rodovias.html>
116. Alerta: jogar bitucas de cigarro nas rodovias pode causar incêndios [Internet]. Governo do Estado de São Paulo. 2016 [citado 6 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/ultimas-noticias/alerta-jogar-bitucas-de-cigarro-nas-rodovias-pode-causar-incendios/>

117. Bituca de cigarro causa incêndio e idosa de 79 anos morre no sofá de casa [Internet]. Varela Notícias - Conectado aos Baianos. 2018 [citado 6 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://varelanoticias.com.br/bituca-de-cigarro-causa-incendio-e-idosa-de-79-anos-morre-no-sofa-de-casa/>
118. Voo Varig RG-820. In: Wikipédia, a enciclopédia livre [Internet]. 2018 [citado 6 de novembro de 2018]. Disponível em: [https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Voo\\_Varig\\_RG-820&oldid=53364581](https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Voo_Varig_RG-820&oldid=53364581)
119. Léo Gerchmann. Juiz gaúcho proíbe o fumo em avião. Folha de São Paulo [Internet]. 23 de outubro de 1998 [citado 5 de fevereiro de 2019]; Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian/ff23109823.htm>
120. Filho A, Manes F. A legislação e o fumo. Arq Bras Cardiol. maio de 2004;82(5):407–8.
121. BRASIL. Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996. Dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumíferos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas, nos termos do § 4º do art. 220 da Constituição Federal. [Internet]. 9294 jul 15, 1996. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L9294.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9294.htm)
122. BRASIL. Lei nº 10.167 de 27 de dezembro de 2000. Altera dispositivos da Lei no 9.294, de 15 de julho de 1996, que dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumígenos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas. [Internet]. 2000. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L10167.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L10167.htm)
123. Novotny TE, Slaughter E. Tobacco Product Waste: An Environmental Approach to Reduce Tobacco Consumption. Curr Environ Health Rep. 1º de setembro de 2014;1(3):208–16.

## ANEXO IV

### ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO - ALIMENTOS

#### Análise

Para a construção do presente racional, a análise foi estruturada em quatro tópicos. O primeiro apresenta uma visão global do risco relacionado ao consumo de alimentos, apresentando tanto uma estimativa da carga das doenças decorrentes do consumo de alimentos impróprios (não seguros ao consumo) e os impactos à saúde associados ao consumo de alimentos nutricionalmente inadequados. Em sequência, explica-se sobre a aplicação do racional da classificação de risco para a construção do atual modelo regulatório de alimentos, visando o maior grau de proteção à população como menor impacto ao setor regulado. E, por fim, nos dois últimos tópicos, aprofunda-se a análise para os atos de liberação que estão sob a responsabilidade da Gerência-Geral de Alimentos.

#### A relevância dos alimentos para a saúde e os riscos associados ao seu consumo

Os alimentos são produtos de natureza essencial, tanto que o acesso à uma alimentação adequada é direito humano conforme artigo 25 da Declaração Universal dos Direitos Humanos de 1948. A Lei n. 11.346, de 2006, em seu art. 2º, reforça o reconhecimento que o Brasil dá ao direito humano à alimentação adequada nos seguintes termos:

*Art. 2º A alimentação adequada é direito fundamental do ser humano, inerente à dignidade da pessoa humana e indispensável à realização dos direitos consagrados na Constituição Federal, devendo o poder público adotar as políticas e ações que se façam necessárias para promover e garantir a segurança alimentar e nutricional da população.*

*§ 1º A adoção dessas políticas e ações deverá levar em conta as dimensões ambientais, culturais, econômicas, regionais e sociais.*

*§ 2º É dever do poder público respeitar, proteger, promover, prover, informar, monitorar, fiscalizar e avaliar a realização do direito humano à alimentação adequada, bem como garantir os mecanismos para sua exigibilidade.*

O direito da população brasileira à alimentação adequada soma-se ao direito constitucional à saúde. Essa convergência entre esses direitos se explica pela forte relação existente entre a alimentação e a saúde, já que o consumo de alimento é determinante para a manutenção de uma adequada saúde e, por outro lado, alimentos inapropriados sob o ponto de vista sanitário ou nutricional são fatores de risco ou causas de diversas doenças de relevância para a saúde.

Assim, ter acesso a alimentos é condição necessária à garantia de plena saúde, entretanto, de forma paradoxal, o seu consumo também pode representar um risco.

Sob a ótica do risco, há dois aspectos que receberam maior ênfase nesta análise, quais sejam: a segurança dos alimentos e a qualidade nutricional. Entretanto, essa é uma visão reducionista quando se considera o conceito do direito à alimentação adequada, pois abrange outras dimensões como cultura, diversidade e sustentabilidade.

Na perspectiva da segurança (sanidade), um dos estudos mais abrangentes sobre os riscos associados ao consumo de alimentos e seus impactos consta de estimativa produzida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e publicada em 2015<sup>[1]</sup>. A OMS aponta que uma das grandes dificuldades em estabelecer o impacto das doenças associadas ao consumo de alimentos, conhecidas pela sigla DTA, é que as pessoas que contraem formas agudas dessas doenças, como infecções gastrointestinais, dificilmente procuram atendimento médico ou têm diagnóstico apropriado e, quando os efeitos são crônicos, é complexo caracterizar o alimento como causa.

Assim, compreendendo a dificuldade dos países em construir diagnósticos precisos sobre os impactos das DTA e assumindo que elas são causa relevante de morbidade e mortalidade no mundo e obstáculos ao desenvolvimento socioeconômico dos países, a OMS reuniu um grupo especializado de epidemiologistas que trabalharam uma década para mensurar o impacto global dessas doenças.

Para compreender o resultado deste extenso trabalho é importante entender algumas premissas assumidas pela equipe responsável. A primeira delas é que o estudo da carga de doenças associadas aos alimentos é perigo-específico, ou seja, o ponto de partida para o levantamento de dados são os diversos tipos de perigos que podem estar presentes nos alimentos e os seus respectivos efeitos para a saúde. Assim, diferente do esperado, os resultados não são categorizados por tipo de alimento e sim por tipo de perigo.

Esses perigos são classificados em três grupos principais: perigos associados a doenças entéricas, perigos associados a doenças parasitárias e perigos químicos e toxinas. A fim de garantir factibilidade ao trabalho, dos 78 principais perigos associados ao consumo de alimentos, apenas 31 foram considerados para a estimativa de dados globais. Entretanto, os perigos selecionados são bastante expressivos; considerando dados de 2010, eles foram responsáveis por 600 milhões de casos de DTA. A maior lacuna que este recorte trouxe relaciona-se aos perigos químicos, um campo de maior complexidade quando se considera a metodologia usada para a estimativa do impacto.

Sobre a estimativa da carga global das doenças associadas ao consumo de alimentos, é necessário destacar que ela está baseada em um indicador conhecido como DALY, que é traduzido como “Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade”. Esse indicador está sendo progressivamente adotado no campo da saúde por combinar tanto o efeito da mortalidade e morbidade (desfechos não fatais das doenças e lesões persistentes). Essa estimativa é preconizada pela OMS e pelo Banco Mundial por também permitirem a comparabilidade entre doenças.

Partindo para os resultados, o estudo estimou que, em 2010, os 31 perigos avaliados causaram 420 mil mortes, sendo que um terço das mortes estão relacionadas a crianças menores de 5 anos. Um a cada 10 habitantes do mundo ficou doente nesse ano por problemas associados ao consumo de

alimentos. Esses perigos geraram 33 milhões DALYs, um impacto que coloca as DTA na mesma escala de magnitude de doenças como malária, meningite, câncer de pulmão, câncer de fígado, doenças renais e depressão.

Mesmo ciente de que a estimativa alcançada é subestimada, a expectativa da OMS é que o seu uso não se restrinja ao campo epidemiológico, mas que possa contribuir em análises de custo efetividade das medidas de prevenção e controle de alimentos.

Os dados gerados têm abrangência global, mas não se pode esquecer que as realidades regionais são bastantes distintas, coexistindo no mundo países cujo o contexto sanitário de alimentos é agravado por baixa qualidade da água de abastecimento e das condições de infraestrutura e outros onde já preponderam problemas decorrentes da contaminação ambiental e de perigos introduzidos pelas novas tecnologias de produção.

Quando se passa a analisar os impactos à saúde decorrentes do consumo de alimentos nutricionalmente inadequados, a dimensão do problema não se atenua.

Segundo outra estimativa da OMS[2], as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representaram quase 60% da carga de todas as doenças ocorridas no mundo em 2016, atingindo 1.595 milhões DALYs. Quando considerado o número de mortes, quase dois terços (40 milhões) estavam associadas a este grupo de doença. A magnitude dessas doenças segue uma escala ascendente e sua ocorrência tem relação com quatro fatores de risco comportamental:

- tabagismo;
- sedentarismo;
- alimentação não saudável; e
- uso abusivo de álcool.

No tocante à alimentação não saudável, existem evidências científicas convincentes de que a ingestão de certos nutrientes contribui para o desenvolvimento de DCNT, especialmente as gorduras trans, as gorduras saturadas, os açúcares e o sódio.

Segundo a revisão das evidências científicas realizada pela OMS em 2003, o excesso de gordura trans, de gordura saturada e de sódio aumenta o risco de doenças cardiovasculares (DCV), enquanto a ingestão de açúcares aumenta o risco de obesidade e cáries dentais.

Em 2004, a Estratégia Global sobre Alimentação, Atividade Física e Saúde da OMS[3] recomendou aos governos a adoção de medidas para eliminar a gordura trans industrial dos alimentos industrializados, promover a substituição das gorduras saturadas por insaturadas e limitar o consumo de sódio e açúcares livres.

Diversas revisões sistemáticas e recomendações publicadas pela OMS, posteriormente, confirmaram que esses nutrientes têm um impacto nocivo no desenvolvimento de DCNT.

Os dados de consumo alimentar demonstram que a população brasileira consome quantidades elevadas desses nutrientes. Segundo Louzada et al. (2015), a quantidade média de gordura trans, gordura saturada e açúcares consumida diariamente pela nossa população é 1,4, 9,4 e 15,4% do VET, respectivamente. O consumo diário médio de sódio é de 3,1 gramas. Esse estudo também revela que os alimentos ultraprocessados são as principais fontes alimentares de gordura trans, gordura saturada e açúcares e que a ingestão desses nutrientes aumenta à medida que aumenta o consumo de ultraprocessados.

Essas evidências ajudam a explicar a elevada prevalência de DCNT no Brasil, principalmente as doenças do aparelho circulatório e o excesso de peso. As doenças do aparelho circulatório são a principal causa de morte no país, tendo sido responsáveis, em 2011, por 30% dos óbitos, o que equivale a mais de 335 mil mortes. Por sua vez, o excesso de peso atinge 36,3% da população brasileira adulta, sendo que as prevalências de sobrepeso e de obesidade, nesta faixa etária, são de 29,1% e 7,2%, respectivamente.

#### **A classificação dos riscos associados ao consumo de alimentos no contexto regulatório**

É inequívoco, sob ponto quantitativo e estatístico, que os riscos associados ao consumo de alimentos são relevantes tanto sob o ponto de vista de ocorrência quanto severidade. Mesmo antes de sua magnitude ser mensurada, já havia o reconhecimento do Estado Brasileiro de que a atividade econômica afeta à produção de alimentos pode representar risco à saúde da população e exige controles rigorosos por parte das autoridades brasileiras.

As normas básicas de alimentos, aprovadas em 1969, pelo Decreto-Lei n. 986, estabeleciam que todo alimento somente poderia ser exposto ao consumo ou entregue à venda depois de registrado no órgão competente do Ministério da Saúde. Em 1988, a Constituição Federal elenca entre as atribuições do Sistema Único de Saúde (SUS) a atividade de fiscalização e inspeção de alimentos, compreendido o controle de seu teor nutricional.

Em 1999, a criação da Anvisa introduz uma reforma administrativa federal no que tange à atividade de vigilância e controle dos produtos de interesse à saúde. O fato de a Anvisa ser uma autarquia sob regime especial, com independência administrativa, autonomia financeira e estabilidade de seus dirigentes já enunciava um processo de modernização, de longo prazo e alinhado com modelos bem estabelecidos ao redor do mundo.

A lei de criação da Anvisa tem diversos dispositivos que apontam para as mudanças desejadas, entretanto, para este contexto, ressalta-se o art. 41:

*O registro dos produtos de que trata a [Lei nº 6.360, de 1976](#), e o [Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969](#), poderá ser objeto de regulamentação pelo Ministério da Saúde e pela Agência visando a desburocratização e a agilidade nos procedimentos, desde que isto não implique riscos à saúde da população ou à condição de fiscalização das atividades de produção e circulação.*

Por meio deste dispositivo, impôs-se expressamente que o risco deveria ser o basilar para todo e qualquer esforço no intuito de desburocratização ou simplificação de procedimentos. Entretanto, outros conceitos relevantes foram sendo incorporados ao processo de reformas que a criação da Anvisa deflagrou.

Um desses conceitos, que é bastante complementar à classificação de risco e alinha-se com os Direitos de Liberdade Econômica é a avaliação da efetividade da medida imposta, ou seja, uma análise que compreende o entendimento dos benefícios à sociedade frente aos custos, particularmente aos operadores econômicos. Se determinado risco pode ser controlado de diversas formas, seleciona-se a medida que melhor equaliza os benefícios à sociedade e os impactos ao setor regulado. Essa lógica regulatória está alinhada com as recomendações da OCDE, conforme tratado na publicação "*Risk and Regulatory Policy: Improving the Governance of Risk*".

Decisões baseadas em evidência e em processo regulatório transparente e dialogado, com devida Análise do Impacto Regulatório (AIR) são outros elementos que compõem este novo quadro administrativo.

Destarte, a partir da criação da Anvisa, a análise de risco está presente desde a definição das medidas regulatórias para o gerenciamento do risco.

Dentro dessa nova abordagem regulatória pressupõe-se que as medidas de controle altamente impactantes para o setor regulado, tendo como exemplo aquelas que dificultam que os produtos cheguem ao acesso ao mercado de consumo, deveriam ser aplicadas apenas em situações onde há um fundamento de risco (um risco que a justifique). Esse é o princípio que guiou as reformas regulatórias na área de alimentos e essencial para entender o motivo pelo qual os atos de liberação na área de alimentos, representados pelo registro e avaliação de segurança e eficácia, são atualmente direcionados às categorias de produto de maior risco.

O próximo tópico faz uma análise mais direcionada a cada um dos atos de liberação atualmente adotados pela GGALI.

#### **Classificação do risco das atividades econômicas abrangidas nos atos de liberação relacionados à regularização de alimentos**

A regularização de produtos é um ato que formaliza à autoridade regulatória o interesse em fabricar ou importar determinado alimento, atendidos os requisitos sanitários definidos. As formas de regularização de alimentos podem ou não requerer aprovação prévia da autoridade antes da colocação do produto no mercado.

Quando esta aprovação é necessária, tem-se a forma de controle mais restritiva, que é denominada de registro. O registro de produtos é uma modalidade conhecida como controle pré-mercado, pois é implementada antes da entrada dos alimentos no mercado.

Conforme já explicado, as normas básicas de alimentos, aprovadas em 1969 por meio do Decreto-Lei n. 986, impunham a obrigatoriedade do registro para qualquer categoria de alimentos. Essa obrigação se manteve com esta abrangência por mais de 31 anos. Necessário indicar que o referido Decreto-Lei excetua dessa obrigação as matérias-primas, os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia isentados de registro por seus regulamentos técnicos específicos e os ingredientes alimentares com finalidade industrial, conforme art. 6º.

Com a criação da Anvisa, iniciou-se um processo de revisão dessa regra, dentro do contexto de simplificação e desburocratização do registro, o qual tinha como princípio pilar a classificação do risco.

A adoção de uma abordagem mais racional para a regularização dos alimentos era uma condição necessária ao aprimoramento da regulação de alimentos, considerando a carga que essa atividade representava tanto para a Anvisa como para os demais entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), sem contar o elevado custo administrativo para o setor de alimentos e as restrições que impunha ao acesso de novos produtos.

A abordagem adotada nesta revisão conjugava dois elementos essenciais: o tipo de risco associado a cada um dos alimentos objeto do registro e, ainda, os mecanismos de controle aplicados. Os tipos de risco dos alimentos derivam dos tipos de perigos introduzidos ao longo do processo produtivo ou gerados da própria tecnologia de produção e podem ser agravados quando o produto é consumido por públicos mais vulneráveis.

As formas mais efetivas de gerir o risco também são variáveis. Em alguns casos, há controles comumente aplicados no processo produtivo que são efetivos na eliminação ou minimização do risco, já em outros, o controle do perigo requer procedimentos mais complexos e falhas tornam-se mais prevalentes. Esse tipo de caracterização compõem o racional aplicado para definição das medidas regulatórias mais eficientes.

As matérias-primas alimentares, os alimentos "in natura", os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia cujo regulamento específico dispensa da obrigação de comunicação e os ingredientes alimentares elaborados conforme padrão de identidade e qualidade foram mantidos isentos de qualquer forma de regularização junto às autoridades sanitárias, uma vez que os riscos relacionados a eles podem ser efetivamente geridos pelas empresas fabricantes de alimentos a partir da adoção das Boas Práticas de Fabricação e observância dos regulamentos que definem critérios e limites de uso. Assim, para definição do modelo de regularização, esses insumos foram considerados de baixo-risco.

**Os alimentos com padrões de identidade e qualidade bem estabelecidos e cujos principais riscos associados ao seu consumo estão relacionados a falhas nas práticas produtivas foram eleitos como passíveis à simplificação e desburocratização da forma de regularização. Para fins de enquadramento, considerou-se que os riscos desses produtos são intermediários.**

Ou seja, reconhecia-se que havia risco associado ao consumo desses alimentos, mas o registro não era a forma mais efetiva para o controle desses riscos, devendo-se reforçar o controle pós-mercado, que incluem as atividades de inspeção e monitoramento.

Essa nova forma de regularização foi introduzida a partir em 15 de março de 2000, com a publicação da Resolução nº 23, que dispõe sobre o manual de procedimentos básicos para registro e dispensa da obrigatoriedade de registro de produtos pertinentes à área de alimentos. Esse ato dispensou 45 categorias de alimentos da obrigatoriedade de registro na Anvisa.

**As empresas responsáveis por produtos dispensados de registro deveriam apresentar um comunicado informando ao órgão de vigilância local que iriam iniciar a fabricação e importação do alimento, assinando um termo de compromisso de que conheciam os regulamentos técnicos aplicáveis ao produto. Essa forma de regularização produz efeitos imediatos, não sendo necessário aguardar o pronunciamento do órgão de vigilância sanitária.**

Cinco anos depois, outras três categorias foram dispensadas da obrigatoriedade de registro, após a publicação da Resolução RDC nº 278, de 22 de setembro de 2005, que aprovou as categorias de alimentos e embalagens dispensados e com obrigatoriedade de registro, a saber: gelo, alimentos adicionados de nutrientes essenciais e composto líquido pronto para consumo.

Em 2010, foi realizada pela Anvisa nova atualização das categorias de alimentos sujeitas e isentas ao registro obrigatório, tendo sido dispensadas outras 15 categorias da obrigatoriedade de registro com a publicação da Resolução RDC nº 27, de 6 de agosto de 2010.

A última atualização ocorreu em 2018, com a publicação da Resolução-RDC nº 240, de 26 de julho 2018, que alterou a Resolução RDC nº 27, de 2010, definindo que a maioria dos produtos que compõe a categoria de suplementos alimentares estava dispensada de registro. A gradualidade desse processo de dispensa explica-se pela necessidade preliminar de melhor caracterização dos riscos relacionados a alguns produtos e, ainda, o aperfeiçoamento dos padrões de qualidade e identidade a fim que se pudesse avançar para um modelo de regularização simplificado.

De tal forma que, atualmente, as categorias registradas atendem aos critérios de envolver um risco alto e ter o controle pré-mercado como uma medida necessária à gestão do risco considerado. Assim, permanecem com obrigatoriedade de registro sanitário apenas sete categorias de alimentos:

- a) Alimentos com Alegações de Propriedade Funcional e ou de Saúde;
- b) Alimentos infantis;
- c) Fórmulas para Nutrição Enteral;
- d) Embalagens Novas Tecnologias (recicladas);
- e) Novos alimentos e novos ingredientes;
- f) Suplementos alimentares contendo enzimas e probióticos; e
- g) Água do mar dessalinizada potável e envasada.

Apesar de o risco ser igualmente elevado para todas as categorias de alimentos mantidas com a obrigatoriedade de registro, a sua caracterização é bastante distinta quando se faz uma análise comparativa entre esses alimentos. Em geral, os riscos associados a estes produtos requerem controles mais complexos e/ou são agravados em razão do público ao qual os produtos são destinados.

Os Alimentos com Alegações de Propriedade Funcional e ou de Saúde, os Novos Alimentos ou novos ingredientes e os Suplementos alimentares contendo enzimas e probióticos são categorias de produtos caracterizadas por heterogeneidade de composição, constante incorporação de inovações tecnológicas, forte apelo publicitário e variedade de benefícios alegados, se apresentando, muitas vezes, como produtos essenciais para promoção de saúde e bem-estar.

Muitos benefícios alegados nesses produtos extrapolam aspectos nutricionais, alcançando promessas cosméticas e terapêuticas. Tais características revelam um mercado de produtos com forte assimetria de informações em relação à sua finalidade, benefícios e segurança e que mesclam características de alimentos e medicamentos. Essa situação contribui para que o consumidor tenha uma percepção equivocada sobre a relevância desses produtos para a saúde e seus reais benefícios e riscos, o que pode incentivar sua utilização indiscriminada e aumentar os riscos à saúde, especialmente em grupos populacionais mais vulneráveis como crianças, idosos, gestantes e portadores de enfermidades.

Nesse sentido, a regularização desses produtos implica anterior demonstração de segurança e eficácia e, em seguida, comprovação no âmbito do processo de registro, do atendimento e manutenção no produto final dos requisitos de especificação, qualidade e das condições aprovadas na avaliação de segurança e eficácia. Suplementarmente, avalia-se no registro os controles adotados pela empresa para garantir o atendimento às especificações e às condições aprovadas, podendo ser requeridos laudos ou validações de processo.

Produtos que não atendam às especificações ou condições aprovadas podem oferecer riscos relevantes aos consumidores, quer seja porque os requisitos de composição podem ser diferentes daqueles considerados seguros, ou o produto pode ser indicado para públicos não avaliados ou considerados como vulneráveis ou podem ser usadas doses diferentes daquelas avaliadas.

As fórmulas para nutrição enteral são alimentos industrializados, aptos para uso por tubos (por exemplo, sondas enterais), que podem também ser utilizados por via oral. Esses produtos destinam-se a pacientes que tenham limitada ou prejudicada capacidade de ingerir, digerir, absorver ou metabolizar alimentos comuns ou certos nutrientes, ou que tenham outros requisitos especiais de nutrientes cuja gestão dietética não pode ser alcançada pela modificação da dieta normal isolada.

Essa destinação a pacientes com condição de saúde prejudicada já denota os altos riscos decorrentes de produtos com qualidade nutricional inferior, que não atendam aos critérios de uso, inclusive com a viscosidade adequada, ou que são indicados para fins considerados inapropriados. Diferente dos demais produtos dispensados de registro, a garantia de segurança desses alimentos requer controle muito mais complexo do que as práticas gerais de qualidade e higiene, reforçando a importância de um controle adicional àqueles aplicados no pós-mercado.

Os alimentos infantis são produtos especialmente desenvolvidos para atender as necessidades nutricionais de lactentes e crianças de primeira infância, incluindo as fórmulas infantis que apresentam composição que se assemelha ao leite materno podendo ser usado como substituto completo ou parcial do leite humano.

Assim, os alimentos infantis e as fórmulas enterais possuem semelhanças em termos de destinação a grupos vulneráveis e, ainda, relevância nutricional por poderem ser os únicos ou os principais alimentos de uma dieta. Essa semelhança, por decorrência, também ocorre em relação ao alto risco que esses alimentos implicam e a necessidade de se impor controles mais rigorosos por parte da Anvisa, incluindo a obrigatoriedade de registro.

A categoria de Embalagens Novas Tecnologias (recicladas) possui regras específicas e exigências adicionais para que possam ser utilizadas em alimentos. Os materiais que entram em contato com alimentos podem transferir substâncias que representam risco à saúde de quem consome estes alimentos. Por isso, este tema está sujeito à regulação sanitária da Anvisa, que estabelece os requisitos que visam garantir a segurança destes materiais, conforme competência definida no art. 8º, § 1º, inciso II da Lei n. 9.782/1999.

Materiais como vidro, aço e alumínio são reciclados para a aplicação em embalagens de produtos alimentícios. O processo de reciclagem destes materiais passa pela fusão a altas temperaturas (superiores a 500°C), o que promove a degradação de substâncias orgânicas que poderiam representar risco à saúde dos consumidores. Portanto, o uso destes materiais reciclados é autorizado pela legislação sanitária sem necessidade de avaliação ou registro perante a Anvisa.

Já no caso dos materiais plásticos (poliméricos), as condições de reciclagem podem não ser suficientes para eliminar possíveis contaminantes adsorvidos pelo material após seu uso e descarte ou formados pela degradação do polímero. Assim, o uso de materiais plásticos reciclados contaminados pode implicar em transferência (migração) de substâncias nocivas à saúde para o alimento. A contaminação do material plástico reciclado pode estar relacionada à:

- presença de materiais não autorizados para contato com alimentos;
- presença de contaminantes incidentais decorrentes da reutilização indevida de embalagens após seu consumo para acondicionamento de produtos tais como pesticidas, saneantes, óleos lubrificantes, combustíveis e outros;
- contaminação do material pelo ambiente em que ocorre o descarte;
- presença de substâncias químicas utilizadas no processo de reciclagem;
- presença de substâncias resultantes da degradação de polímeros e aditivos utilizados na fabricação de materiais plásticos (ex.: benzeno).

A reciclagem de PET pode gerar dois tipos de materiais: o PET reciclado e o PET-PCR grau alimentício. A diferença entre estes dois materiais é que o PET-PCR grau alimentício passa por um processo validado de descontaminação durante a reciclagem e, portanto, pode ser autorizado para uso em contato direto com alimentos após avaliação da Anvisa. Em 2008, o uso de PET-PCR grau alimentício em embalagens destinadas ao contato direto com alimentos foi regulamentado pela RDC n.º 20, de 26 de março de 2008. Este regulamento é harmonizado no âmbito do Mercosul e segue diretrizes adotadas pela Comunidade Europeia e pelos Estados Unidos para obtenção e uso deste tipo de material.

Considerando o risco relacionado ao consumo de alimentos em contato com embalagens elaboradas com PET reciclado, os itens 3.3, 3.6 e 3.8 da RDC n.º 20/2008 estabelecem que as resinas, as embalagens ou os artigos precursores de PET-PCR grau alimentício deverão ser autorizados pela Anvisa.

Em 2019, por força de decisão judicial impetrada contra a Agência (Processo 00407.009517/2017-48 - TRF 1ª região), foi criada a categoria de Água do mar dessalinizada potável e envasada, sujeita à registro obrigatório, nos termos da RDC 316. A dessalinização da água é um procedimento que requer muitos controles, pois a água do mar capturada pode apresentar diversos riscos que devem ser minimizados ao longo do processo. Dispor de um plano de segurança é um requisito necessário para o processo produtivo de água dessalinizada potável, conforme recomenda a OMS, e sua avaliação é um dos elementos principais no âmbito do registro.

Outrossim, destacamos que um produto pode sofrer diferentes alterações após a concessão do registro e essas podem influenciar significativamente na segurança do consumo do produto. Portanto, tais alterações são submetidas a um controle semelhante ao registro, ou seja, devem ser previamente avaliadas e autorizadas pela Anvisa. Este tipo de controle suplementar ao registro, conhecido como pós-registro, apresenta como fundamentação os mesmos condicionantes de riscos já apresentados.

Diante do exposto acima, evidencia-se a preocupação da Anvisa com a revisão de seus procedimentos, visando a simplificação e a desburocratização, mantendo-se, de forma proporcional, a necessária proteção à saúde da população. Categorias de alimentos considerados de baixo risco ou de risco intermediário estão, respectivamente, isentas de qualquer formalidade em termos de regularização ou possuem procedimento de regularização que produtos efeitos imediatos.

Conclui-se, assim, que registro e o pós-registro são modalidades de controle excepcionais na área de alimentos, aplicados a categorias de produtos cujos riscos são altos e, portanto, cujos impactos decorrentes de sua imposição encontra-se respaldo nos benefícios trazidos à sociedade.

O quadro abaixo sintetiza os entendimentos apresentados neste tópico e faz uma correlação entre as atividades econômicas, mais precisamente categorias de alimentos, e sua classificação de risco para fins de estruturação das modalidades de regularização de alimentos.

Quadro 1 – Classificação de riscos das categorias de alimentos no âmbito da regularização de alimentos

<b>Categoria de Produto</b>	<b>Classificação de Risco</b>	<b>Formato de Regularização</b>
Matérias-primas alimentares, alimentos “in natura” e ingredientes alimentares elaborados conforme padrão de identidade e qualidade	Risco I	Dispensado de registro e da obrigatoriedade de comunicação
Aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia inscritos na Farmacopeia Brasileira, utilizados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação e dispensados da comunicação em regulamento técnico específico	Risco I	Dispensado de registro e da obrigatoriedade de comunicação

<b>Categoria de Produto</b>	<b>Classificação de Risco</b>	<b>Formato de Regularização</b>
Açúcares e produtos para adoçar, incluídos os adoçantes de mesa previstos em regulamentos técnicos	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Aditivos alimentares previstos em regulamentos técnicos	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Adoçantes dietéticos	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Águas adicionadas de sais	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Água mineral natural e água natural	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Alimentos para controle de peso	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Alimentos para dietas com restrição de nutrientes	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Alimentos para dietas com ingestão controlada de açúcares	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Alimentos para idosos	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Bala, bombons e gomas de mascar	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Chocolate e produtos de cacau	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Coadjuvantes de tecnologia, incluídos os fermentos biológicos e as culturas microbianas	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Embalagens	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Enzimas e preparações enzimáticas previstas em regulamentos técnicos	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Especiarias, temperos e molhos	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Gelados comestíveis e preparados para gelados comestíveis	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Gelo	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Mistura para o preparo de alimentos e alimentos prontos para o consumo	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Óleos vegetais, gorduras vegetais e creme vegetal	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade

<b>Categoria de Produto</b>	<b>Classificação de Risco</b>	<b>Formato de Regularização</b>
Produtos de cereais, amidos, farinhas e farelos	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Produtos proteicos de origem vegetal	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Produtos de vegetais (exceto palmito), produtos de frutas e cogumelos comestíveis	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Vegetais em conserva (palmito)	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Sal	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Sal hipossódico/sucedâneos do sal	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Suplementos alimentares, excetuados aqueles suplementos fontes de probióticos e enzimas	Risco II	Categoria dispensada de registro e com obrigação de comunicação do início da atividade
Água do mar dessalinizada, potável e envasada	Risco III	Registro obrigatório
Alimentos com alegações de propriedade funcional e ou de saúde	Risco III	Registro obrigatório
Alimentos infantis	Risco III	Registro obrigatório
Fórmulas para nutrição enteral	Risco III	Registro obrigatório
Embalagens novas tecnologias (recicladas)	Risco III	Registro obrigatório
Novos alimentos e novos ingredientes	Risco III	Registro obrigatório
Suplementos alimentares contendo enzimas ou probióticos	Risco III	Registro obrigatório

#### **Classificação do risco das atividades econômicas abrangidas nos atos de liberação de avaliação de segurança e eficácia**

Ao mesmo tempo em que a OCDE recomenda a adoção da abordagem de risco como um dos pilares para a definição de medidas regulatórias mais proporcionais, isonômicas e efetivas, essa organização reconhece os diversos desafios que entornam essa sistemática de trabalho. Dentre esses desafios, a OCDE indica as dificuldades impostas às autoridades sanitárias quando as decisões são tomadas em um contexto de incertezas.

No campo regulatório de alimentos, as incertezas também representam um grande desafio e ganham cada mais projeção com a inovação tecnológica deste setor. Conforme recomenda a OCDE, incerteza requer procedimentos bem estabelecidos a fim de garantir a sua melhor gestão e evitar inconsistências regulatórias.

E, em relação às inconsistências, a organização destaca a pertinência de que haja harmonização de procedimentos entre autoridades, quer sejam nacionais ou estrangeiras.

Essa introdução é um ponto de partida necessário para a apresentação dos atos de liberação conhecidos como avaliação de segurança e eficácia. Esse tipo de análise está abrangido no controle pré-mercado e é complementar ao registro. No registro, avaliam-se produtos cujos riscos e outras características de relevância para a saúde estão melhor caracterizados, ou seja, não prevalecem incertezas quanto à segurança ou eficácia do alimento ou ingrediente nele adicionado.

A avaliação também pode ser aplicada quando a substância a ser usada no alimento é conhecida, entretanto, não se sabe se os níveis de consumo sugeridos poderão expor a população brasileira a um risco.

A Anvisa instituiu a obrigatoriedade de avaliação de segurança e, quando for o caso, de eficácia, para os seguintes grupos de alimentos:

- aditivos alimentares, incluindo aromas obtidos de espécies botânicas regionais;
- coadjuvantes de tecnologia de fabricação de alimentos, incluindo enzimas;
- substâncias usadas na fabricação de materiais que entram em contato com alimentos;
- resíduos de medicamentos veterinários em alimentos;
- novos alimentos e novos ingredientes, incluindo probióticos e enzimas ativas; e
- ingredientes com potencial alergênico.

As análises de segurança seguem procedimentos complexos que envolvem a avaliação de estudos toxicológicos e da exposição para que possa ser realizada a caracterização do risco, além de estudos nutricionais, fisiológicos e epidemiológicos, entre outros. Já a análises da eficácia atestada por meio de alegações de propriedades funcionais ou de saúde envolve adicionalmente a avaliação de estudos clínicos, que possibilitam a associação entre o consumo do alimento e o benefício alegado.



A necessidade de avaliação de segurança da área parte da premissa de que a exposição a novas substâncias ou a substâncias já presentes na alimentação em quantidades muito superiores às consumidas normalmente pode acarretar alto riscos à saúde. Assim, a avaliação de segurança busca identificar substâncias que estejam presentes em novos alimentos, novos ingredientes, medicamentos veterinários, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia que possam causar efeitos adversos e estabelecer níveis de consumo que sejam seguros. A avaliação é, desta forma, fundamentada no processo de análise de risco.

Legalmente, a análise de risco de alimentos é embasada pela Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. O inciso II do § 1º do art. 8º incumbe à Agência a regulamentação, o controle e a fiscalização de alimentos, bebidas, águas envasadas, insumos, embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. A Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999 estabelece as diretrizes básicas para avaliação de risco e segurança dos alimentos.

A nível mundial, o *Codex Alimentarius* estabelece no guia CAC/GL 62-2007 os princípios para análise de risco para serem aplicados pelos governantes e garantir a segurança dos alimentos. Além deste guia, são consideradas como referência para as análises de risco na área de alimentos as publicações do JECFA (Comitê misto FAO/OMS de especialistas de aditivos alimentares), os protocolos e guias da OCDE (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico), referências de outras autoridades reguladoras, como a EFSA (Agência Europeia de Segurança Alimentar), além de outras publicações internacionalmente reconhecidas para casos específicos.

Assim, a análise de risco é fundamentada nos princípios mundialmente aceitos e embasada cientificamente. Considera-se a definição de que o risco é a probabilidade de se ter um efeito adverso relacionado a um perigo específico. Consiste em um processo estruturado composto por quatro fases: identificação do perigo, caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco.

A primeira fase identifica os perigos existentes em relação ao consumo do ingrediente/alimento/substância, observando as características de identidade, natureza, origem, composição química, forma de produção. Os perigos podem ser microbiológicos, químicos ou físicos.

Como exemplo de perigos avaliados tem-se bisfenol A em materiais em contato com alimentos (associado como efeito negativo de desregulador do sistema endócrino), tartrazina como aditivo alimentar (associada a casos de hipersensibilidade), compostos isolados ou sintetizados para uso em suplementos alimentares (associados a diversos efeitos adversos, como dano hepático e renal), uso de cepas novas como probióticos (preocupação com resistência antimicrobiana e até infecções sistêmicas), extratos vegetais e concentrados contendo substâncias de preocupação à saúde, enzimas obtidas por microrganismos geneticamente modificados.

A partir dos perigos identificados, a fase de caracterização do perigo consiste na avaliação de curvas dose-resposta, com a identificação das substâncias com potencial risco à saúde e determinação de níveis de consumo seguro. Essa fase engloba a avaliação de estudos toxicológicos, considerando:

- estudos de genotoxicidade: conjunto de estudos que permitem identificar substâncias que podem causar danos hereditários em humanos, prever o potencial carcinogênico genotóxico quando não se tem dados de carcinogenicidade e contribuir para a compreensão do mecanismo de ação de substâncias carcinogênicas;

- toxicidade subcrônica: estudos em animais, geralmente mamíferos, com tempo adequado que permite avaliar os efeitos adversos relacionados à ingestão repetida por período prolongado, identificando os principais efeitos tóxicos, os órgãos alvo, possibilidade de acumulação em tecidos e órgãos específicos. Possibilita a definição de doses que correspondem a um nível particular de efeito adverso ou dose na qual não são observados efeitos adversos (NOAEL);

- toxicidade crônica/carcinogenicidade: estudos realizados geralmente com animais mamíferos que permite avaliar os efeitos de uma substância/ingrediente após consumo prolongado e exposição contínua. Identifica os principais efeitos crônicos e carcinogênicos e possibilita determinar relações dose-resposta. Os efeitos crônicos avaliados englobam efeitos neurológicos, fisiológicos, bioquímicos, hematológicos e morfológicos relacionados à exposição. Estes estudos permitem a definição de doses que correspondem a um nível particular de efeito adverso ou dose na qual não são observados efeitos adversos (NOAEL);

- toxicidade reprodutiva/no desenvolvimento: estudos realizados geralmente com espécies de mamíferos que permite avaliar efeitos da exposição à substância no sistema reprodutivo e no desenvolvimento de filhotes cujos pais foram expostos à substância antes, durante e após o acasalamento.

Dependendo dos efeitos adversos observados nos estudos descritos acima, outros podem ser solicitados de forma a identificar perigos específicos, como imunotoxicidade (efeitos adversos no sistema imunológico).

A terceira fase da análise do risco considera os níveis prováveis de ingestão de substâncias de preocupação, levando em conta os padrões de consumo de alimentos, as finalidades e as condições de uso da substância/ingrediente (concentração, tipos de alimentos adicionados, forma de apresentação). Estes dados permitem estabelecer uma exposição previsível ao alimento/ingrediente ou a substâncias específicas presentes no alimento/ingrediente.

A fase de caracterização do risco integra as três fases anteriores, incluindo as incertezas remanescentes, para gerar uma estimativa qualitativa ou quantitativa da probabilidade de ocorrência de um efeito adverso. Geralmente é feita por meio da comparação entre o valor de segurança e a estimativa de exposição.

Desta forma, a análise de risco engloba a avaliação de uma série de estudos toxicológicos e informações técnicas e científicas que são avaliados segundo metodologia mundialmente reconhecida de forma a garantir que o consumo regular e contínuo do produto ou ingrediente é seguro.

Ressalta-se, por fim, os procedimentos adotados pela Anvisa na avaliação de segurança e eficácia é convergente com as regras aplicadas por outras autoridades estrangeiras de avaliação ou reguladoras, incluindo a EFSA e as autoridades americana, canadense e da Austrália e Nova Zelândia.

O Quadro 2 sintetiza os entendimentos apresentados neste tópico e faz uma correlação entre as atividades econômicas, mais precisamente categorias de alimentos, e sua classificação de risco para fins da avaliação de segurança e eficácia.

Quadro 2 – Classificação de riscos das categorias de alimentos no âmbito da avaliação de segurança e eficácia

Categoria de Produto	Classificação de Risco (*)	Avaliação de Segurança e Eficácia
Aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em alimentos na finalidade tecnológica pretendida	Risco II	Não requer avaliação de segurança de segurança
Substâncias usadas na fabricação de materiais que entram em contato com alimentos, usadas conforme definido em regulamento técnico específico	Risco II	Não requer avaliação de segurança de segurança
Resíduos de medicamentos veterinários em alimentos, com limites máximos, ingestão diária aceitável e dose de referência aguda estabelecidos	Risco II	Não requer avaliação de segurança de segurança
Alimentos e ingredientes com histórico de consumo no Brasil ou reconhecidamente seguros pela Anvisa	Risco II	Não requer avaliação de segurança de segurança
Ingredientes sem potencial alergênico ou avaliado pela Anvisa	Risco II	Não requer avaliação de segurança de segurança

Aditivos alimentares, incluindo aromas obtidos de espécies botânicas regionais aditivos;	Risco III	Requer avaliação de segurança de segurança
Coadjuvantes de tecnologia de fabricação de alimentos, incluindo enzimas;	Risco III	Requer avaliação de segurança de segurança
Substâncias usadas na fabricação de materiais que entram em contato com alimentos;	Risco III	Requer avaliação de segurança de segurança
Resíduos de medicamentos veterinários em alimentos;	Risco III	Requer avaliação de segurança de segurança
Novos alimentos e novos ingredientes, incluindo probióticos e enzimas ativas	Risco III	Requer avaliação de segurança de segurança
Ingredientes com potencial alergênico	Risco III	Requer avaliação de segurança de segurança

(\*) Para este tipo de ato de liberação não há risco classificado no nível I, ou seja, de baixa relevância para a saúde, considerando-se tanto a probabilidade de ocorrência quanto à severidade associada.

### Conclusão

O racional ora apresentado demonstra que os atos de liberação atualmente exigidos na área de alimentos são restritos a situações onde imperam riscos elevados à saúde ou alta incerteza sobre a segurança ou eficácia do consumo do produto ou ingrediente.

Outrossim, esses controles se justificam sob ponto de vista regulatório na medida em que são relevantes para gerir riscos não alcançados pelo controle pós-mercado, tornando mais eficiente a atuação sanitária e trazendo benefícios à população.

[1] [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf?sequence=1)

[2] [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html)

[3] [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia\\_global\\_alimentacao\\_saudavel.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_global_alimentacao_saudavel.pdf)

### Referências

Australian Government. Federal Register of Legislation. Australia New Zealand Food Standards Code – Standard 1.5.1 – Novel Foods. 13 April 2017a.

Australian Government. Federal Register of Legislation. Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 25 – Permitted novel foods. 13 April 2017b.

Canada Government. Food and Drugs Regulations. Part B Foods. C.R.C., 870. Division 28. Last amended on November 23, 2018.

Louzada et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. Rev Saúde Pública 2015, 49: 38.

Regulamento (UE) 1935/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de outubro de 2004, relativo aos materiais e objetos destinados a entrar em contato com os alimentos e que revoga as Diretivas 80/590/CEE e 89/109/CEE.

Regulamento (UE) 1331/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2008 estabelecimento um procedimento de autorização comum para aditivos alimentares, enzimas alimentares e aromatizantes alimentares.

Regulamento (UE) 1332/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2008 relativo às enzimas alimentares e que altera a Diretiva 83/417/CEE do Conselho, o Regulamento (UE) 1493/1999 do Conselho, a Diretiva 2000/13/CE, a Diretiva 2001/112/CE do Conselho e o Regulamento (UE) 258/97.

Regulamento (UE) 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2008 relativo aos aditivos alimentares.

Regulamento (UE) 1334/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2008 relativo aos aromas e a determinados ingredientes alimentares com propriedades aromatizantes utilizados nos e sobre os gêneros alimentícios e que altera o Regulamento (CEE) 1601/91 do Conselho, os Regulamentos (UE) 2232/96 e (UE) 110/2008 e a Diretiva 2000/13/CE.

Regulamento (UE) 2283/2015 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de novembro de 2015 relativo a novos alimentos, que altera o Regulamento (UE) 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho e que revoga o Regulamento (UE) 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (UE) 1852/2001 da Comissão.

OCDE. Risk and Regulatory Policy: Improving the Governance of Risk. 2010.

US FDA. *Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Section 201.*

## ANEXO V

### ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO - COSMÉTICOS E SANEANTES

#### Importância dos produtos saneantes e cosméticos para a saúde da população e os riscos associados ao seu consumo

Os produtos saneantes domissanitários são substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento da água. Com relação à simples higienização, a maioria das categorias pode ser regularizada por meio de procedimento simples e totalmente eletrônico. Para os demais, há necessidade de uma avaliação minuciosa uma vez que o potencial de risco à saúde das pessoas é alto devido à toxicidade das substâncias empregadas na formulação. Os produtos saneantes que estão sujeito a registro são distribuídos em diversas categorias tais como: detergentes (incluindo detergente enzimático para uso hospitalar) e congêneres (produtos corrosivos); desinfetantes (destinados ao uso geral, à indústria de alimentos e afins, para aplicação em roupas e tecidos, para tratamento de piscinas e água para consumo, a lactários, a ambientes hospitalares, dentre outros usos específicos); sanitizantes (destinados ao uso geral, à indústria de alimentos e afins, para aplicação em roupas e tecidos, inclusive roupas hospitalares, dentre outros usos específicos); água sanitária; alvejantes, esterilizantes; desinfestantes ( inseticidas , repelentes, raticidas, moluscidas); fungicidas, algicidas; produtos biológicos e para aplicação em jardinagem amadora.

Estas categorias de produtos saneantes requerem a comprovação da segurança e eficácia, além de indicações e recomendações em rotulagem específicas, a fim de proporcionarem a higienização, desinfecção de ambientes (domiciliar, industrial e hospitalar) e desinfestação ( domiciliar, industrial), sendo esta ação bastante empregada em campanhas em saúde pública, implicando em ambientes controlados de diversos agentes nocivos que possam trazer danos à saúde.

A aprovação de produtos saneantes sem avaliação técnica pode resultar em potenciais riscos à saúde dos consumidores, seja pela toxicidade inerente ao produto ou pela sua ineficácia, em especial, os relacionados à desinfecção (ação antimicrobiana) e desinfestação (inseticidas). Desinfetantes hospitalares podem ser utilizados em hospitais sem a devida comprovação de eficácia e segurança no combate aos microrganismos patogênicos, levando ao aumento significativo de infecções hospitalares, gerando um custo ainda maior para a sociedade. Da mesma forma, produtos desinfestantes ineficientes empregados no controle de pragas e vetores de doenças, tornando ineficientes as ações de saúde pública como a do combate ao mosquito transmissor de doenças com a dengue.

Quanto aos ingredientes ativos em monografias para produtos domissanitários, estes são avaliados a fim de que seja comprovado que suas características toxicológicas não representem risco à saúde humana, nem acarretem impactos danosos ao meio ambiente.

Já os produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado. Frisamos que, atualmente, há apenas 5 categorias de produtos cosméticos sujeitos a registro, que são: alisantes, protetores solares, bronzeadores, gel antisséptico para mãos e repelente de insetos. São produtos que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Além disso, a eficácia de protetores solares, bronzeadores, gel antisséptico para mãos e repelente de insetos está associada à prevenção de doenças, enquanto que há um alto índice de reações adversas relacionadas ao uso de alisantes.

É importante ressaltar que a eficácia de protetores solares, bronzeadores, gel antisséptico para mãos e repelente de insetos está associada à prevenção de doenças e essas categorias não são enquadradas como cosméticos em alguns países. Por exemplo, protetores solares e produtos antissépticos são medicamentos nos Estados Unidos e repelentes são pesticidas registrados pela EPA (United States Environmental Protection Agency) no mesmo país. No que tange aos alisantes capilares, estes possuem substâncias que são irritantes para pele e mucosas. Quando formulados ou utilizados inadequadamente podem causar danos ao couro cabeludo, ao sistema respiratório ou aos cabelos. Há anos, as notificações de eventos adversos recebidas pela Anvisa referentes ao uso de produto cosmético associado com o procedimento de alisamento representam o maior número de notificações de eventos adversos de cosméticos, incluindo até mesmo morte.

Apesar de todas as discussões realizadas sobre a simplificação de regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, até o momento, não foi levantada a possibilidade de dispensa de envio de informações desses produtos para a Anvisa. Pelo contrário, com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 142, DE 17 de março de 2017, foi requerido o envio de mais informações sobre os produtos descartáveis.

#### **Breve relato sobre o atual cenário regulatório referente aos produtos saneantes**

Os produtos saneantes possuem classificação de risco própria (Risco I e II) conforme estabelecido pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 59, de 17 de dezembro de 2010. Essa classificação leva em consideração exatamente o potencial de perigo inerente aos produtos quanto à toxicidade das substâncias e suas concentrações no produto, à finalidade de uso, às condições de uso, à ocorrência de problemas anteriores, à população provavelmente exposta, à frequência de exposição e sua duração e às formas de apresentação dos produtos.

Além disso, a depender da categoria do produto, o gerenciamento do risco é ainda mais rigoroso, a exemplo dos desinfetantes, cujo registro só é concedido após a comprovação de que quesitos como toxicidade oral aguda, dérmica e inalatória, irritabilidade dérmica e ocular, sensibilização dérmica, estabilidade, avaliação de risco da formulação e outros aspectos, se apresentem dentro dos limites aceitáveis estabelecidos, inclusive em quantidade, bem como da minuciosa verificação das informações obrigatórias para rotulagem, que é a forma de comunicação dos possíveis riscos aos consumidores/usuários. E com o fito de mitigar a probabilidade do perigo se materializar com o uso de saneantes, diversos regramentos foram editados para tratar das peculiaridades de categorias distintas desse segmento.

Via de regra, para o registro de saneantes, é necessário também a apresentação de ensaios e estudos conduzidos por laboratórios habilitados, no sentido de comprovar sua eficácia e outros aspectos de segurança. Esse material também é avaliado pelos técnicos responsáveis da área, o que se constitui uma importante etapa do gerenciamento do risco desses produtos.

Mas a área técnica, a partir da provocação da própria Agência, à reboque do seu Planejamento Estratégico, vem empregando medidas, exatamente a partir do levantamento do risco, voltadas à simplificação dos seus processos e procedimentos, buscando flexibilizar e simplificar seu atos de liberação, seja por meio da adoção de ferramentas eletrônicas ou por meio de reavaliação dos requisitos regulatórios. Exemplo disso é a regularização de produtos saneantes considerados de baixo risco à saúde (Risco I), denominados Isentos de Registro, os quais podem ser apenas **notificados** junto ao Sistema de Peticionamento da Anvisa. Essa operação é realizada de forma totalmente eletrônica, o que possibilita o início da comercialização em até 48 horas, com regras estabelecidas pela RDC nº 42, de 13 de agosto de 2009. Observa-se, portanto, que esse procedimento é uma iniciativa que já atende perfeitamente à pretensão do Decreto 10.178/2019.

No entanto, existem outras iniciativas que podem corroborar ainda mais com os objetivos do Decreto em comento, como por exemplo, os certificados e certidões exarados por esta área técnica para confirmar a regularidade de produtos saneantes junto a outros países ou instituições. Embora já tenham sido envidados esforços para migrar a emissão desses documentos para o formato eletrônico, ainda esbarramos em entraves que impedem a evolução do sistema nesse sentido. Mas com a execução do Plano de Transformação Digital da Anvisa, essa etapa e outras, certamente, serão aceleradas.

Recentemente, e como uma das entregas previstas no Plano de Transformação Digital, a área de saneantes foi contemplada com a migração das solicitações pertinentes aos seus "serviços" para o sistema SOLICITA. Essa etapa permite que as petições das empresas, sejam elas relacionadas ao registro ou pós-registro de produtos, conforme atos de liberação que serão explanados mais à frente nesse documento, sejam realizadas em formato totalmente eletrônico, sem necessidade do envio de documentos físicos, facilitando assim o acesso aos serviços dessa Agência e diminuindo custos para o setor regulado.

Com o objetivo de desburocratizar ainda mais os serviços prestados, a área de Saneantes está finalizando proposta de regulamento que vai facilitar a rotina das empresas em relação às alterações de rotulagem que estas promovem em seus produtos após a concessão do registro, estabelecendo as alterações que não mais necessitarão ser comunicadas à Anvisa e aquelas que, apesar de necessitarem ser informadas a esse órgão, serão de aprovação imediata, semelhante ao que já é praticado na área de Cosméticos. Trata-se, portanto, de outra ação que vai ao encontro dos objetivos do Decreto.

#### **Breve relato sobre o atual cenário regulatório referente aos produtos cosméticos**

As categorias ou tipos de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são classificadas em grau I ou II, em função da probabilidade de ocorrência de efeitos não desejados devido ao uso inadequado do produto, da sua formulação, da finalidade de uso, das áreas do corpo a que se destinam e dos cuidados a serem observados quando de sua utilização, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 7, de 10 de fevereiro de 2015.

Essa classificação surgiu com a Resolução - RES nº 335, de 22 de julho de 1999, momento em que a forma de regularização dos produtos foi alterada de REGISTRO para: REGISTRO PARA PRODUTOS GRAU 2 ou NOTIFICAÇÃO PARA PRODUTOS GRAU 1. Ambos passavam por análise técnica, porém a análise técnica dos notificados era mais simplificada.

Apesar de não ter sido realizada revisão formal dessa classificação desde 1999, foram realizadas várias simplificações nos atos públicos liberação desses produtos com base na reavaliação do risco sanitário, descritas a seguir:

- Com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 343, de 13 de dezembro de 2005, as notificações de produtos grau 1 passaram a ser realizadas de forma totalmente eletrônica e sem análise técnica antes da fabricação e comercialização desses produtos.
- A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 4, de 30 de janeiro de 2014, estabeleceu o registro simplificado para algumas categorias de produtos grau 2. O registro simplificado era deferido sem análise técnica.
- A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 7, de 10 de fevereiro de 2015, definiu que apenas produtos das categorias infantil, bronzeador, protetor solar, repelente de insetos, gel antisséptico para mãos, produtos para alisar os cabelos continuariam sujeitos a registro, sendo que os demais seriam apenas notificados. Neste momento, a maioria das categorias grau 2 também passaram a ser sujeitas a notificação sem análise técnica.

- A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 237, de 16 de julho de 2018, alterou a RDC 7/2015, estabelecendo a notificação sem análise técnica para produtos infantis.
- A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 250, de 21 de novembro de 2018, definiu os casos de necessidade de alteração de rotulagem na regularização de produtos e de coexistência de artes de rotulagens. Com isso, alterações de rotulagem mais simples passaram a ser dispensadas de qualquer ato público de liberação e produtos que necessitavam de processos de regularização distintos puderam ser regularizados por meio do mesmo processo.
- A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 312, de 10 de outubro de 2019, aumentou o prazo de validade da regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de 5 anos para 10 anos.

#### Racional utilizado na avaliação dos riscos dos atos públicos de liberação

Tendo em vista a própria definição dos produtos cosméticos e saneantes dada acima depreende-se a importância da regulamentação dessas categorias de produtos, de forma a garantir a promoção e proteção da saúde da população, objetivos estes que norteiam as ações dessa Agência.

Apesar das determinações trazidas pelo Decreto 10.178/2019 serem recentes, a Anvisa já vem percorrendo nos últimos anos o caminho da simplificação de procedimentos de regularização de produtos sujeitos a vigilância sanitária, com foco no gerenciamento de risco, uma vez que a missão da Agência é "Proteger e promover a saúde da população, mediante intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos a vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde."

A aprovação de determinadas petições de produtos cosméticos e saneantes sem a devida avaliação técnica pode trazer riscos à saúde dos consumidores seja pela toxicidade inerente ao produto ou pela sua ineficácia. Este último fator pode se reverter em muitos prejuízos ao Estado Brasileiro, pois conforme já citado, a ineficácia de determinados produtos com função saneante ou cosmética pode implicar no surgimento de doenças, no aumento significativo de infecções hospitalares e numa maior propagação de pragas e vetores de doenças. Além disso, produtos em desacordo demandarão mais ações de fiscalização, as quais tem um custo envolvido e demandam mais servidores, num cenário em que a Agência já vem operando no limite dos seus recursos humanos e financeiros.

Percebe-se, então, a necessidade de uma classificação de risco dos atos públicos de liberação que levem em consideração as características intrínsecas de cada produto, os potenciais efeitos do consumo destes à saúde da população e os procedimentos adequados para recebimento dos dados, informações e estudos que subsidiem a aprovação ou liberação por parte da Anvisa.

QUADRO RESUMO												
CLASSIFICAÇÃO DO ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO												
Risco I	<b>Definição:</b> leve, irrelevante ou inexistente											
	<b>Procedimento de liberação:</b> Não há necessidade de comunicação prévia à Anvisa											
Risco I	<p><b>Petições de regularização inicial:</b></p> <p>Considerando o exposto e as consequências do enquadramento de atos de liberação como nível I, entende-se que a avaliação da possibilidade de classificação de atos público de liberação para a regularização inicial dos produtos em questão como nível I para fins de atendimento do Decreto 10.178, de 18 de dezembro de 2019, deve ser realizada através de discussão ampla com a participação mínima das áreas responsáveis pela avaliação de queixas técnicas e reações adversas desses produtos em conjunto com as áreas responsáveis pelo registro. Como não foi possível realizar essa discussão no primeiro semestre de 2020 devido ao aumento de demandas resultantes da pandemia e que, possivelmente não será possível realizar essa atividade enquanto durar a pandemia, sugerimos a classificação da maioria dos atos públicos de liberação para produtos que hoje são notificados no nível II.</p>											
	<p><b>Petições pós-regularização :</b></p> <p>Em relação às petições posteriores ao ato de regularização, há procedimentos de alteração de rotulagem de produtos cosméticos que não necessitam de comunicação prévia à Anvisa (RDC 250/2018), estando portanto enquadradas como Risco I e há processo regulatório em andamento para permitir que determinadas alterações de rotulagem de produtos saneantes também possam ser realizadas sem necessidade de comunicação à Anvisa (Consulta Pública 854/2020).</p> <p>Conforme dados disponibilizados para o Relatório de Gestão de 2019, entre janeiro e dezembro de 2019, cerca de 23,6 % das petições pós-registro submetidas na área de saneantes se referem a alterações de rotulagem, onde muitas das quais envolvem itens que não possuem impacto no risco dos produtos, como cor, layout e logomarcas, não precisando portanto serem submetidos à avaliação técnica.</p> <p>Portanto, o texto da Consulta Pública 854/2020 visa diminuir o número de avaliações em petições secundárias que não apresentam um risco sanitário alto e também possibilitar até mesmo a dispensa de algumas notificações à Anvisa.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">2019</th> </tr> <tr> <th>PRODUTOS</th> <th>TOTAL DE PETIÇÕES DE ALTERAÇÃO DE REGISTRO</th> <th>TAXA DE PETIÇÕES DE ALTERAÇÃO DE REGISTRO EM RELAÇÃO AO TOTAL DE PETIÇÕES PÓS-REGISTRO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COSMÉTICOS</td> <td>301</td> <td>29,1 %</td> </tr> <tr> <td>SANEANTES</td> <td>656</td> <td>23,6 %</td> </tr> </tbody> </table>	2019			PRODUTOS	TOTAL DE PETIÇÕES DE ALTERAÇÃO DE REGISTRO	TAXA DE PETIÇÕES DE ALTERAÇÃO DE REGISTRO EM RELAÇÃO AO TOTAL DE PETIÇÕES PÓS-REGISTRO	COSMÉTICOS	301	29,1 %	SANEANTES	656
2019												
PRODUTOS	TOTAL DE PETIÇÕES DE ALTERAÇÃO DE REGISTRO	TAXA DE PETIÇÕES DE ALTERAÇÃO DE REGISTRO EM RELAÇÃO AO TOTAL DE PETIÇÕES PÓS-REGISTRO										
COSMÉTICOS	301	29,1 %										
SANEANTES	656	23,6 %										
Risco II	<b>Definição:</b> moderado											
Risco II	<b>Procedimento de liberação:</b> decisão administrativa automatizada, via mero deferimento após a apresentação de todos os dados e informações exigidas por norma específica											
Risco II	<p><b>Petições de regularização inicial:</b></p> <p>Ressalta-se que o fato dos produtos cosméticos e saneantes notificados não serem submetidos à análise prévia antes da liberação para comercialização não significa que essa comunicação à Anvisa seja dispensável. Isso porque as informações desses produtos no banco de dados da Agência são importantes para:</p>											

- Agilizar a investigação de reclamações relativas aos produtos, por meio da verificação se o produto cumpre com os requisitos sanitários estabelecidos em normas;
- Estimar o impacto advindo de propostas de alterações de normas, uma vez que é possível rastrear quantos produtos e empresas serão atingidos pela alteração.
- Atender demandas que questionam quantos produtos possuem determinadas características para fins diversos, geralmente solicitadas pelo Ministério da Saúde, Vigilâncias Sanitárias ou Ministério Público.
- Fornecer subsídios técnicos para discussão de requisitos de normas, assim como para avaliação de produtos inovadores.

A fim de fornecer uma ideia quantitativa do volume de petições nessa situação, seguem os seguintes dados disponibilizados para o Relatório de Gestão de 2019, entre janeiro e dezembro de 2019:

2019		
PRODUTOS	TOTAL DE PRODUTOS NOTIFICADOS	TAXA DE PRODUTOS NOTIFICADOS EM RELAÇÃO AO TOTAL DE PRODUTOS REGULARIZADOS
COSMÉTICOS	54.078	98,85%
SANEANTES	5.524	80,35 %

Portanto, estando a empresa regularizada junto à Anvisa, grande parte das petições de produtos cosméticos e saneantes já recebem a liberação imediata para a comercialização.

**Petições pós-regularização :**

Em relação às petições posteriores ao ato de regularização, há processo regulatório em andamento para permitir que determinadas alterações de rotulagem de produtos saneantes também possam ser notificadas por meio eletrônico, obtendo aprovação imediata (Consulta Pública 854/2020).

**Definição:** alto

**Procedimento de liberação:** o deferimento deve se dar somente após uma decisão administrativa robusta com detalhada análise.

**Petições de regularização inicial:**

O registro foi considerado como a forma de regularização adequada para prevenir riscos associados à determinadas categorias de produtos cosméticos e saneantes, já explanadas acima, cuja liberação de comercialização sem avaliação técnica poderá trazer riscos à saúde dos consumidores seja pela toxicidade inerente ao produto ou pela sua ineficácia.

**Petições pós-regularização :**

Com relação aos produtos atualmente registrados, entendemos que o risco descrito permite a classificação da maioria de seus atos públicos de liberação com nível III, entretanto avaliamos que algumas alterações (pós-registro) poderiam ser enquadradas no nível II e I, conforme risco associado. Outras petições, embora tenha um risco sanitário intrínseco associado a sua liberação, poderia ser automatizado, desde que o atual sistema fosse modificado.

**Conclusão**

Ao impulsionar a reavaliação dos atos públicos de liberação sob responsabilidade dos órgãos da Administração Pública Federal, o Decreto nº 10.178/2019 trouxe importantes contribuições às ações que já tem sido desenvolvidas por essa Agência nos últimos anos no sentido da desburocratização e racionalização dos recursos, sem contudo afastar-se da sua missão institucional de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, conforme preconiza a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.

Neste contexto, a regulação surge como um dos principais instrumentos por meio dos quais o Estado promove aumento de eficiência, crescimento econômico e bem-estar social. No entanto, ela também pode se tornar obstáculo, ser excessiva, impedir a inovação ou criar barreiras desnecessárias ao comércio, à concorrência, ao investimento e à eficiência econômica. Diante disso, a aplicação da categorização do grau de risco aos atos públicos de liberação visa o equilíbrio entre o setor regulado e os entes reguladores. Especificamente, em relação ao escopo de atuação da Anvisa, esse equilíbrio se torna ainda mais relevante, tendo em vista que a liberação equivocada de comercialização de um dado produto, por exemplo, pode trazer sérios prejuízos à saúde da população.

**ANEXO VI**

**ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO- MEDICAMENTOS**

**Análise**

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed é a instância da ANVISA que abrange as gerências e coordenações responsáveis pela análise de procedimentos relacionados ao registro de medicamentos e produtos biológicos, atuando na regulação das atividades de empresas produtoras desses produtos no pré-mercado.

Dessa forma, ao avaliar o pedido de registro de um medicamento, a Anvisa tem como objetivo decidir:

1. Se o medicamento é seguro e eficaz no seu uso proposto e se os seus benefícios superam os seus riscos;
2. Se o método de fabricação do medicamento e seus controles asseguram a qualidade do produto e mantem sua identidade, potência, estabilidade e pureza;
3. Se a embalagem e a bula do medicamento são adequadas para informar e esclarecer sobre suas indicações, efeitos colaterais, eventos adversos e riscos;

4. Se as ações de monitoramento pós-aprovação propostas pela empresa estão apropriadas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados ao medicamento em seu uso na vida real.

Além de todas as atividades supracitadas, é de grande importância a avaliação de documentação prévia à submissão do registro de medicamentos, como atos relacionados ao registro e pós-registro de Insumos Farmacêuticos Ativos - IFAs, indicação de medicamentos de referência, anuência em pesquisas clínicas realizadas no Brasil, habilitação e certificação de Centros de Estudos de Equivalência e Bioequivalência, para condução de estudos comparativos, e verificação de documentação administrativa.

De acordo com o Decreto nº 10.178/2019, que regulamenta a Lei nº 13.874/2019, para dispor sobre os critérios e os procedimentos para a classificação de risco de atividades econômicas, essas atividades deverão ser classificadas em risco I, II ou III, em virtude da probabilidade de ocorrência de eventos danosos e da extensão, gravidade ou o grau de irreparabilidade do impacto causado à sociedade na hipótese de ocorrência de evento danoso.

Medicamentos e Insumos farmacêuticos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas ou paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, ficam sujeitas a requisitos específicos, conforme estabelecido na Lei 6360/1976. Dessa forma, as ações de concessão de registro e alterações pós-registro de medicamentos e insumos farmacêuticos, assim como atividades relacionadas direta ou indiretamente, foram classificadas com grau de risco III, por sua relevância implicar alto risco.

Atividades administrativas simplificadas decorrentes de solicitações de atos públicos de liberação de atividades econômicas foram enquadradas no nível de risco II.

O ato de revalidação de registro tem a previsão de concessão automática, o que não impede a continuação da análise da revalidação de registro, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de revalidação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado ou ratificá-lo, deferindo o pedido de revalidação. Dessa forma, o ato foi classificado com risco II.

Tendo em vista que não foram identificadas atividades econômicas que dispensam a solicitação de qualquer ato público de liberação, não houve o enquadramento de atos no nível de risco I.

Após a alteração da Lei 6360/1976 pela Lei 13411/2016, foi estabelecido que os prazos máximos para decisão final nos processos de registro e alterações pós-registro de medicamentos são, respectivamente, trezentos e sessenta e cinco dias e cento e oitenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo. Para atos com similaridade de atividade, seja com o registro ou com o pós-registro de medicamentos, os mesmos prazos foram previstos.

Alguns atos de competência da GGMed possuem seus prazos previstos em resoluções específicas. Para os atos que não possuem prazo previsto em resoluções específicas e para os quais não foi possível estabelecer uma similaridade com atividades com prazo já previsto, foi estabelecido prazo com base na experiência da área responsável pela execução do trabalho, já consagrado.

O racional para categorização de risco e o prazo para cada ato de liberação econômica da GGMed está descrito a seguir:

ATO	Justificativa para a categorização de risco e prazo
Registro de Medicamentos e Produtos Biológicos	Medicamentos e insumos farmacêuticos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, ficam sujeitos, a requisitos específicos, conforme estabelecido na Lei 6360/1976. Dessa forma, é necessário, para esse tipo de produto, que através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários; quando se trate de droga ou medicamento cuja elaboração necessite de aparelhagem técnica e específica, prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado ao seu manuseio ou contrato com terceiros para essa finalidade. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência de registro de medicamentos e insumos farmacêuticos, a ação foi classificada com risco III. De acordo com a Lei 6360/1976, foi estabelecido, como prazo máximo para a anuência de registro de medicamentos e insumos farmacêuticos, 365 dias.
Alterações pós registro de Medicamentos e Produtos Biológicos	Medicamentos e insumos farmacêuticos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, ficam sujeitos, a requisitos específicos, conforme estabelecido na Lei 6360/1976. Dessa forma, é necessário, para esse tipo de produto, que através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários; quando se trate de droga ou medicamento cuja elaboração necessite de aparelhagem técnica e específica, prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado ao seu manuseio ou contrato com terceiros para essa finalidade. A referida lei estabelece ainda, em seu artigo 19, que será cancelado o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos, sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações anunciadas em bulas, rótulos ou publicidade. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência de alterações pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, a ação foi classificada com risco III. De acordo com a Lei 6360/1976, foi estabelecido, como prazo máximo para anuência de alterações pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, 180 dias.

Renovação de Registro de Medicamentos e Produtos Biológicos	De acordo com a Lei 6360/1976, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - definirá por ato próprio o prazo para renovação do registro dos produtos de que trata a Lei, não superior a 10 (dez) anos, considerando a natureza do produto e o risco sanitário envolvido na sua utilização. Para a classe de medicamentos e produtos biológicos, a RDC 319/2019 estabelece o prazo de 10 (dez) anos para o registro de medicamentos. A revalidação do registro deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se não houver sido esta proferida até a data do término daquela. Tendo em vista que a revalidação automática não impedirá a continuação da análise da revalidação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de revalidação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo, deferindo o pedido de revalidação, o ato de renovação de registro foi classificado com risco II.
Certificado de Registro de Medicamentos	A resolução RDC 2/2012 institui o protocolo eletrônico para emissão de Certificado de Registro de Medicamento e Certidão de Registro para Exportação de Medicamento. Certificado de registro de medicamento é o documento declaratório emitido pela ANVISA contendo informações sobre determinado medicamento registrado no Brasil. A emissão do Certificado de Registro de Medicamento configura ato administrativo declaratório, não submetido à análise técnica de mérito e não passível de recurso administrativo. Caso sejam verificadas inconsistências nas informações referentes à apresentação do medicamento objeto da Certidão ou Certificado, a empresa deverá peticionar Solicitação de Correção de Dados na Base, conforme a categoria de registro do medicamento, sem necessidade de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária. Tendo em vista que a emissão de Certificado de Registro de Medicamentos é uma petição administrativa, foi classificada com risco I. Considerando que, apesar de ser uma petição administrativa, é necessário a verificação da conformidade dos dados referentes à apresentação do medicamento objeto da Certidão ou Certificado, além de haver intensa solicitação desse tipo de documento, convencionou-se por considerar o mesmo prazo para a análise de petições pós-registro, trazido pela Lei 13.411/2016.
Autorização de Fabricação p/ fim Exclusivo de Exportação de Medicamento	A Portaria 385/MS/SNVS, de 29 de agosto de 1997 aprova o modelo de autorização de fabricação para fim exclusivo de exportação. A Autorização para Fim Exclusivo de Exportação é um documento emitido pela ANVISA autorizando a empresa a fabricar o produto no Brasil, de acordo com o Registro no país Importador, não estando sua comercialização permitida no território nacional. A documentação descreve o produto e sua formulação; é específico para exportação; exige que a empresa cumpra com as BPF e que o produto esteja registrado no país importador; sua utilização é para fim de alteração de registro no país importador. A emissão da Autorização de Fabricação p/ fim Exclusivo de Exportação de Medicamento não demanda análise técnica, apenas verificação quanto ao registro e CBPF, sendo classificada com risco I. Visto que não há similaridade com outra atividade da GGMed, foi convencionado um prazo de 30 dias.
Certidão de Registro para Exportação de Medicamento (modelo OMS e modelo Anvisa)	A resolução RDC 2/2012 institui o protocolo eletrônico para emissão de Certificado de Registro de Medicamento e Certidão de Registro para Exportação de Medicamento. Certidão de registro para exportação de medicamento é o documento declaratório emitido pela ANVISA contendo informações sobre determinado medicamento registrado no Brasil. Este documento tem finalidade exclusiva de exportação. A emissão da Certidão de Registro para Exportação de Medicamento configura ato administrativo declaratório, não submetido à análise técnica de mérito e não passível de recurso administrativo. Caso sejam verificadas inconsistências nas informações referentes à apresentação do medicamento objeto da Certidão ou Certificado, a empresa deverá peticionar Solicitação de Correção de Dados na Base, conforme a categoria de registro do medicamento, sem necessidade de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária. Tendo em vista que a emissão de Certificado de Registro de Medicamentos é uma petição administrativa, foi classificada com risco I. Considerando que, apesar de ser uma petição administrativa, é necessário a verificação da conformidade dos dados referentes à apresentação do medicamento objeto da Certidão ou Certificado, além de haver intensa solicitação desse tipo de documento, convencionou-se por considerar o mesmo prazo para a análise de petições pós-registro, trazido pela Lei 13.411/2016.
Desvinculação de Registros Concedidos por Meio do Procedimento Simplificado (clone)	A Resolução RDC 43/2014 dispõe sobre a desvinculação dos registros concedidos por meio do procedimento simplificado estabelecido pela RDC 31/2014. O registro de medicamento por meio do procedimento simplificado concedido ao ente público ou ao ente privado participante do processo de Parceria para Desenvolvimento Produtivo ou de

	<p>transferência de tecnologia, poderá ser desvinculado do registro do processo matriz. O petição de desvinculação do registro deverá ser instruído com a apresentação das cópias de toda a documentação constante do processo matriz, acrescidas das informações referentes ao nome de medicamento, layout de embalagem e dizeres legais presentes na bula e na rotulagem. Tendo em vista que a desvinculação de registro de medicamentos clones ocasiona uma importante alteração no registro do medicamento, se relacionando com a processo de internalização e transferência da tecnologia objeto da Parceria de Desenvolvimento Produtivo, obedecidas as disposições constantes do respectivo Termo de Compromisso celebrado com o Ministério da Saúde, a petição foi classificada com risco III. A análise técnica desse tipo de petição é considerada um pós-registro. Visto que a Lei 13.411/2016 definiu prazo de 180 dias para petições pós-registro, por similaridade foi proposto o mesmo prazo para a petição de Desvinculação de Registros Concedidos por Meio do Procedimento Simplificado.</p>
Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos	<p>Medicamentos e insumos farmacêuticos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, ficam sujeitos, a requisitos específicos, conforme estabelecido na Lei 6360/1976. Dessa forma, é necessário, para esse tipo de produto, que através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários; quando se trate de droga ou medicamento cuja elaboração necessite de aparelhagem técnica e específica, prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado ao seu manuseio ou contrato com terceiros para essa finalidade. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência de registro de medicamentos e insumos farmacêuticos, a ação foi classificada com risco III. De acordo com a Lei 6360/1976, foi estabelecido, como prazo máximo para a anuência de registro de medicamentos e insumos farmacêuticos, 365 dias.</p>
Alteração pós registro de Insumos Farmacêuticos Ativos	<p>Medicamentos e insumos farmacêuticos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, ficam sujeitos, a requisitos específicos, conforme estabelecido na Lei 6360/1976. Dessa forma, é necessário, para esse tipo de produto, que através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários; quando se trate de droga ou medicamento cuja elaboração necessite de aparelhagem técnica e específica, prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado ao seu manuseio ou contrato com terceiros para essa finalidade. A referida lei estabelece ainda, em seu artigo 19, que será cancelado o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos, sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações anunciadas em bulas, rótulos ou publicidade. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência de alterações pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, a ação foi classificada com risco III. De acordo com a Lei 6360/1976, foi estabelecido, como prazo máximo para anuência de alterações pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, 180 dias.</p>
Retificação de publicação	<p>O ato de Retificação de Publicação é decorrente de uma publicação liberada de forma equivocada pela Anvisa. Trata-se de uma petição administrativa, contudo, demanda análise e correção de cadastro. Dessa forma, foi classificada com risco I. Tendo em vista o alto quantitativo desse tipo de demanda, baseado na experiência da área responsável na execução do trabalho, já consagrado, o prazo estipulado foi de 180 dias.</p>
Solicitação de enquadramento de medicamento como isento de prescrição	<p>A RDC 98/2016 dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição. Medicamentos isentos de prescrição - MIPs são os medicamentos que podem ser dispensados sem exigência de prescrição médica. Critérios como tempo mínimo de comercialização, segurança, gravidade e frequência de eventos adversos, indicação para o tratamento, prevenção ou alívio de sinais e sintomas de doenças não graves e com evolução inexistente ou muito lenta e não apresentar potencial dependência são avaliados para esse enquadramento. Solicitação de enquadramento de medicamento como isento de prescrição são realizadas de forma a alterar o registro já vigente, sendo apresentada documentação técnica para respaldar a decisão da Anvisa. Visto que a Lei 13.411/2016 definiu prazo de 180 dias</p>



	para petições pós-registro, por similaridade foi proposto o mesmo prazo para petições de enquadramento de medicamento como isento de prescrição.
Solicitação de Indicação de Medicamento de Referência	De acordo com a Lei 6360, medicamento de referência é o produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. A RDC 35/2012 dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência. A empresa interessada em registrar ou que necessite realizar provas de bioequivalência/biodisponibilidade a fim de renovar o registro de medicamento genérico ou similar, utilizando como comparador um medicamento que ainda não conste na Lista de Medicamentos de Referência, deverá peticionar solicitação de indicação de medicamento de referência. O ato de eleição de um medicamento de referência, dessa forma, está intimamente relacionado à comprovação de segurança e eficácia de medicamentos genéricos e similares. Diante da sua relevância o ato de eleição de medicamentos de referência foi classificado como classe III. A eleição de Medicamentos de Referência demanda avaliação quanto à comercialização e regularidade de todos os produtos registrados e verificação de qual candidato melhor se enquadra nos critérios da RDC 35/2012, podendo demandar avaliação de mais de uma área. Dessa forma, o prazo de 90 dias foi proposto.
Comunicação de ausência de medicamento de referência no mercado nacional pela empresa interessada	A ausência do medicamento de referência no mercado nacional ou a impossibilidade de aquisição junto à empresa detentora do registro, deverá ser comunicada à Anvisa pelo interessado por meio de petição específica a ser encaminhada eletronicamente. De acordo com a RDC 35/2012, a Anvisa irá avaliar a ausência de comercialização do medicamento de referência do território nacional e encaminhará um ofício à empresa detentora do registro desse medicamento, para se manifestar sobre o local para aquisição do comparador pela empresa interessada. Tendo em vista que os trâmites serão realizados no âmbito administrativo, para que o mesmo medicamento registrado na Anvisa, e já eleito como referência, seja adquirido pela empresa interessada, a ação foi classificada com risco I. O prazo para manifestação diante da Comunicação de ausência de medicamento de referência no mercado nacional pela empresa interessada é definido pelo RDC 35/2012.
Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)	Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência em processo do DDCM, a ação foi classificada com risco III. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, sendo prevista a aprovação tácita, caso não haja manifestação da Anvisa. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão de Anuência em processo do DDCM seja 90 dias, dessa forma, é o prazo proposto.
Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - estudos complexos	Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência em processo do DDCM, a ação foi classificada com risco III. Conforme definido pela RDC 09/2015, após o recebimento do DDCM, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II, serão avaliadas em até 180 dias. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, não sendo prevista a aprovação tácita nesse caso, devido ao risco. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão

	de Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para estudos complexos seja de 180 dias, dessa forma, é o prazo proposto.
Alterações substanciais no Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)	Ensaio clínico com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional. As modificações substanciais ao DDCM devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação. Dessa forma, diante do impacto que as alterações no DDCM podem causar, a ação foi classificada com risco III. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, sendo prevista a aprovação tácita, caso não haja manifestação da Anvisa. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão de Alterações substanciais no Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) seja de 90 dias, dessa forma, é o prazo proposto.
Alterações substanciais no Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - estudos complexos	Ensaio clínico com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto. As modificações substanciais ao DDCM devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional. Dessa forma, diante do impacto que as alterações no DDCM podem causar, a ação foi classificada com risco III. Estudos complexos são os que se enquadram nas seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, não sendo prevista a aprovação tácita nesse caso, devido ao risco. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão de Alterações substanciais no Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para estudos complexos seja de 180 dias, dessa forma, é o prazo proposto.
Anuência em Processo de Pesquisa Clínica	Ensaio clínico com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. A RDC nº 09/2015, estabelece que para a análise de um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), é obrigatório que tenha pelo menos um Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico (DEEC). DEEC é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental. Depois de aprovado o DDCM (com pelo menos um DEEC), os demais DEECs podem ser peticionados. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência em Processo de Pesquisa Clínica, a ação foi classificada com risco III. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, sendo prevista a aprovação tácita, caso não haja manifestação da Anvisa. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica seja 90 dias, dessa forma, é o prazo proposto.
Anuência em Processo de Pesquisa Clínica - estudos complexos	Ensaio clínico com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. A RDC nº 09/2015, estabelece que para a análise de um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), é obrigatório que

	<p>tenha pelo menos um Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico (DEEC). DEEC é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental. Depois de aprovado o DDCM (com pelo menos um DEEC), os demais DEECs podem ser peticionados. Dessa forma, pela relevância do ato de anuência em Processo de Pesquisa Clínica, a ação foi classificada com risco III. Conforme definido pela RDC 09/2015, após o recebimento do DEEC, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II, serão avaliadas em até 180 dias. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, não sendo prevista a aprovação tácita nesse caso, devido ao risco. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica para estudos complexos seja de 180 dias, dessa forma, é o prazo proposto.</p>
<p>Alterações substanciais no Processo de Pesquisa Clínica</p>	<p>Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. A RDC nº 09/2015, estabelece que para a análise de um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), é obrigatório que tenha pelo menos um Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico (DEEC). DEEC é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental. Depois de aprovado o DDCM (com pelo menos um DEEC), os demais DEECs podem ser peticionados. As modificações substanciais ao DEEC devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação. Dessa forma, diante do impacto que as alterações no DEEC podem causar, a ação foi classificada com risco III. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, sendo prevista a aprovação tácita, caso não haja manifestação da Anvisa. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão de Alterações substanciais no DEEC seja de 90 dias, dessa forma, é o prazo proposto.</p>
<p>Alterações substanciais no Processo de Pesquisa Clínica - estudos complexos</p>	<p>Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições da RDC 09/2015 quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações; ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro. A RDC nº 09/2015, estabelece que para a análise de um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), é obrigatório que tenha pelo menos um Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico (DEEC). DEEC é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental. Depois de aprovado o DDCM (com pelo menos um DEEC), os demais DEECs podem ser peticionados. As modificações substanciais ao DEEC devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação. Dessa forma, diante do impacto que as alterações no DEEC podem causar, a ação foi classificada com risco III. Estudos complexos são os que se enquadram nas seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Os prazos da RDC 09/2015 são para primeira manifestação, não sendo prevista a aprovação tácita nesse caso, devido ao risco. O PL 7082/2017 prevê que o prazo para concessão de Alterações substanciais no DEEC para estudos complexos seja de 180 dias, dessa forma, é o prazo proposto.</p>
<p>Anuência em Programa de Uso Compassivo</p>	<p>O Programa de Uso Compassivo é destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país. Dessa forma, considera-se que esse caso se enquadra em uma categoria prioritária, prevista pela RDC 204/2017, sendo proposto prazo de 45 dias para anuência, harmonizando com o prazo da referida resolução para manifestação das unidades organizacionais competentes quanto à análise das petições prioritárias de anuência prévia em processo do dossiê de desenvolvimento clínico, e de anuência prévia em processo de pesquisa clínica de medicamento, assim como as petições secundárias referentes especificamente ao processo primário priorizado. Pela relevância do ato de Anuência em Programa de Uso Compassivo, a ação foi classificada com risco III.</p>

Anuência em Programa de Acesso Expandido	O Programa de Acesso Expandido é destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados. Dessa forma, considera-se que esse caso se enquadra em uma categoria prioritária, prevista pela RDC 204/2017, sendo proposto prazo de 45 dias para anuência, harmonizando com o prazo da referida resolução para manifestação das unidades organizacionais competentes quanto à análise das petições prioritárias de anuência prévia em processo do dossiê de desenvolvimento clínico, e de anuência prévia em processo de pesquisa clínica de medicamento, assim como as petições secundárias referentes especificamente ao processo primário priorizado. Pela relevância do ato de Anuência em Programa de Acesso Expandido, a ação foi classificada com risco III.
Fornecimento pós-estudo	O Fornecimento pós-estudo se refere à autorização de fornecimento do medicamento experimental nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação. Esse ato está relacionado aos Programas de Uso Compassivo e Acesso Expandido, sendo estabelecido mesmo racional para sugestão de prazo de 45 dias, considerando que esse caso se enquadra em uma categoria prioritária, prevista pela RDC 204/2017. Pela relevância do ato de Fornecimento pós-estudo, a ação foi classificada com risco III.
Licenciamento de Importação	Na vigência da RDC 39/2008, o prazo de 30 dias já era praticado para notificações que envolvessem procedimentos de importação. A partir de 2015, com a publicação da RDC 09/2015, a área passou a emitir o Comunicado Especial (CE) referente à anuência em pesquisa clínica, obedecendo os prazos estabelecidos na referida RDC. O CE é utilizado pela área de Portos, Aeroportos e Fronteiras (PAF) para liberação alfandegária dos produtos investigacionais. Expirado o prazo determinado na RDC nº 09/2015, sem manifestação da Anvisa, portanto, sem o CE, emite-se um Documento de Importação, para permitir a importação do medicamento experimental para que a pesquisa clínica seja iniciada. Nos casos das pesquisas clínicas submetidas de acordo com a RDC nº 39/2008, a Liberação de Importação dos medicamentos investigacionais se dá ainda conforme o prazo praticado na sua vigência. Pela relevância do ato de Licenciamento de Importação, a ação foi classificada com risco III.
Habilitação de Centro de Equivalência Farmacêutica	Os requisitos mínimos e procedimentos a serem atendidos para a solicitação de habilitação, renovação de habilitação, alterações, inclusões e exclusões pós-habilitação, terceirização de ensaio, suspensões e cancelamentos de Centros de Equivalência Farmacêutica estão descritos na RDC 67/2016. Centro de Equivalência Farmacêutica é o laboratório habilitado pela Anvisa que realiza ao menos os ensaios físico-químicos mínimos e, quando aplicável, microbiológicos ou biológicos dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo, de pelo menos uma das formas farmacêuticas (sólidas, líquidas, semissólidas ou especiais), além de outros ensaios que pode vir a realizar, tais como a Bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica, responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos, nos termos desta Resolução, sem prejuízo das atribuições do patrocinador do estudo. Desde o recebimento da petição até a publicação no D.O.U do deferimento/indeferimento da solicitação de Habilitação de Centro de Equivalência Farmacêutica, devem ser consideradas as seguintes etapas: análise documental com possível emissão de exigência, agendamento da inspeção em data que a empresa concorde em receber a equipe de inspeção, realização da inspeção em território nacional ou internacional, possível emissão de exigência após inspeção e, após o cumprimento dessas exigências, publicação no D.O.U no resultado. Tendo em vista o quantitativo desse tipo de demanda, baseado na experiência da área responsável na execução do trabalho, já consagrado, o prazo estipulado foi de 365 dias. Pela relevância do ato de Habilitação de Centro de Equivalência Farmacêutica, a ação foi classificada com risco III.
Centro de Equivalência Farmacêutica - Alteração de dados	Os requisitos mínimos e procedimentos a serem atendidos para a solicitação de habilitação, renovação de habilitação, alterações, inclusões e exclusões pós-habilitação, terceirização de ensaio, suspensões e cancelamentos de Centros de Equivalência Farmacêutica estão descritos na RDC 67/2016. Centro de Equivalência Farmacêutica é o laboratório habilitado pela Anvisa que realiza ao menos os ensaios físico-químicos mínimos e, quando aplicável, microbiológicos ou biológicos dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo, de pelo menos uma das formas farmacêuticas (sólidas, líquidas, semissólidas ou especiais), além de outros ensaios que pode vir a realizar, tais como a Bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica, responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos, nos termos desta Resolução, sem prejuízo das atribuições do patrocinador do estudo. As solicitações de alteração de dados de Centro de Equivalência Terapêutica são petições que na maioria das vezes estão relacionados

	com atualização cadastral. Tendo em vista o quantitativo desse tipo de demanda, baseado na experiência da área responsável na execução do trabalho, já consagrado, o prazo estipulado foi de 60 dias. Diante do impacto que as alterações de dados de Centro de Equivalência Terapêutica podem causar, a ação foi classificada com risco III.
Certificação de Centro de Bioequivalência	Os requisitos e procedimentos administrativos a serem atendidos para a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE) de medicamentos estão descritos na RDC 56/2014. Os estudos de BD/BE para fins de registro e pós-registro de medicamentos devem ser realizados em centros de pesquisa certificados. Os estudos de BD/BE de medicamentos consistem na comparação de parâmetros farmacocinéticos ou farmacodinâmicos entre medicamento teste e medicamento de referência ou comparador. A concessão dessa certificação dependerá da verificação do efetivo cumprimento dos requisitos preconizados pelas Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, por meio de inspeção, documentada em relatório, no respectivo centro de pesquisa objeto da certificação, e de parecer técnico favorável emitido pela Anvisa. Desde o recebimento da petição até a publicação no D.O.U do deferimento/indeferimento da solicitação, devem ser consideradas as seguintes etapas: análise documental com possível emissão de exigência, agendamento da inspeção em data que a empresa concorde em receber a equipe de inspeção, realização da inspeção em território nacional ou internacional, possível emissão de exigência após inspeção e, após o cumprimento dessas exigências, publicação no D.O.U no resultado. Tendo em vista o quantitativo desse tipo de demanda, baseado na experiência da área responsável na execução do trabalho, já consagrado, o prazo estipulado foi de 365 dias. Pela relevância do ato de Certificação de Centro de Bioequivalência, a ação foi classificada com risco III.
Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência - Alteração de dados	Os requisitos e procedimentos administrativos a serem atendidos para a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE) de medicamentos estão descritos na RDC 56/2014. Os estudos de BD/BE para fins de registro e pós-registro de medicamentos devem ser realizados em centros de pesquisa certificados. Os estudos de BD/BE de medicamentos consistem na comparação de parâmetros farmacocinéticos ou farmacodinâmicos entre medicamento teste e medicamento de referência ou comparador. A concessão dessa certificação dependerá da verificação do efetivo cumprimento dos requisitos preconizados pelas Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, por meio de inspeção, documentada em relatório, no respectivo centro de pesquisa objeto da certificação, e de parecer técnico favorável emitido pela Anvisa. As solicitações de alteração de dados de Centro de Bioequivalência são petições que na maioria das vezes estão relacionados com atualização cadastral. Tendo em vista o quantitativo desse tipo de demanda, baseado na experiência da área responsável na execução do trabalho, já consagrado, o prazo estipulado foi de 60 dias. Diante do impacto que as alterações de dados de Centro de Bioequivalência podem causar, a ação foi classificada com risco III.

## ANEXO VII

## ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO – AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO

**Sobre o tópico 'Anuência para veicular publicidade contendo alerta à população de equipamentos, matérias de uso médico e produtos para diagnóstico de uso in vitro (IVD)', ligado à Gerência de Tecnovigilância - GETEC/GGMON:**

A Lei 9782, de 26 de janeiro de 1999, que criou o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, estabeleceu a necessidade de anuência da Anvisa para veicular publicidade contendo alerta à população quando comprovada a comercialização de produtos impróprios para o consumo.

*Art. 41-B. Quando ficar comprovada a comercialização de produtos sujeitos à vigilância sanitária, impróprios para o consumo, ficará a empresa responsável obrigada a veicular publicidade contendo alerta à população, no prazo e nas condições indicados pela autoridade sanitária, sujeitando-se ao pagamento de taxa correspondente ao exame e à anuência prévia do conteúdo informativo pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (Incluído pela Medida Provisória nº 2.190-34, de 2001.)*

A RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 23, de 4 de abril de 2012, que dispõe sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil, define o termo 'Mensagem de Alerta', como: comunicação feita pelo detentor de registro a profissionais de saúde, pacientes, usuários, setor regulado, outros interessados ou comunidade em geral, cujo objetivo é informar a respeito do risco de ocorrência de evento adverso relacionado ao uso de produto para a saúde.

O Art. 8º da referida Resolução estabelece que o detentor de registro deve submeter a mensagem de alerta à anuência prévia da Anvisa em até 5 dias corridos contados a partir da decisão da realização da ação de campo.

A este ato não se aplica a aprovação tácita, pois a ausência de análise técnica da pertinência, conteúdo da informação e abrangência da divulgação poderá implicar em uma comunicação do risco ineficaz, ficando restrita a alguns veículos de mídia, por tempo insuficiente ou conteúdo inadequado, sem conseguir atingir a população realmente afetada que necessita da informação exata com rapidez.

**2.2. Sobre os tópicos 'Autorizações de Exportação de Substância/Medicamento', 'de Fabricação para fim Exclusivo de Exportação', 'de Importação de Substância/Medicamento', 'de Importação de Substância/Medicamentos destinados exclusivamente para fins de ensino ou pesquisa, análise e utilizados como padrão de referência', 'de Importação Específica de Substância/Medicamento para órgãos de repressão a drogas, entidade importadora de controle de dopagem, laboratório de referência analítica, instituição de ensino ou pesquisa', 'Especial Simplificada para estabelecimentos de ensino e pesquisa', 'para Aquisição de Medicamentos Sujeitos a Controle Especial - AMC', 'Certificados de não Objeção para Exportação', 'de não Objeção para Importação', 'Cotas Anual de Importação por Substância' e 'Suplementar de Importação por Substância', ligados à Gerência de Produtos Controlados - GPCON/GGMON:**

O Brasil é signatário da Convenção Única de Entorpecentes de 1961, emendada pelo protocolo de 1972, assim como da Convenção de 1971 Sobre Substâncias Psicotrópicas e da Convenção de 1988 Contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes, e internalizou-as em 1964, 1977 e 1991, respectivamente.

Essas Convenções listam todas as substâncias que devem ser controladas internacionalmente e sistematizam medidas de controle com o objetivo de assegurar a disponibilidade de entorpecentes e substâncias psicotrópicas para uso médico e científico e prevenir sua distribuição por meios ilícitos. Também incluem medidas gerais para o combate ao tráfico e ao abuso de drogas.

Todos os Estados signatários das Convenções Internacionais de 1961, 1971 e 1988 devem controlar em seu território as substâncias controladas internacionalmente, bem como aplicar as medidas de controle e fiscalização estabelecidas por esses tratados.

O Brasil, como membro signatário, necessita periodicamente comprovar o cumprimento dessas obrigações - são realizados questionamentos constantes sobre o cumprimento dessas obrigações por meio da classificação de substâncias no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e das disposições trazidas por esta norma e normas afins.

Vale destacar que as substâncias classificadas no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/98 apresentam características farmacológicas que conferem a elas um alto potencial de risco à saúde quando utilizadas de maneira indevida, além de alto potencial de desvio para uso ilícito. No referido Anexo constam substâncias que apresentam ação no Sistema Nervoso Central, substâncias que podem ser utilizadas na produção de drogas ilícitas, anabolizantes, substâncias que apresentam efeito teratogênico, dentre outras.

**Dessa forma, as medidas de controle aplicáveis, dentre eles, os atos públicos de liberação da GPCON, advém, na sua maioria, de compromissos internacionais, os quais estabelecem medidas de controle e fiscalização considerando o alto potencial de danos à saúde relacionados a essa classe de substâncias.**

**Significa dizer que as formalidades instituídas são derivadas de obrigações internacionais assim como a própria instituição é objeto de aferição por organismos internacionais.**

Destarte, faz-se necessário o cumprimento dessas obrigações, por meio do atendimento de requisitos que devem ser robustamente avaliados quando da avaliação de solicitação, para fins de liberação de atividades a serem exercidas no país com tais substâncias, a fim de evitar o desvio e assegurar a promoção da saúde da população.

#### ANEXO VIII

#### ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO – SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS E ÓRGÃOS

##### Introdução:

A base teórico-conceitual do modelo de gestão de riscos em processos que envolvem ato público de liberação pela Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GSTCO está pautada nas normas ISO 310001, ISO 310102, no contexto de discussão da Lei nº 13.874, de 20 de setembro de 2019, Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019, bem como em atos publicados pela Anvisa.

Outro ponto de partida para a discussão foi a experiência da GSTCO em avaliação de complexidade de processos – projetos e atividades – no contexto da mensuração da força de trabalho da área no âmbito da Gestão Orientada por Resultados.

Risco é o efeito da incerteza ou a possibilidade de que um evento4 ocorra afetando os envolvidos no processo. Incerteza é o estado, mesmo que parcial, da deficiência das informações relacionadas a um evento, sua compreensão, seu conhecimento, sua consequência ou sua probabilidade. O risco é medido em termos de impacto e de probabilidade.

Segundo a norma ABNT ISO 31000, a gestão de riscos é definida como “*atividades coordenadas para dirigir e controlar uma organização no que se refere a riscos*”. A partir deste conceito pode-se orientar ações direcionadas ao desenvolvimento, disseminação e implantação de metodologias de gerenciamento de riscos dos processos de liberação (autorização/anuência) da GSTCO, objetivando apoiar a melhoria contínua de processos, atividades e projetos, bem como seu monitoramento e utilização eficaz das ações de controle, contribuindo para o cumprimento da missão da GSTCO/Anvisa.

O Gerenciamento de Riscos pode ser compreendido como um processo contínuo que consiste no desenvolvimento de um conjunto de ações destinadas a identificar, analisar, avaliar, tratar e monitorar eventos capazes de afetar os cidadãos/ setor regulado frente a produto/processo sob regulação da Anvisa.

Utilizando a ABNT ISO31000, um bom método de avaliação de riscos, independente do objeto, deve abordar explicitamente a incerteza, a natureza dessa incerteza e como ela pode ser tratada. O modelo precisa ser sistemático, estruturado e ser oportunamente simples de ser aplicado, baseado nas melhores informações disponíveis, em diversas fontes de informação, considerando quaisquer limitações dos dados ou de escopo. Assim torna-se importante que o modelo a ser implantado deva ser feito sob medida, alinhado com o contexto, considerando a percepção das pessoas envolvidas no processo de forma transparente e inclusiva, em particular os tomadores de decisões. Outra característica apontada para modelagens de gestão de risco é a capacidade de ser dinâmica, interativa e capaz de se adaptar a mudanças, sabendo que novos riscos surgem, alguns se modificam e outros desaparecem.

O objetivo deste trabalho é atender às necessidades da GSTCO, suportando mecanismos de avaliação de riscos dos atos de liberação da área para controle e mitigação de danos à sociedade (cidadão e setor regulado), contribuindo para a melhoria dos processos internos e a incorporação da cultura de gestão de riscos na tomada de decisão.

##### Metodologia de Trabalho:

Na GSTCO foram mapeados os seguintes processos que demandam liberação da GSTCO ou estão relacionadas à comunicação do setor à Agência que procederá a monitoramento:

1) Autorização anual de transporte interestadual de sangue e componentes para fins transfusionais

1.1 Notificação de transporte interestadual de sangue e componentes para fins transfusionais em situação emergencial

2) Autorização de importação de células e tecidos humanos para fins terapêuticos

2.1 Autorização de importação de células e tecidos germinativos

2.2 Autorização de importação de CPH para fins terapêuticos

2.3 Autorização de importação de tecidos humanos para fins terapêuticos

- 2.4 Autorização de exportação de sangue e hemocomponentes para fins terapêuticos
- 2.5 Autorização de exportação de plasma para fracionamento industrial
- 3) Anuência de Ensaio Clínicos com produtos de terapias avançadas Classe I – Comunicado Especial Específico (CEE)
- 4) Anuência de Ensaio Clínicos com produtos de terapias avançadas Classe II – Comunicado Especial (CE)
- 5) Notificação de ensaio clínico pós-comercialização (fase IV) Comunicado Especial Específico (CEE)
- 6) Submissão relativa à modificação e emendas substanciais de Classe I
- 7) Anuência relativa à modificação e emendas substanciais Classe II
- 8) Anuência para uso de produto investigacional em programa de uso compassivo e uso expandido
- 9) Registro de produto de terapia avançada classe I
- 10) Registro de produto de terapia avançada classe II
- 11) Registro de produtos de terapia avançada classe I e II prioritário (doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, para emergências em saúde pública ou em condições sérias debilitantes e nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível, nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinados à população pediátrica e condução de ensaios clínicos fase I ou II em território nacional),
- 12) Registro de produtos de terapia avançada Classe I e II sob termo de compromisso (necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica- justificado em situações específicas)
- 13) Produto de terapia avançada Classe I ou Classe II (não terapia gênica) dispensado de registro – comunicação
- 14) Produto de terapia avançada Classe II do tipo terapia gênica dispensado de registro – autorização prévia
- 15) Pós-Registro de Produto de Terapias Avançadas
- 16) Certificação (cBPF) de Produtos de Terapias Avançadas
- 17) AFE empresas nacionais relacionadas a Produtos de Terapias Avançadas

#### Sobre a Avaliação de Riscos:

Foram utilizados os conceitos de análise de risco proposto pela Lei da Liberdade Econômica, que deverão ser aplicadas aos atos administrativos da GSTCO que envolvem determinado tipo de liberação (autorização/anuência), a citar:

As atividades de **nível de risco I** passam a dispensar o ato público de liberação, ou seja, o cidadão ou empresa não dependerá mais de uma decisão administrativa para agir, ainda que esse seja estabelecido e requerido em lei. Isso porque a regra do inciso I do caput do art. 3º da Lei de Liberdade Econômica é uma regra geral que afeta todos os atos públicos de liberação.

As ações que se classificam em nível de risco I devem pressupor danos leve, irrelevantes ou inexistentes. A atual exigência do ato público de liberação, em tese não teria uma ação de mitigação de riscos, mas tem uma finalidade meramente burocrática e não obedece ao princípio constitucional de eficiência da administração pública. Neste caso, dispensa-se a exigibilidade do ato público de liberação.

Já as situações classificadas como **nível de risco II** ensejarão uma decisão administrativa automatizada, via deferimento após a apresentação de todos os dados e informações exigidas na matriz de risco. Para essas situações podem ser usados instrumentos de mitigação de risco, com documentações de comprovação, entre outros, a fim de obter um tipo de autorização automática.

O nível de risco II é considerado moderado. O risco envolvido é limitado, sabido e previsível, a ponto de ser conhecido de maneira a ser evitado se adotados os requerimentos exigidos, os quais são comprovados mediante prestação de informações e documentos adicionais pelo particular. Assim, simplifica-se o processo de licenciamento e criam-se instrumentos de responsabilização. Neste caso, a aprovação será automática.

Os processos de **nível de risco III**, ou seja, nas situações que oferecem risco à sociedade. Nessas situações, o procedimento adotado deverá ser o tradicional, em que o deferimento deve se dar somente após uma decisão administrativa robusta com detalhada análise.

O nível de risco III é classificado como alto. A GSTCO/Anvisa tem o dever de concentrar seus esforços para proteger a sociedade de maneira eficiente.

Estas etapas devem ser subsidiadas por reunião com gestores e servidores responsáveis pelo processo, realizando e incentivando o pensamento criativo para análise crítica de avaliação de riscos. O modelo de gestão de riscos deve ser estruturado com base nos seguintes componentes: estabelecimento de contexto; avaliação de riscos (*risk assessment*) – identificação, análise e avaliação (*risk evaluation*) - tratamento de riscos e monitoramento.

Etapa 1: Estabelecer o contexto: Discutir o processo que será avaliado, apontando de forma clara o escopo de atuação da GSTCO, quais as ações, a amplitude dos resultados à sociedade e as probabilidades e impactos dos riscos<sup>8</sup> que fazem parte do processo.

Etapa 2: Identificar os riscos: Discutir percepções das probabilidades de eventos, suas causas<sup>9</sup> e seus efeitos (ou consequências/impactos)<sup>10</sup>, que podem ocorrer e afetar o cidadão/setor regulador caso a referida liberação não seja emitida pela GSTCO. Adicionalmente, deve-se pensar nos controles disponíveis<sup>11</sup> utilizados para prevenir as causas e detectar os efeitos dos

riscos identificados. Além das percepções dos servidores envolvidos nos processos, dados secundários relacionados ao processo, indicadores, percepção do setor e outros podem ser utilizados.

Conceitos importantes:

Fonte de risco<sup>8</sup>: Elemento que, individualmente ou combinado, tem o potencial intrínseco para dar origem ao risco, podendo ser, por exemplo pessoas, processos, sistemas, infraestrutura física ou organizacional, tecnologia de produto ou de produção ou eventos externos (não-gerenciáveis)

Causa<sup>9</sup>: vulnerabilidade associada a uma fonte de riscos

Efeito<sup>10</sup> - Também chamado de consequência ou impacto: resultado de um evento

Controles<sup>11</sup>: autorizações prévias, conjunto de regras, procedimentos, diretrizes, protocolos, rotinas de sistemas informatizados, conferências e trâmites de documentos e informações, entre outros, destinados a enfrentar os riscos, de forma preventiva ou corretiva.

Exemplos de vulnerabilidades associadas a fontes de riscos:

#### PESSOAS

- Profissionais em número insuficiente - Sem capacitação - Perfil inadequado - Falta de clareza quanto as funções e responsabilidades pelo processo

#### ESTRUTURAS

- Estrutura física de risco (por ex.: Instalações ou layout inadequados) – Falta de equipamentos ou equipamentos sem manutenção tecnológica-sistema

#### PROCESSOS

- Mal concebidos e induzindo a erros - Sem instruções formalizadas – Sem baseamento técnico comprovado - Técnica de produção inadequada – Produção não controlada

Critérios de risco são referências contra as quais a significância de um risco é avaliada.

Etapa 3 – Análise e Avaliação de Riscos

Análise de riscos consiste na determinação dos impactos e de suas probabilidades para eventos de riscos identificados. Diversas ferramentas e técnicas são sugeridas na ISO 31010:2012, dependendo do contexto e do nível de detalhe desejado. Uma dessas ferramentas/técnicas é a matriz de impactos/probabilidades, que combina classificação qualitativa ou semiquantitativa dos impactos e das probabilidades, para produzir um nível de risco ou classificação de risco de fácil compreensão e uso que parece ser útil neste momento e para este trabalho.

Deve-se preparar uma matriz de riscos<sup>15</sup> com possíveis combinações de probabilidade e de impacto para definição do nível de risco em análise. As definições ali descritas servem de referencial para a alocação das probabilidades das causas e dos impactos dos efeitos, com o objetivo de organizar um processo de análise qualitativa. Analisar o nível de risco inerente<sup>16</sup> (probabilidade e impacto), tomando como pressuposto o grau de eficácia dos controles definidos no processo regulatório da GSTCO, de modo a definir o nível de risco residual<sup>17</sup>.

A Etapa 4 ou a definição do Plano de Tratamento, nada mais é que o instrumento regulatório definido para a mitigação dos riscos, reduzindo o máximo o nível de risco residual.

Probabilidade		Descrição dos critérios de probabilidade (ocorrência de danos devido a não controle pela GSTCO)
Numérica	Descritiva	
1% a 10% Fator 1	Muito baixa	Não é provável que aconteça um dano ao cidadão/ao setor regulado. O evento pode ocorrer apenas em circunstâncias muito excepcionais. Raramente.
11% a 30% Fator 2	Baixa	Pode ser que ocorra um dano ao cidadão/ao setor regulado. O evento pode ocorrer em algum momento, mas é improvável.
31% a 50% Fator 3	Moderada	Pode ser que ocorra um dano ao cidadão/ao setor regulado com mais frequência. O evento possivelmente ocorrerá ou deverá ocorrer em algumas circunstâncias.
51% a 70% Fator 4	Alta	Pode ser que ocorra um dano ao cidadão/ao setor regulado com muita frequência. O evento provavelmente ocorrerá na maioria das circunstâncias.
71% a 90% Fator 5	Muito alta	Pode ser que ocorra um dano ao cidadão/ao setor regulado semanalmente ou de imediato. É esperado que o evento ocorra quase sempre.

Impacto	Descrição dos critérios de impacto em virtude do não controle pela GSTCO
Mínimo Fator 1	Os riscos possuem consequências poucas significativas à sociedade. Danos administrativos. Impacto insignificante ao cidadão/ setor regulado.
Baixo Fator 2	Os riscos possuem consequências reversíveis em curto prazo. Danos leves à saúde. Pequeno impacto ao cidadão/setor regulado.
Moderado Fator 3	Os riscos possuem consequências reversíveis em médio prazo. Danos importantes à saúde. Impacto relativamente grave ao cidadão/setor regulado.
Alto Fator 4	Os riscos possuem consequências reversíveis a longo prazo. Danos muito importantes e significativos a saúde. Impacto muito grave ao cidadão/setor regulado.
Muito Alto (catastrófico) Fator 5	Os riscos possuem consequências irreversíveis ou de complexa reversão. Danos graves a saúde, lesão incapacitante ou risco iminente de vida. Impacto severo ao cidadão/setor regulado.

Probabilidade	5	5	10	15	20	25
	4	4	8	12	16	20
	3	3	6	9	12	15
	2	2	4	6	8	10
	1	1	2	3	4	5
		1	2	3	4	5
Impactos						

Adaptado: Matriz para avaliação de riscos – Impacto x Probabilidade – INMETRO

Probabilidade (P) x Impacto (I) = Nível de Risco

$PI \leq 6$  = nível baixo (nível I)

$8 \leq PI \leq 12$  = nível moderado (nível II)

$PI \geq 15$  = nível alto (nível III)

A avaliação de riscos envolve comparação de níveis de riscos estimados com critérios de riscos previamente definidos, a fim de sinalizar possibilidade de mecanismos de controle em processos de liberação de atos decisórios da GSTCO.



As decisões devem ainda incluir: Prioridades para tratamento e decisão sobre se controle de determinada atividade deve, ou não, ser criado, simplificado ou aprimorado no âmbito da mitigação. A decisão sobre se, e como tratar o risco, dependerá dos benefícios ao cidadão/setor, da capacidade operacional da GSTCO e de práticas alternativas a curto prazo.

Riscos críticos definem uma aprovação prévia mediante análise consubstanciada da Agência. Riscos moderados podem ser avaliados em relação a simplificação de processos e compartilhamento de responsabilidade, bem como a inserção de ações de monitoramento. Podendo até mesmo serem implementados sem uma autorização prévia fortalecendo ações de monitoramento.

Riscos baixos, a depender da situação, pode prever liberação tácita compartilhando responsabilidade com o setor ou mesmo o cidadão.

#### **Perspectivas:**

Trata-se metodologia em elaboração que requer monitoramento e aperfeiçoamento. A fim de assegurar que a metodologia de gestão de riscos alcance robustez necessária, o monitoramento e a análise do processo devem ser realizados de forma a: assegurar que os tratamentos de riscos foram implementados como planejado; avaliar se os tratamentos de riscos são efetivos; continuamente analisar as informações relacionadas ao processo, a fim de assegurar que o cidadão está tendo acesso confrontar a situação real com o plano de gestão de riscos.

#### **Referências:**

BRASIL. Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT. NBR ISO 31010:2012 – Gestão de riscos: Técnicas para o processo de avaliação de riscos. Rio de Janeiro, 2012.

BRASIL. Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT. NBR ISO 31000:2009 – Gestão de riscos: Princípios e diretrizes. Rio de Janeiro, 2009.

BRASIL. Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT ISO/TR 31004:2015 Gestão de riscos – Guia para implementação da ABNT NBR ISO 31000. Rio de Janeiro, 2015.

BRASIL. DECRETO Nº 10.178, DE 18 DE DEZEMBRO DE 2019. Regulamenta dispositivos da Lei nº 13.874, de 20 de setembro de 2019, para dispor sobre os critérios e os procedimentos para a classificação de risco de atividade econômica e para fixar o prazo para aprovação tácita e altera o Decreto nº 9.094, de 17 de julho de 2017, para incluir elementos na Carta de Serviços ao Usuário.

BRASIL. Controladoria-Geral da União. Instrução Normativa Conjunta CGU/MP n.º 01, de 10/05/2016. Dispõe sobre controles internos, gestão de riscos e governança no âmbito do Poder Executivo Federal. Brasília, DF: MPOG, CGU, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Anvisa. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 16, DE 26 DE ABRIL DE 2017. Dispõe sobre a lista de Classificação Nacional de Atividades Econômicas – CNAE classificadas por grau de risco para fins de licenciamento sanitário.

BRASIL. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO. POLÍTICA DE GESTÃO DE RISCOS.

Universidade Federal do Ceará. Risco Sanitário: Percepção, Avaliação, Gerenciamento e Comunicação. Curso Básico de Vigilância Sanitária. Unidade 3, 2015

## **ANEXO IX**

### **ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO – PORTOS, AEROPORTOS E FRONTEIRAS**

#### **Análise**

Em relação a autorização de funcionamento e autorização especial de funcionamento de empresas da área de PAF, tanto a Resolução RDC nº 346/2002, que regulamenta a concessão, renovação, alteração e cancelamento de AFE e AE das empresas que atuam em PAF, quanto a Resolução RDC nº 61/2004 que dispõe sobre a AFE de empresa prestadora de serviço de comércio exterior por conta e ordem de terceiro detentor de registro junto a ANVISA, não estabelecem classificação de risco, tampouco estipulam prazo para atendimento de pleitos relacionados a funcionamento de empresa.

Para classificação de risco destas atividades, foi considerada a Resolução RDC nº 153/2017 que dispõe sobre "a classificação do grau de risco para as atividades econômicas sujeitas à vigilância sanitária, para fins de licenciamento" e da Instrução Normativa nº 16/2017 que dispõe sobre a "lista de Classificação Nacional de Atividades Econômicas – CNAE classificadas por grau de risco para fins de licenciamento sanitário". Embora os atos de autorização de funcionamento e licenciamento sanitário sejam distintos, sobretudo quanto a competência na emissão, é recomendável a convergência entre a classificação de risco adotada pela Anvisa e demais entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Dessa forma, foi estipulado que as empresas autorizadas pela RDC nº 61/2004, que realizam apenas atividade de despacho aduaneiro, sem armazenamento de produtos, devem ser classificadas como de baixo risco.

Já a AFE e AE dos recintos alfandegados autorizados pela RDC nº 346/2002 foram considerados atos de alto risco. O armazenamento de produtos sujeitos a vigilância sanitária, em especial de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial pela Portaria SVS/MS nº 344/1998, é uma atividade que requer controle rígido de itens basilares das boas práticas de armazenamento, tais como rastreabilidade da cadeia logística de produtos sujeitos a vigilância sanitária e as condições de estocagem destes produtos, em especial para aqueles que requerem condições de temperatura e/ou umidade controladas. Não conformidades identificadas nestes itens podem acarretar na distribuição à população de produtos sem qualidade, defeituosos ou ineficazes. Por essa razão, a autorização de funcionamento e autorização especial de empresas armazenadoras que operam em Portos, Aeroportos e Fronteiras devem ser consideradas de alto risco.

Para as atividades de importação de bens e produtos sujeitos a vigilância sanitária, foi utilizado como base os critérios de gestão de risco definidos pela Resolução RDC nº 228/2018, a saber:

- I. Classe e classificação de risco do produto;
- II. Finalidade da importação;
- III. Condições de armazenagem e transporte;
- IV. Histórico de conformidade e regularidade de empresas e de produtos;
- V. Contexto epidemiológico e sanitário internacional;
- VI. Monitoramento pós-mercado de produtos;
- VII. Resultados de análises laboratoriais, fiscais ou de controle;
- VIII. Origem e procedência do produto importado;
- IX. Controle por amostragem aleatória.

Tais critérios são considerados quando do tratamento administrativo e estabelecimento dos canais de fiscalização verde, amarelo, vermelho e cinza.

Quanto a classificação das petições, por ora, tem sido realizada prioritariamente pela classe de produto, medicamentos, alimentos, produtos para saúde, cosméticos e saneantes. Considerando o artigo 4º do Decreto nº 10.178/2019, que trata da probabilidade de ocorrência de eventos danosos e ainda da extensão de tais situações, foi proposta a classe de risco III para os processos de importação de todas as classes de produtos por todas as finalidades de importação.

Os processos de anuência de exportação de remessa expressa foram categorizados como nível II devido ao menor risco à saúde pública. Excetua-se dessa classificação, as petições de bens e produtos sujeitos a controle especial de que trata a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 (exceto Listas

C1, C2 e C5), vinculados à pesquisa científica, realizada por pesquisador ou Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT) e as petições de amostras de produto de terapia avançada investigacional, de natureza biológica humana, a serem utilizadas em ensaio clínico. Para estes casos foi proposto o nível III, haja vista que o controle na exportação de entorpecentes e psicotrópicos está vinculada ao cumprimento de acordos internacionais, enquanto os produtos de terapias avançadas a serem exportados, geralmente, são alterados biotecnologicamente no exterior para então retornar ao país para ser usado em tratamento clínico.

Por fim, informamos que há mais um ato públicos de liberação de atividades econômicas que não havia sido informado: Fiscalização Sanitária para anuência de exportação de substâncias sujeitas a controle especial constantes da Portaria SVS/MS nº 344/1998, por meio de modelos de LPCO de AE, de AEX e de Registro/AFEX no Portal Único de Comércio Exterior. Assim como para exportação de remessa expressa de produtos controlados, propõe-se a classificação de risco III sujeito à aprovação condicional no prazo de 60 dias.

Diante do exposto, é entendimento desta GCAPF que os atos públicos de liberação de atividades econômicas de sua competência, conforme determina o Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019, devem ser classificados como:

- Nível I - autorização de funcionamento de empresas que realizam apenas atividade de despacho aduaneiro, sem armazenamento de produtos,
- Nível de risco II - quando se tratar de anuência de exportação de remessa expressa (com exceção dos assuntos relacionados a bens e produtos sujeitos a controle especial de que trata a Portaria SVS/MS n. 344, de 12 de maio de 1998 (exceto Listas C1, C2 e C5), vinculados a pesquisa científica, realizada por pesquisador ou Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT) e as petições de amostras de produto de terapia avançada investigacional, de natureza biológica humana, a serem utilizadas em ensaio clínico.
- Nível de risco III - processos de importação de todas as classes de produtos, por todas as finalidades de importação; Anuência de exportação, por meio de REMESSA EXPRESSA, de bens e produtos sujeitos a controle especial de que trata a Portaria SVS/MS n. 344, de 12 de maio de 1998 (exceto Listas C1, C2 e C5), vinculados a pesquisa científica, realizada por pesquisador ou Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT) e as petições de amostras de produto de terapia avançada investigacional, de natureza biológica humana, a serem utilizadas em ensaio clínico.

#### Autorização de Funcionamento de Empresa

A concessão de AFE para prestadores de serviço é regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 345, de 16 de dezembro de 2002.

A Instrução Normativa - IN nº 16, de 26 de abril de 2017, que estabelece classificação de risco de atividades econômicas para fins de licenciamento sanitário.

Considerando grande parte das atividades previstas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 345, de 16 de dezembro de 2002 encontram-se contempladas na Instrução Normativa - IN nº 16, de 26 de abril de 2017, esta Gerência procurou alinhar-se a este dispositivo.

A avaliação considerou também particularidades do ambiente de PAF, especialmente em relação às situações que envolvem a presença de viajantes oriundos de regiões com cenário epidemiológico distinto conforme disposto na Orientação de Serviço 46, de 05 de março de 2018. Destaca-se que a classificação de risco é definida a partir do estudo dos resultados das inspeções realizadas, riscos identificados e contexto da atividade. A classificação é resultado da utilização do sistema de gestão de risco da área, Risk Manager.

Autorização de funcionamento de empresa	Classificação OS	Tabela de classificação inf neste processo.
Administração ou representação de negócios, em nome do representante legal ou responsável direto por embarcação,	Não classificado.	Risco I
Limpeza e recolhimento de resíduos resultantes do tratamento de águas servidas e dejetos	Risco Médio.	Risco II
Ponto de apoio de veículo terrestre que opere transporte coletivo internacional de passageiros	Não classificado.	Risco II
Abastecimento de água potável para consumo humano a bordo meios de transporte	Risco alto e muito alto.	Risco III
Desinsensibilização ou desratização	Classificação varia de acordo com os países em que os meios de transporte circulam. A classificação é risco alto quando acontece fluxo de viajantes provenientes de área com ESPII - Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional, de transmissão vetorial.	Risco III
Esgotamento e tratamento de efluentes sanitários	É risco médio para todos. *Considerar ser uma atividade que trabalha com grande presença de matéria orgânica, com potencial risco de contaminação biológica.	Risco III
Limpeza, desinfecção e descontaminação de superfícies	É risco médio mas a classificação será revista após a pandemia dado o grande relevância nesta atividade.	Risco I - áreas administrativas Risco III - meios de transporte
Segregação, coleta, acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final de resíduos sólidos	Risco de médio a muito alto. Sendo muito alto para locais que recebem meios de transporte de locais com ESPII.	Risco II

Hotelaria	Risco Baixo mas a classificação será revista após a pandemia dado a relevância da atividade.	Risco II
institutos de beleza e congêneres	Risco Baixo	Risco I - geral Risco III - com processos invasivos
lavanderia	Não classificado.	Risco I - geral Risco II - lavagem de roupas de transporte
atendimento médico	Risco médio. mas a classificação será revista após a pandemia dado o grande relevância nesta atividade.	Risco I - segurança do trabalho Risco III - atendimento médico
comércio de materiais e equipamentos médico-hospitalares nas áreas portuárias, aeroportuárias e pontos de passagem de fronteiras.	Não classificado.	Risco I

#### Certificado de Livre Prática

A emissão de CLP de embarcações é regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 72, de 29 de dezembro de 2009.

No caso das embarcações de longo curso, faz-se necessária a avaliação prévia do local de origem e escala da embarcação em relação ao cenário epidemiológico, por exemplo, se país é área afetada por alguma doença que requer aplicação de medidas.

No caso de CLP com validade de 90 dias, como essas embarcações podem operar durante todo o período em diversos portos sem necessidade de anuência, faz-se necessária avaliação da conformidade no momento da emissão.



Documento assinado eletronicamente por **Samia Rocha de Oliveira Melo, Assessora**, em 30/08/2020, às 23:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1142680** e o código CRC **4032606E**.