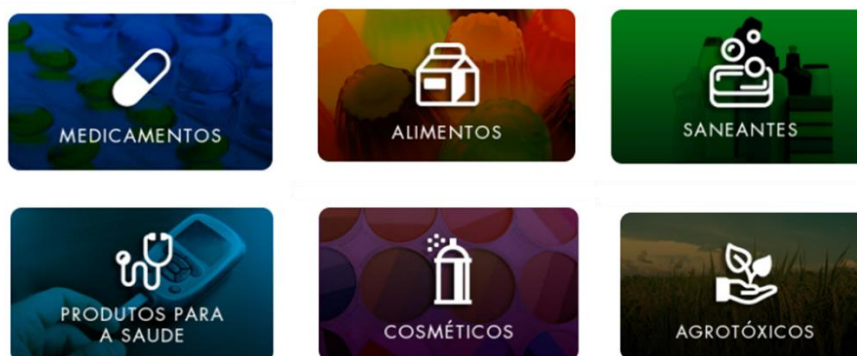




Agência Nacional de Vigilância Sanitária



DEFINIÇÃO DE MARCO REFERENCIAL TEÓRICO PARA APERFEIÇOAMENTO DA ATUAÇÃO REGULATÓRIA DA ANVISA NO ENQUADRAMENTO DE PRODUTOS SUJEITOS À VIGILÂNCIA SANITÁRIA (PRODUTOS FRONTEIRA)

Documento para contextualizar a Consulta Dirigida

Brasília-DF, 5 de outubro de 2020

Diretor-Presidente Substituto
Antonio Barra Torres

Diretorias

Primeira Diretoria

Diretor: Antonio Barra Torres

Adjunto: Juvenal de Souza Brasil Neto

Segunda Diretoria

Diretora: Alessandra Bastos Soares

Adjunto: Daniela Marreco Cerqueira

Terceira Diretoria

Diretor Substituto: Romison Rodrigues Mota

Adjunto: Maxiliano D'ávila Cândido de Souza

Quarta Diretoria

Diretora Substituta: Meiruze Sousa Freitas

Adjunto: Patrícia Oliveira Pereira Tagliari

Quinta Diretoria Diretor

Diretor Substituto: Marcus Aurélio Miranda de Araújo

Adjunto: Ana Cecília Ferreira de Almeida Martins de Moraes

Chefe de Gabinete

Karin Schuck Hemesath Mendes

Coordenação do Comitê de Enquadramento de Produtos Fronteira (COMEP)

Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias (GGREG)

Agradecimentos

A Gerência de Processos Regulatórios (GPROR/GGREG) pelo apoio na construção da Consulta Dirigida.

1. APRESENTAÇÃO

Os produtos sujeitos à vigilância sanitária diferem entre si em razão de características técnicas, ou seja, os produtos são enquadrados em determinadas categorias como medicamentos, dispositivos médicos, alimentos, incluindo suplementos alimentares, cosméticos e produtos de higiene e perfume, saneantes e agrotóxicos, segundo, por exemplo, alegações e finalidade de uso pretendidas, composição, local de aplicação e mecanismo de ação.

O enquadramento atende ao que está previsto na legislação sanitária vigente e, na maioria dos casos, é facilmente definido. No entanto, é comum encontrar dificuldades no enquadramento de determinados produtos, denominados de produtos fronteira. Tal termo é utilizado até que o enquadramento regulatório do produto seja decidido.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tem buscado melhorar sua atuação regulatória no enquadramento de produtos fronteira, com a criação, em 2015, do Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (COMEP). Mais recentemente, instituiu um Grupo Trabalho (GT) interno, por meio da publicação da Portaria nº 406, de 14 de maio de 2020, para avançar na definição de um marco referencial teórico¹ que embase o enquadramento de produtos fronteira na Agência. A criação do GT foi deliberada pela Diretoria Colegiada (Dicol) na Reunião Ordinária Pública nº 2/2020, realizada em 25 de março de 2020.

Uma das principais etapas previstas para definição do marco referencial teórico é a sua submissão às contribuições da sociedade, por intermédio da realização de Consulta Dirigida. Tal mecanismo de participação social foi definido pelo GT para coletar dados e informações que possam contribuir no aperfeiçoamento do referido marco referencial teórico.

Este documento, organizado em nove seções e um anexo, tem por objetivo oferecer uma contextualização teórica para um melhor entendimento e participação da sociedade na Consulta Dirigida.

Seja muito bem-vindo(a)!

¹Para fins deste documento, Marco Referencial Teórico se refere a um conjunto articulado de diferentes conceitos (pressupostos gerais, termos técnicos e suas definições específicas, critérios, entre outros) que busca orientar a atuação regulatória da Anvisa sobre o enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária (produtos fronteira).

2. JUSTIFICATIVA

Os produtos sujeitos à vigilância sanitária, incluindo os produtos fronteira, são parte de uma indústria global com oportunidades de crescimento contínuo vinculadas aos avanços em tecnologia e inovações.

Muitos desses produtos nem sempre chegam aos consumidores de forma oportuna devido, por exemplo, à falta de clareza de alguns processos regulatórios exigidos pela Anvisa ou até mesmo a inexistência de regras específicas e atualizadas que favoreçam a segurança jurídica para a entrada desses produtos inovadores no mercado nacional.

A definição de um marco referencial teórico para o aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira poderá reduzir essa assimetria de informação entre as partes interessadas, contribuindo para a melhoria do ambiente de negócios no país e, por conseguinte, oportunizando o acesso a produtos seguros, eficazes e de qualidade pela população brasileira.

3. PROPÓSITO

Este documento apresenta informações gerais que visam contextualizar a Consulta Dirigida para a definição de um marco referencial teórico que contribua para o aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira.

4. BREVE RELATO DA ATUAÇÃO DA ANVISA²

A Anvisa, até meados de outubro de 2015, não contava com uma instância formalizada que fosse representativa das áreas técnicas internas potencialmente afetadas para discutir e elaborar propostas consensuadas de enquadramento de produtos fronteira.

Com a publicação da Portaria nº 1.287/Anvisa, de 22 de outubro de 2015, a Anvisa criou o COMEP. Devido a mudanças ocorridas na estrutura organizacional da Agência no início de fevereiro de 2016 com a supressão do modelo de superintendências, houve a necessidade de reavaliar a representatividade e redefinir o funcionamento e os ritos administrativos do Comitê.

Tais mudanças resultaram na publicação da Portaria nº 1.354/Anvisa, de 4 de julho de 2016, que instituiu um novo comitê e incluiu a competência de propor se um produto é sujeito ou não à regularização pela Anvisa. Outras mudanças ocorreram tanto na sua composição

² Texto adaptado do artigo de Mota DM et al. Atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no enquadramento de produtos fronteira: uma pesquisa documental. *Visa em Debate*, 2020 (no prelo).

como na sua coordenação, que passou a ser exercida pela Gerência Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias (GGREG/Anvisa) - unidade organizacional transversal responsável pela melhoria da qualidade regulatória na Agência sem qualquer atribuição de registrar produtos sujeitos ao controle sanitário.

Entre 2017 e agosto de 2020, o COMEP, emitiu 14 pareceres deliberados pela Dicol, sendo que 11 trataram sobre enquadramento de produtos em determinada categoria. Três pareceres recomendaram a não sujeição dos produtos à regularização sanitária pela Anvisa (Quadro 1).

Quadro 1. Categorias de enquadramento de produtos fronteira estabelecidas pela Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol), janeiro de 2017 a agosto de 2020 (N = 14).

Ano* (n**)	Produto(s) (Ingredientes ativos)	Finalidade de uso	Categorias afetadas	Categoria final de enquadramento
2017 (N= 2)	Episkin® (Pele humana reconstruída)	Produto de uso exclusivo em pesquisa utilizado para banir testes em animais	Não se aplica	Não sujeito à regularização sanitária pela Anvisa
	(1) Chupetas e protetores de mamilo e (2) Mamadeiras e bicos (Não se aplica)	Produtos para uso em puericultura	Alimento e Dispositivo médico	(1) Dispositivo médico; e (2) Equipamentos para alimentos (*bicos com alegações específicas: equipamentos para alimentos e produtos médicos)
2018 (N= 2)	Nicobloc® (Xarope de milho)	Líquido aplicado ao filtro do cigarro e que funciona retendo uma proporção de alcatrão e nicotina	Alimento, Medicamento, Produto fumígeno e Dispositivo médico	Dispositivo médico
	Terapias florais (Preparado, geralmente, elaborado a partir de flores, plantas ou arbustos ao qual se adiciona <i>brandy</i> ou álcool natural)	Produtos com alegações relacionadas a estados emocionais	Alimento e Medicamento	Produtos tradicionais para a saúde
2019 (N= 6)	Extrato de bílis animal, ácido sódico biliar e extrato de mucosa suína (Não se aplica)	Produtos intermediários de origem animal, utilizados para a produção de matéria-prima por outras indústrias	Não se aplica	Não sujeito à regularização sanitária pela Anvisa
	Soluções salinas para lavagem da cavidade nasal (Cloreto de sódio + Bicarbonato de sódio)	Lavagem nasal	Medicamento e Dispositivo médico	Medicamento
	(1) Electric Ink Stencil Fix® e (2) Electric Ink Stencil Transfer IT® (Diversos ingredientes, como (1) uréia e (2) EDTA dissódico)	(1) Retirar o excesso de carbono, prolongando a fixação do desenho na pele; e (2) Transferir o desenho do decalque para a pele	Cosmético e Dispositivo médico	Cosméticos
	Pliazon® (Vitamina K1)	Emulsão utilizada na pele para aliviar a vermelhidão e aumentar a umidade da epiderme	Cosmético, Medicamento e Dispositivo médico	Dispositivo médico
	Under Skin Medical Doctor - Generation Expert Peel® (Ácido salicílico)	Esfoliante da pele	Cosmético, Medicamento e Dispositivo médico	Medicamento
	Brisajet® (Hialuronato de sódio e Dexpantenol)	Hidratante nasal	Medicamento e Dispositivo médico	Dispositivo médico

2020 (N = 4)	Hydrotreat® (Oxicloreto de cálcio a 65%)	Evitar a formação de biofilme (camada de microrganismos) em sistema de resfriamento da usina hidrelétrica	Não se aplica	Não sujeito à regularização sanitária pela Anvisa
	Endwart® (Ácido fórmico)	Tratamento externo de verrugas	Medicamento e Produto para a saúde	Produto para a saúde
	Preginal® (Alfa-glucano-oligosacarídeo)	Reestabelecer/ restaurar a microbiota vaginal	Medicamento e Produto para a saúde	Produto para a saúde
	Betacare Nasal® (Carragenina)	Umidificar a mucosa nasal	Medicamento e Produto para a saúde	Produto para a saúde

Fonte: Adaptada de Mota et al. (2020); Anvisa (2020).

Nota: *Ano em que ocorreu a reunião de deliberação pela Dicol; **Quantidade de pareceres técnicos elaborados pelo COMEP, com deliberação final de Dicol.

5. GRUPO DE TRABALHO

5.1 Objetivos

Os objetivos do GT foram estabelecidos na Portaria nº 406/2020 e estão descritos a seguir.

- definir os conceitos: “meio farmacológico”, “meio imunológico” e “meio metabólico”;
- alinhar outros termos pertinentes à temática para o efetivo enquadramento regulatório de produtos sujeitos à vigilância sanitária; e
- apresentar proposta subsidiada sobre a temática para deliberação da Dicol.

5.2 Composição do Grupo de Trabalho

O GT é formado pelas seguintes unidades organizacionais da Anvisa e seus representantes, conforme foi definido na Portaria nº 406/2020 (Quadro 2).

Quadro 2. Composição do Grupo de Trabalho.

Unidade organizacional	Nomes dos representantes	
	Titular	Suplente
Primeira Diretoria	Richardson Santos Araújo	Anderson Bezerra e Silva
Segunda Diretoria	Flavia Neves Rocha Alves	Bernardo Luiz Moraes Moreira
Terceira Diretoria	Núbia de Cássia Albuquerque Figueiredo	Renata Faria Pereira Hurtado
Quarta Diretoria	Diana Silveira de Araújo	Roberta Meneses Marquez de Amorim
Quinta Diretoria	Giselle Silva Pereira Calais	Misani Akiko Kanamota Ronchini
GGREG/COMEP*	Gabrielle Cunha Barbosa Cavalcanti e Cysne Troncoso	Daniel Marques Mota
GGMED/COMEP	Rogério de Castro Barbosa	Neemias Silva de Andrade
GGALI/COMEP	Ana Paula de Rezende Peretti Giometti	Camila Miranda Moura

GGTPS/COMEP	Alessandro Ferreira do Nascimento	Gina Mara Coelho de Souza Cardoso
GHCOS/COMEP	Ana Carolina Perdigão Faleiros	Jaimara Azevedo Oliveira

Fonte: elaboração própria.

Nota: * A Coordenação do COMEP, representada pela GGREG, coordena os trabalhos do GT.

5.3 Reuniões técnicas do Grupo de Trabalho

Em decorrência da pandemia da Covid-19, as reuniões técnicas do GT até o momento foram realizadas de forma remota, utilizando a plataforma *Teams Microsoft*. As reuniões ocorreram por meio de discussões iterativas a partir de propostas apresentadas em Power Point pela coordenação do GT. Tais propostas foram embasadas pela literatura técnico-científica, a qual, parte dela, está disponibilizada neste documento na seção “7. EVIDÊNCIAS DISPONIBILIZADAS AO GRUPO DE TRABALHO”.



Conforme previsto na Portaria nº 406/2020, o GT tem 180 dias para finalização das suas atividades e apresentação de proposta para deliberação em reunião pública da Dicol. O Quadro 3 apresenta um resumo das reuniões técnicas do GT realizadas entre maio e setembro de 2020, totalizando sete encontros.

Quadro 3. Reuniões técnicas do Grupo de Trabalho, ocorridas entre maio e setembro de 2020 (n= 7).

Data da reunião técnica	Pauta planejada e ajustada
28 de maio	<ul style="list-style-type: none"> • Dar as boas-vindas aos representantes do GT; • Apresentar um rápido panorama do trabalho do COMEP; • Alinhar pontos sobre a condução e desenvolvimento dos trabalhos pelo GT; • Ouvir a opinião dos colegas sobre os documentos encaminhados por e-mail para subsidiar os trabalhos do GT; e • Definir encaminhamentos e as próximas reuniões do GT.
17 de junho	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentar, discutir e decidir sobre proposta de definição de meios farmacológicos, imunológicos e metabólicos (FIM); e • Definir encaminhamentos da próxima reunião.
1º de julho	<ul style="list-style-type: none"> • Finalizar a discussão sobre meio metabólico;

	<ul style="list-style-type: none"> • Discutir o termo produto fronteira; e • Discutir e decidir sobre outros meios de ação de produtos que não agem por meios farmacológico, imunológico e metabólico.
17 de julho	<ul style="list-style-type: none"> • Finalizar a discussão de meios de ação físicos e químicos; e • Discutir e alinhar termos técnicos relacionados a temática de enquadramento de produtos fronteira.
5 de agosto	<ul style="list-style-type: none"> • Finalizar a discussão sobre a definição de “substância”; e • Dar andamento as discussões sobre outros termos técnicos
26 de agosto	<ul style="list-style-type: none"> • Dar andamento as discussões sobre outros termos técnicos.
16 de setembro	<ul style="list-style-type: none"> • Dar andamento as discussões sobre outros termos técnicos; • Discutir e alinhar os critérios para o enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária em categorias previstas na legislação vigente; e • Definir aspectos relacionados as etapas administrativas de encaminhamento da demanda, como a aprovação da Consulta Dirigida.

Fonte: elaboração própria.

6. CONSULTA DIRIGIDA

A Consulta Dirigida é um dos mecanismos previstos no Cardápio de Participação Social da Anvisa que objetiva a coleta de dados e informações de agentes envolvidos e afetados pela atuação regulatória. Pode ser realizada em qualquer etapa do processo regulatório. Apresenta questões específicas ou perguntas abertas, de modo a ampliar as evidências disponíveis e coletar dados ou validar informações levantadas inicialmente. Cada consulta dirigida é realizada durante um período determinado e, no geral, por meio de questionário específico, podendo ser destinada ao público em geral ou, a depender do caso, a um público específico.



6.1 Objetivos da Consulta Dirigida

A Consulta Dirigida para contribuir na definição de um marco referencial teórico que visa o aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira, que ora se inicia, tem os seguintes objetivos:

- Envolver o cidadão e organizações na definição de marco referencial teórico que norteará a atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira;
- Coletar evidências coloquiais³ e científicas de diferentes representantes da sociedade que podem contribuir com o aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira;
- Identificar oportunidades para o aperfeiçoamento na atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira; e
- Conhecer as posições de grupos de interesses para confirmar a pertinência das propostas em Consulta Dirigida, realizar ajustes e incorporar medidas que reduzam os impactos negativos e potencialize seus impactos positivos na sociedade.



Fica a Dica: Prepare suas contribuições antes de enviá-las com:

- Evidências consistentes baseadas em literatura técnico-científicas
- Argumentações bem elaboradas

6.2 Público-alvo

Apesar da natureza técnica do tema, que poderá limitar a participação, todos os cidadãos e organizações são bem-vindos para contribuir com a Consulta Dirigida. Convidamos, especialmente, para fornecer contribuições os representantes dos segmentos do setor produtivo, das universidades e das sociedades científicas.

6.3 Como se dará a Consulta Dirigida

A Consulta Dirigida ocorrerá de maneira virtual por meio de questionário específico disponibilizado no portal da Anvisa.

Todo o conteúdo técnico submetido à Consulta Dirigida para recebimento de contribuições consta no referido questionário. Este documento, conforme mencionado anteriormente, tem o propósito de contextualizar sobre a temática, com vistas a melhor qualificação da participação dos agentes interessados.

A Consulta Dirigida ficará disponível por 30 (trinta) dias, a **contar da data de 5 de outubro de 2020, com término previsto para 3 de novembro de 2020.** Este tempo de duração

³ A evidência coloquial tem sido descrita como a evidência informal que ajuda a fornecer contexto para outras formas de evidência. Apesar dos desafios em torno da qualidade e dos possíveis vieses, o uso da evidência coloquial está se tornando cada vez mais importante em avaliações onde a literatura científica é escassa e também para capturar a experiência de todos os interessados nas discussões, incluindo a de especialistas e pacientes.

da consulta foi definido de acordo com a complexidade da matéria em discussão, sendo suficiente para assegurar uma efetiva participação da sociedade.

Terminada a etapa de obtenção das contribuições da sociedade, os participantes e a sociedade em geral receberão uma devolutiva, por meio de relatório, onde constará, entre outros pontos, a totalidade das propostas recebidas para cada parte do questionário eletrônico.

O relatório estará disponível no portal da Anvisa após 30 dias de encerramento da Consulta Dirigida. O cumprimento desta etapa visa, sobretudo, dar legitimidade e transparência ao processo de definição de marco referencial teórico para aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira.

6.4 O questionário eletrônico da Consulta Dirigida

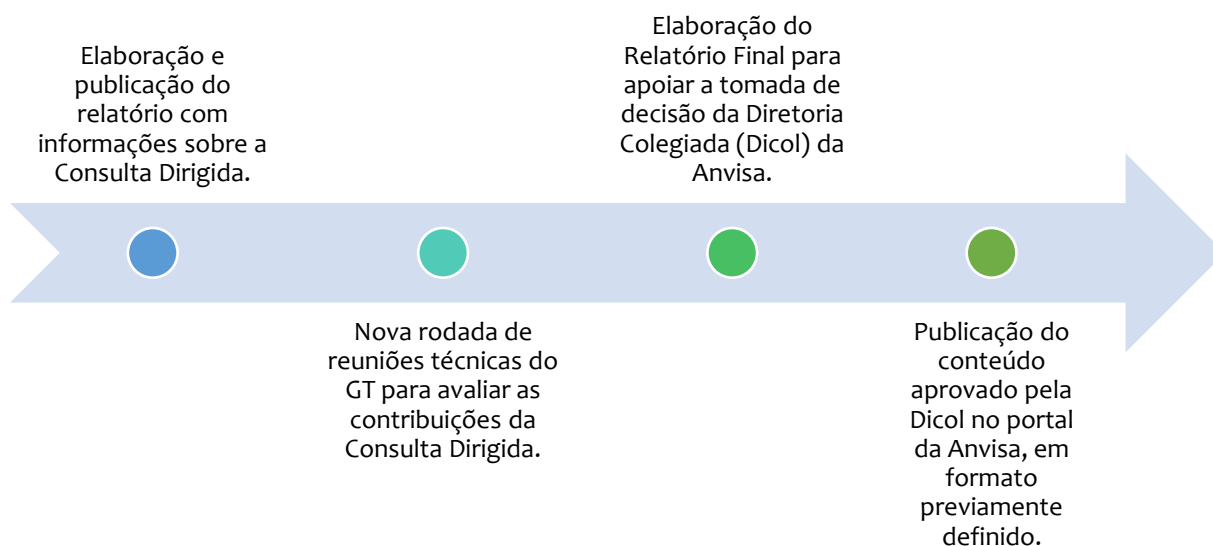
O questionário eletrônico está dividido em cinco partes. As duas primeiras partes objetivam receber contribuições sobre termos técnicos enquanto as duas seguintes abordam critérios para enquadramento de produtos fronteira.

A primeira e a terceira parte do questionário trazem o conteúdo teórico resultante das atividades do GT. A segunda e a quarta parte proporcionam aos participantes opinarem sobre a necessidade de novos termos técnicos e critérios, respectivamente, que deverão compor o marco referencial teórico para enquadramento de produtos fronteira na Anvisa.

A última parte do questionário apresenta uma pergunta de campo livre que visa oferecer aos participantes a possibilidade de fazerem recomendações para o aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira.

6.5 Quais serão os próximos passos após à Consulta Dirigida?

A Figura 1 apresenta uma linha do tempo que prevê as próximas atividades relacionadas à concretização do marco referencial teórico para a aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira, após a finalização da etapa de coleta de contribuições da Consulta Dirigida.



Fonte: elaboração própria.

Figura 1. Linha do tempo de atividades previstas, após a Consulta Dirigida, na definição de marco referencial teórico para aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira.

7. EVIDÊNCIAS DISPONIBILIZADAS AO GRUPO DE TRABALHO

O ponto de partida para qualquer boa discussão é conhecer o que já está disponível na literatura técnico-científica e, em particular, no âmbito de agências reguladoras de outros países, objetivando uma compreensão compartilhada sobre o tema a ser debatido com todos os participantes. É preciso começar todos do mesmo ponto e falar sobre o mesmo assunto. Nesta direção, esta seção, organizada em cinco subtópicos, apresenta evidências técnico-científicas e definições estabelecidas por outras agências reguladoras que foram utilizadas para subsidiar as discussões previstas nas reuniões técnicas do GT.

7.1 Definição de meio farmacológico, meio imunológico e meio metabólico⁴.

Uma das razões para se definir meios farmacológico, imunológico e metabólico está relacionada a sua inclusão na definição de produto médico (sinônimo: dispositivo médico, produto para saúde), contida na RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Anvisa. Veja o que diz a norma:

Produto médico: “Produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios”.

⁴ Neste documento “Meio” [de ação] é sinônimo de “Mecanismo” [de ação].

Esse ponto, também, tem sido utilizado pelo COMEP como um dos cinco critérios de demarcação de fronteira, nos casos envolvendo, principalmente, dispositivo médico e medicamento. Contudo, não existe uma definição para “meio farmacológico, imunológico e metabólico” em normas da Anvisa. Os outros critérios, até então, utilizados pelo COMEP são:

- Alegações terapêuticas feitas ao produto;
- Finalidade/indicação de uso a que se destina o produto prevista pelo fabricante/importador devidamente fundamentada por dados clínicos e científicos;
- Conformidade com a definição prevista no conjunto de atos normativos vigente para o produto sujeito ao enquadramento regulatório; e
- Existência de produtos similares licenciados no mercado nacional e/ ou internacional.

Outra razão plausível é que com a evolução dos dispositivos médicos começaram a surgir dispositivos médicos que incluem “substâncias” e que, devido à sua apresentação e locais de aplicação, podem se assemelhar a medicamentos (Sardi et al., 2018). A diferença entre “dispositivos médicos baseados em substâncias” e “medicamentos” reside em uma adequada definição do principal mecanismo [meio] de ação do produto (Sardi et al., 2018).

7.1.1 O que encontramos de definições na literatura técnico-científica e em outras agências reguladoras:

Segundo *Medicines Control Council (MCC)* da África do Sul (2017) e Oliveira (2016), meios farmacológico, imunológico e metabólico podem ser entendidos, como:

- Farmacológico - uma interação entre as moléculas da substância em questão e um constituinte celular, geralmente referido como um receptor, resultando em uma resposta direta ou bloqueando a resposta a outro agente;
- Imunológico - uma ação no (ou sobre o) corpo obtida por estimulação ou mobilização de células e /ou produtos envolvidos em uma reação imune específica; e
- Metabólico - uma ação que envolve uma alteração dos processos químicos que participam e estão disponíveis para o normal funcionamento fisiológico do corpo humano. O fato de um produto ser metabolizado não implica que o seu efeito seja, ou não, alcançado por meios metabólicos.

Outros dois conceitos para meio farmacológico encontrados na literatura foram:

- Mecanismo [meio] farmacológico - significa uma interação seletiva e direcionada entre as moléculas da substância em questão e um componente celular, geralmente indicado como um receptor, que determina uma resposta direta ou bloqueia a

resposta a outro agente. Embora não seja um critério completamente confiável, a presença de uma relação dose-resposta é indicativa de um efeito farmacológico (Racchi e Mugelli, 2019).

- Mecanismo [meio] farmacológico - significa uma interação entre as moléculas da substância em questão e um componente celular, geralmente referido como receptor, que determina uma resposta direta ou bloqueia a resposta a outro agente. Embora não seja um critério completamente confiável, a presença de uma relação dose-resposta é indicativa de um efeito farmacológico (European Commission, 2009).

As definições de meios imunológico e metabólico referidas acima são bastante semelhantes às aquelas propostas pela Comissão Europeia (2009). Vejam abaixo:

- Mecanismo [meio] de ação imunológico - uma ação no ou sobre o corpo por estimulação e / ou mobilização de células e / ou produtos envolvidos em uma reação imune específica.
- Mecanismo [meio] de ação metabólico - uma ação que envolve uma alteração, incluindo a interrupção, o início ou a modificação da velocidade dos processos químicos normais que participam e estão disponíveis para a função normal do corpo.

Racchi et al. (2016) propõem as seguintes definições, após análise daquelas propostas pela Comissão Europeia:

- Meio farmacológico - é entendido como uma interação alvo entre as moléculas da substância em questão e um constituinte celular, geralmente, referido como um receptor, que resulta em uma resposta direta ou que bloqueia a resposta a outro agente. Embora não seja um critério completamente confiável, a presença de uma correlação dose-resposta é indicativa de uma ação farmacológica.
- Meio imunológico - é entendido como uma ação alvo dentro ou sobre o corpo por estimulação e / ou mobilização de células e / ou produtos envolvidos em uma reação imune específica.
- Meio metabólico - é entendido como uma ação direcionada, que envolve uma alteração, incluindo a interrupção, o início ou a modificação da velocidade dos processos químicos que participam e modulam o uso de substâncias endógenas ou exógenas para a geração ou armazenamento de energia e qualquer processo catabólico ou anabólico no corpo.

De acordo com Racchi et al. (2016), o fato de um produto ser ou não ser metabolizado por si só não implica que ele atinja ou não atinja sua principal ação pretendida por meios metabólicos. Ao mesmo tempo, não significa que uma substância que é metabolizada alcança a ação pretendida por meios farmacológicos. Em outras palavras, a cinética de uma substância não está conectada ao seu mecanismo [meio] de ação, embora possa influenciar a biodisponibilidade no local ativo.

A Federação Europeia da Indústria de Ótica e Mecânica de Precisão (2014), por meio do seu comitê denominado EUROM VI⁵, propõe as seguintes definições de meios farmacológicos, imunológicos e metabólicos, a partir do MEDDEV 2.1 / 3 Rev.3⁶ (Fédération..., 2014).

- Meio farmacológico - entendido como uma interação entre as moléculas da substância em questão ou seus metabólitos ativos e um constituinte do corpo humano (incluindo qualquer uma de suas partes ou um organismo ou outros patógenos, como bactérias, fungos ou vírus dentro ou no corpo) através de um alvo específico na superfície celular ou no nível intracelular, o que resulta em iniciação, aprimoramento, mitigação ou bloqueio significativo de processos fisiológicos ou patológicos associados a essa interação. Embora não seja um critério completamente confiável, a presença de uma correlação dose-resposta é indicativa de um efeito farmacológico. Exemplos de constituintes do corpo humano podem incluir: células, receptores, proteínas da membrana, canais iônicos, enzimas e estruturas intracelulares.
- Meio imunológico - entendido como uma ação mediada ou exercida (incluindo, por exemplo, estimulação, modulação, substituição) por células imunocompetentes (por exemplo, linfócitos, fagócitos, macrófagos, células dendríticas) e / ou por moléculas envolvidas na resposta imunológica geral (por exemplo, receptores *toll-like*, fatores de complemento, citocinas, anticorpos). Um meio de ação pode ser considerado "imunológico" apenas se a indução ou bloqueio da resposta imune for a principal consequência pretendida da administração de uma substância.

⁵ Na reunião do grupo de trabalho *Borderline & Classification* (BCWG), de 13 de março de 2013, a força-tarefa (DE, IT, NL e EMA) apresentou o segundo projeto de proposta (PROPOSTA 2) referente às definições de meio de ação farmacológico, imunológico e metabólico, conforme relatado na seção A.2.1 do MEDDEV 2.1 / 3 Rev.3. Mais uma vez, o EUROM VI acolhe favoravelmente a iniciativa e agradece à força-tarefa da PROPOSTA 2, pois as definições atuais do MEDDEV 2.1 / 3 Rev.3 não são cientificamente razoáveis em parte e causam confusão em termos de demarcação de dispositivos médicos de acordo com a diretiva 93/42 / CEE (MDD) e de medicamentos de acordo com a Diretiva 2001/83 / CE (MPD). As seções a seguir incluem a PROPOSTA 2 e as emendas do EUROM VI, considerando as discussões recentes do BCWG e a alteração referente ao primeiro projeto de proposta (PROPOSTA 1) submetido pelo EUROM VI em novembro de 2012. O EUROM VI Medical Technology é o comitê de tecnologia médica da Federação Europeia da Indústria de Ótica e Mecânica de Precisão, representando, principalmente, as pequenas e médias empresas europeias.

⁶ Trata-se de "Documento de orientação" - Produtos fronteira, produtos para administração de medicamentos e dispositivos médicos que incorporem, como parte integrante, uma substância medicinal auxiliar ou um derivado sanguíneo auxiliar - da Comissão Europeia (European Commission, 2009).

- Meio metabólico - entendido como uma ação induzida por metabólitos ativos para o uso pretendido alegado, que implica em uma alteração, incluindo interromper, iniciar ou alterar a velocidade, extensão ou natureza dos processos fisiológicos sistêmicos (normais ou patológicos) que participam, e disponível para a função do corpo humano ou de um organismo ou patógeno dentro ou sobre o corpo. Os metabólitos ativos resultam do metabolismo, que é o conjunto de reações fisiológicas que ocorrem nos organismos vivos. Inclui processos de crescimento, reprodução, resposta ao meio ambiente, mecanismos de sobrevivência, sustento e manutenção da estrutura e integridade do corpo. No que diz respeito ao conceito de processo químico, a ligação entre moléculas que não medeia, direta ou indiretamente, uma resposta dentro ou sobre o corpo humano é considerada um modo de ação químico, não metabólico. Um modo de ação químico típico é a modificação local do pH ou a ação sequestradora de uma molécula. O modo de ação químico deve ser reproduzível *in vitro* em um sistema inerte fechado e não biológico.

A diferença entre um meio farmacológico e metabólico de uma determinada substância pode ser o fato dessa substância ter ou não sido metabolizada antes de atingir sua atividade. Uma substância com um meio de ação metabólico pode ser entendida como um pró-medicamento, que é ativado no corpo humano por um metabolismo anabólico ou catabólico das células e tecidos (Fédération..., 2014).

Duas distinções adicionais, descritas a seguir, podem ser feitas dentro do alcance do mecanismo [meio] de ação farmacológico. Em outras palavras, os mecanismos [meios] de ação imunológico e metabólico são ações farmacológicas específicas (Racchi et al, 2016). Os meios imunológicos e metabólicos são baseados em princípios farmacológicos em termos da interação entre as moléculas da substância em questão e um constituinte de um sistema biológico (Fédération..., 2014).

- No caso da interação conduzir a modificações diretas e específicas do sistema imune, o mecanismo [meio] de ação é considerado imunológico.
- No caso da interação conduzir a modificações diretas e específicas no metabolismo celular basal, o mecanismo [meio] de ação é considerado metabólico.

O mecanismo de ação de uma substância é definido como o mecanismo pelo qual uma substância ativa produz um efeito em um organismo vivo ou em um sistema bioquímico. Considera-se geralmente que o mecanismo de ação farmacológico inclui a identificação de alvos moleculares específicos aos quais uma substância farmacologicamente ativa se liga e cuja ação bioquímica ela modifica (Sardi et al., 2018).

Cabe ressaltar que é de extrema importância distinguir entre mecanismos de ação e efeito terapêutico, porque mecanismos de ação farmacológicos e não farmacológicos podem produzir o mesmo efeito biológico [terapêutico] (Sardi et al., 2018).

7.2 Definição de meio de ação químico e meio de ação físico.

De acordo com Racchi et al. (2016), não há definição em nenhum documento oficial para um meio de ação químico ou físico.

Segundo os autores, mecanismo de ação químico é entendido como a interação de uma substância com outras substâncias presentes no corpo, transformando as substâncias químicas iniciais (os reagentes) em diferentes compostos químicos (os produtos da reação). Essas ações não devem incluir a interação direcionada com um receptor e sua via de sinalização (Racchi et al., 2016).

Já o mecanismo de ação físico destina-se à interação de uma substância/ material com outras substâncias presentes no corpo, transformando o ambiente / matéria circundante. Reconhece-se que frequentemente o modo de ação físico, que inclui uma barreira, é referido como um modo de ação mecânico (Racchi et al., 2016).

Para Racchi et al., o mecanismo de ação físico envolve mudanças nas condições ambientais (espessura, porosidade, flexibilidade, solubilidade devido à temperatura, osmolaridade, tensão superficial, viscosidade, resistência mecânica, polaridade, resistência ao cisalhamento ...) através de interações, que não produzam novas entidades. Também, se não estão diretamente conectados a uma cascata de sinalização, não são meios de ação farmacológicos (Racchi et al., 2016).

7.3 Utilização do termo “produto-fronteira” para designar os produtos sujeitos à vigilância sanitária de difícil enquadramento em uma das categorias previstas na legislação vigente.

O termo "produto fronteira" foi usado pela primeira vez no preâmbulo da Diretiva 2004/27 da Comissão Europeia (entrada em vigor em 2004), que reviu a definição legal de medicamento prevista na Diretiva 2001/83 (Slawik, 2016).

Esse passo foi dado, entre outros, como resultado do "...crescente número de produtos fronteiriços entre o setor de medicamentos e outros setores, refletido no grande número de decisões sobre dúvidas em relação à distinção legal entre medicamentos e outros produtos" (Slawik, 2016).

A Corte de Justiça da União Europeia (EU) foi o principal local onde o conceito de “produto fronteira” surgiu pela primeira vez e que ainda está em desenvolvimento. O primeiro julgamento a nível da UE, reconhecido como um caso fundamental em relação aos

“produtos fronteira”, foi proferido em 1983, como resultado de uma investigação criminal realizada pela autoridade holandesa contra *Van Bennekom*. O caso foi avaliado no contexto de uma classificação ambígua de produtos enriquecidos com uma grande quantidade de vitaminas. A famosa decisão não resolveu a questão legal “em relação ao estabelecimento da linha divisória entre medicamento e alimento”, mas propôs uma análise caso a caso (Slawik, 2016). De acordo com a teoria tradicional do direito, uma classificação na qual um objeto tem *status* duplo ou múltiplo não é desejável e causa incerteza jurídica (Slawik, 2016).

7.3.1 Conceitos identificados na literatura

Os produtos que, devido à sua natureza ou apresentação, não pertencem claramente a uma área legalmente específica e para os quais são difíceis definir os regulamentos de referência a serem aplicados, são chamados de "produtos fronteira" (Slawik, 2016).

O Quadro 4 apresenta alguns conceitos identificados na literatura técnico-científica ou em outras agências reguladoras internacionais.

Quadro 4. Conceitos de produtos fronteira identificados na literatura técnico-científica.

Referência	Conceito
Pontes (2014)	São denominados “Produtos Fronteira” aos quais se poderão aplicar diferentes classificações, havendo por isso necessidade de definir critérios que permitam, em caso de dúvida, determinar a classificação correta e adequada.
MHRA (2020)	São produtos difíceis de distinguir de um medicamento ou dispositivo médico, por exemplo, cosméticos, suplementos alimentares ou produtos biocidas. Esses produtos são chamados de produtos fronteira até que seu <i>status</i> seja decidido.
WHO (2017)	São geralmente produtos médicos para os quais não está claro que legislação se aplica. Embora podem ter alguns dos atributos de duas ou mais categorias de produtos regulados, não são produtos combinados. Um produto combinado é um produto que compreende dois ou mais componentes que estão regulados como produtos médicos, isto é, medicamento / dispositivo médico, ou vacina / dispositivo médico, que se combinam física, quimicamente ou de outro modo, produzido como uma entidade única.
Mota et al. (2020)	São produtos que compartilham características de algumas dessas categorias [medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, alimentos, entre outros] simultaneamente, dificultando seu enquadramento regulatório à luz da legislação sanitária vigente no país.
Infarmed (2016)	São aqueles em que um determinado produto é passível de ser colocado no mercado ao abrigo de legislações diferentes, não sendo claro qual a legislação em que devem ser enquadrados. Estes casos constituem uma grande preocupação para os Estados-Membros, a Comissão Europeia e para as empresas, uma vez que podem originar interpretações diferentes e, conseqüentemente, colocar em risco a saúde pública.
MCC (2017)	São produtos difíceis de distinguir, como medicamento, dispositivo médico, cosmético, suplemento alimentar ou produto biocida. Esses produtos são chamados de produtos "fronteiriços" até que o <i>status</i> de classificação seja decidido pela Autoridade Reguladora e o produto seja designado para uma via regulatória específica. Alguns produtos fronteira, incluem combinações de medicamentos, dispositivos médicos e produtos biológicos que podem ser usados para fins médicos ou de bem-estar geral ou cosmético.

Slawik (2016)	São produtos, que devido à sua natureza ou apresentação, não pertencem claramente a uma área jurídica específica e para a qual é, portanto, difícil definir os regulamentos de referência a serem aplicados.
Tseliou (2015)	São uma categoria muito ampla que abrange produtos que podem, potencialmente, enquadrar-se em diferentes estruturas regulatórias, como produtos alimentícios, medicamentos, produtos cosméticos ou dispositivos médicos.

Fonte: elaboração própria.

7.4 Definição de termos técnicos.

O Quadro 5 apresenta propostas de definições de termos técnicos que, a princípio, farão parte do marco referencial teórico sobre enquadramento de produtos fronteira da Anvisa. Tais termos foram discutidos no GT e apresentados para contribuições no questionário eletrônico da Consulta Dirigida.

7.5 Definição de critérios para enquadramento de produtos fronteira.

Conforme mencionado anteriormente, o COMEP tem utilizado explicitamente, desde 2019, cinco critérios para o enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária para fins de regularização na Anvisa. Os critérios são:

- **Critério 1:** Alegações terapêuticas feitas ao produto;
- **Critério 2:** Finalidade/indicação de uso a que se destina o produto prevista pelo fabricante/importador devidamente fundamentada por dados clínicos e científicos;
- **Critério 3:** Conformidade com a definição prevista no conjunto de atos normativos vigente para o produto sujeito ao enquadramento regulatório;
- **Critério 4:** Mecanismo [meio] de ação do produto pelo qual é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano; e
- **Critério 5:** Existência de produtos similares licenciados no mercado nacional e/ou internacional.

Outros critérios observados pelo Comitê são:

- composição do produto, incluindo a concentração de substâncias;
- local de aplicação do produto;
- rotulagem do produto;
- informações de uso do produto: instrução e bula;
- materiais promocionais do produto;
- extensão da distribuição do produto (ex.: residencial, serviços de saúde); e
- risco que o produto pode acarretar para o paciente e a equipe de saúde.

Quadro 5. Termos técnicos que integram o marco referencial teórico sobre enquadramento de produtos fronteira da Anvisa.

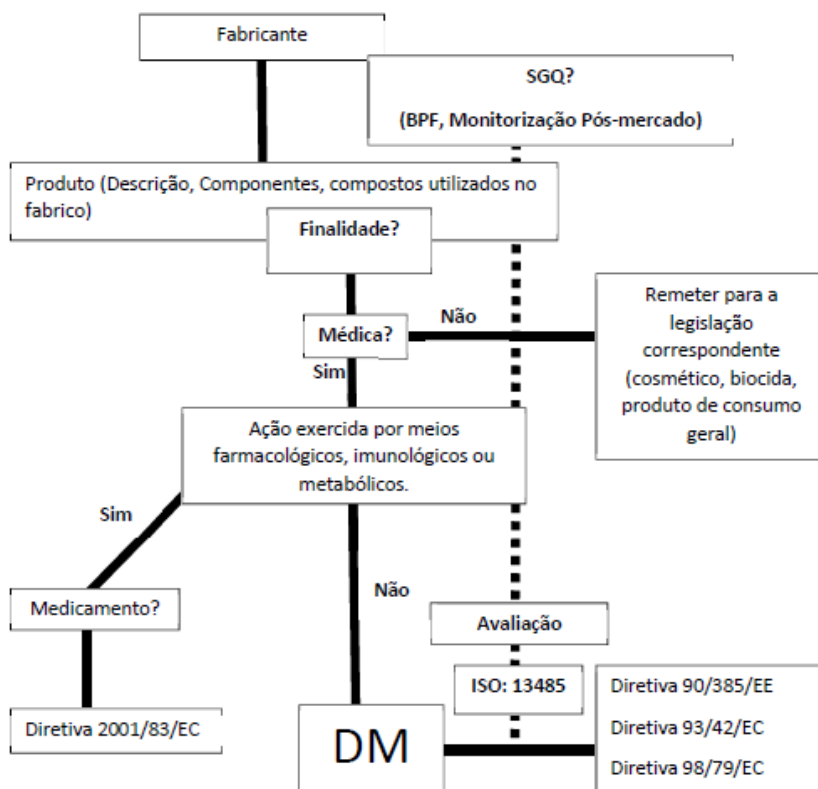
Termo técnico	Proposta de definição	Referência
Alegação terapêutica	<p>É uma declaração, representação, desenho ou informação expressa ou implícita em relação a qualquer efeito do produto destinado a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prevenir, diagnosticar, monitorar, aliviar, tratar uma doença; ou • diagnosticar, monitorar, tratar ou reparar uma lesão ou deficiência; ou • investigar, substituir, alterar partes da anatomia humana ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico; ou • dar suporte ou sustentar a vida; ou • influenciar, controlar ou apoiar a concepção; ou • fornecer informações por meio de exame <i>in vitro</i> de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos. <p>Notas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Não são consideradas alegações terapêuticas, efeitos preventivos entre outros imputados a determinados produtos cosméticos para fins de enquadramento de produtos fronteira. 2. Não são consideradas alegações terapêuticas, as alegações de propriedade funcional ou de saúde, conforme definido nas Resoluções Anvisa nº 18 e 19, de 1999, bem como outras alegações aprovadas pela Anvisa para uso em rótulos de alimentos, de acordo com os regulamentos técnicos em vigor. 3. A alegação terapêutica deve ser avaliada em conjunto com os demais critérios técnicos de enquadramento de produtos fronteira. 	Food Standards Australia New Zealand, 2018 e Anvisa, 2019.
Critério	Parâmetro que serve de base para avaliar o enquadramento de produtos fronteira na Anvisa.	Ferreira, 1999
Função primária	Ação do produto no corpo humano que é necessária e suficiente para alcançar a alegação terapêutica pretendida. As seguintes considerações podem ser feitas para identificar a ação primária de uma substância: (i) a ação deve ser relevante, ou seja, deve contribuir para a alegação terapêutica pretendida do produto de acordo com a sua indicação de uso; e (ii) deve ser necessária para alcançar a alegação terapêutica pretendida.	Racchi et al., 2016
Função secundária	Ação do produto no corpo humano que completa [auxilia] a função primária no intuito de otimizar o seu efeito, mas que não é necessária para alcançar a alegação terapêutica pretendida.	Racchi et al., 2016
Mecanismo [meio] de ação	Meio pelo qual um produto atinge o efeito pretendido no corpo humano. A Anvisa considera ao menos cinco tipos de mecanismos de ação: farmacológico, imunológico, metabólico, químico e físico.	FDA, 2019b
Meio [mecanismo de ação] farmacológico	É entendido como uma interação entre a substância em questão ou seus metabólitos ativos e um constituinte do corpo humano, geralmente indicado como um receptor, resultando em uma resposta direta ou um bloqueio/inibição da resposta a outro agente.	European Commission, 2009

	<p>1. Esta definição aplica-se, principalmente, as substâncias estruturalmente específicas, que exercem seus efeitos biológicos pela interação seletiva com um receptor localizado em determinado constituinte-alvo.</p> <p>2. Os constituintes do corpo humano incluem qualquer uma de suas partes ou um organismo ou outros patógenos, como bactérias, fungos ou vírus.</p> <p>3. Para fins de enquadramento de produtos fronteira, essa definição aplica-se, também, as substâncias com atividade antimicrobiana.</p> <p>4. A relação dose-resposta pode ser um parâmetro indicativo de uma ação farmacológica.</p>	
Meio [mecanismo de ação] imunológico	<p>É entendido como uma ação no corpo humano que ocorre pela estimulação e/ ou mobilização de células e/ ou por produtos envolvidos em uma reação imunológica específica.</p>	European Commission, 2009
Meio [mecanismo de ação] metabólico	<p>É entendido como uma ação que envolve alteração dos processos químicos fisiológicos que estão disponíveis para a função normal do corpo humano.</p> <p>Nota: 1. O fato de um produto ser metabolizado não implica que alcance sua principal ação pretendida por meios metabólicos.</p>	European Commission, 2009
Meio [mecanismo] de ação químico	<p>Envolve a interação de uma substância com outras substâncias presentes no corpo humano, resultando na transformação das substâncias químicas iniciais (os reagentes) em diferentes compostos químicos (os produtos da reação). Essa ação não inclui a interação seletiva entre a substância e um receptor localizado em determinado constituinte-alvo.</p>	Racchi et al., 2016
Meio [mecanismo] de ação físico	<p>Envolve a interação física entre um produto e um constituinte do corpo humano, resultando em mudanças nas condições ambientais (espessura, porosidade, flexibilidade, solubilidade devido à temperatura, osmolaridade, tensão superficial, viscosidade, resistência mecânica, polaridade, resistência ao cisalhamento, etc) sem o propósito de produzir novos compostos químicos.</p> <p>Nota: 1. Os constituintes do corpo humano incluem qualquer uma de suas partes ou um organismo ou outros patógenos, como bactérias, fungos ou vírus.</p>	Racchi et al., 2016
Produtos fronteira	<p>São produtos difíceis de distinguir como medicamento, dispositivo médico, cosmético, alimento entre outras categorias, em função de suas características técnicas que incluem composição, local de aplicação/uso, apresentação e mecanismo de ação. Esses produtos são chamados de produtos fronteira até que seu enquadramento seja decidido pela Anvisa, resultando na designação de uma via regulatória específica.</p> <p>Nota: 1. Embora os produtos fronteira podem ter alguns dos atributos de duas ou mais categorias de produtos regulados, não são produtos combinados. Um produto combinado é um produto que compreende dois ou mais componentes que estão regulados como produtos sujeitos à vigilância sanitária, isto é, medicamento / dispositivo médico, ou vacina / dispositivo médico, que se combinam física, quimicamente ou de outro modo, produzindo como uma entidade única.</p>	MHRA, 2020 e MCC, 2017
Substância	<p>Qualquer elemento químico ou seus compostos que se destina a ser usado na fabricação de um produto sujeito à vigilância sanitária, podendo produzir um efeito de interesse à proteção da saúde humana.</p>	FDA, 2019a

De acordo com Mota et al. (2020):

O uso de critérios de demarcação de fronteira tem sido defendido por alguns autores e utilizados por autoridades reguladoras do setor saúde, como do Reino Unido e África do Sul, para facilitar e padronizar o processo de enquadramento dos produtos fronteira. Alegações terapêuticas, finalidade a que se destina o produto prevista pelo fabricante devidamente fundamentada por dados clínicos e científicos e modo de ação pelo qual é alcançado o principal efeito pretendido em seres humanos, são alguns desses critérios. O enquadramento desses produtos, também, pode ser apoiado por informações como composição, rotulagem, instruções de uso e materiais promocionais. A existência de riscos para a saúde tem sido, tradicionalmente, um dos critérios empregados por tribunais de justiça da Europa para o enquadramento do produto em determinada categoria.

Agostinho (2016) menciona outros três critérios que deveriam ser utilizados especificamente na demarcação de dispositivos médicos. São eles: i) fabricante possui um sistema de gestão da qualidade implementado; ii) o sistema de gestão da qualidade contempla a ISO 13485, que busca garantir a qualidade dos dispositivos médicos e a conformidade regulatória; e iii) o produto possui um constituinte que atende a definição de medicamento, sem o qual deixa de ter a finalidade indicada. Este autor propõe um algoritmo como parte da análise do enquadramento de produtos fronteira (Figura 2).



Notas: SGQ: Sistema de Gestão da Qualidade; BPF: Boas Práticas de Fabricação; e DM: dispositivo médico
Fonte: Agostinho, 2016.

Figura 2. Algoritmo de decisão para enquadramento regulatório de produtos fronteira.

O Quadro 6 apresenta outros critérios para o enquadramento de produtos fronteira identificados na literatura técnico-científica e em outras agências reguladoras.

Quadro 6. Critérios para o enquadramento de produtos fronteira identificados na literatura técnico-científica.

Referência	Exemplos de critérios
Pontes (2014)	<ul style="list-style-type: none"> • O meio através do qual é alcançado o principal efeito pretendido; • A conformidade com a definição que lhe é atribuída pela respectiva norma; e • A finalidade do produto tendo em consideração a sua apresentação.
MCC (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Meio de ação primário previsto para o produto; • Efeito terapêutico primário; • Local de ação; • Alegação do produto; • Composição do produto; • Forma terapêutica; • Instrução de dosagem e de uso; e • Administração do produto.
MHRA (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as alegações feitas para o produto, explícitas e implícitas, incluindo aquelas feitas em sites, depoimentos ou em publicações vinculadas; • Contexto em que as alegações são feitas e a apresentação geral; • Como um produto aparece para o público ou para quem é direcionado; • Propriedades farmacológicas, imunológicas ou metabólicas do (s) ingrediente (s) e qualquer (s) efeito (s) significativo (s) que o produto tenha sobre a função fisiológica em humanos ou no caso de um produto que satisfaça a definição de um medicamento tradicional à base de plantas na Diretiva 2004/24 / CE, quando os efeitos farmacológicos, imunológicos ou metabólicos ou a eficácia são considerados plausíveis com base no uso e na tradição de longa data; • Composição do produto; • Maneira como o produto é usado; • Literatura promocional do produto, incluindo depoimentos e qualquer literatura emitida por terceiros em nome do responsável que coloca o produto no mercado; • Familiaridade do produto com os consumidores e a extensão de sua distribuição no Reino Unido; • Forma do produto (cápsula, comprimido, injeção etc.) e o modo como deve ser usado; • Presença de medicamentos licenciados, registrados ou isentos essencialmente similares no mercado do Reino Unido; • Riscos que o uso do produto pode acarretar; • Etiquetas e embalagens / bulas; • Anúncios, incluindo aqueles que aparecem na televisão, outras mídias e na Internet; e • Qualquer alvo específico do material de informação/ publicidade, por exemplo, grupos populacionais com ou particularmente vulneráveis a doenças ou condições adversas específicas.
SFDA (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Alegação sobre o produto; • Ingredientes e formato do produto; • Percepção pública e histórico de uso; • Representação do produto para os consumidores; • Modo e mecanismo de ação; • Decisões de classificação semelhantes pela <i>Saudi Food and Drug Authority</i> (SFDA); e • Esquemas de classificação de outras autoridades regulatórias.
Jäkel (2009)	<p><i>European Court of Justice</i> aplica os seguintes critérios para determinar se um produto é um medicamento:</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Maneira como o produto é usado;• Extensão de distribuição do produto (estabelecimentos de saúde);• Conhecimento do produto entre os consumidores; e• Riscos que seu uso pode acarretar: paciente + equipe de profissionais da saúde.
--	---

Fonte: elaboração própria.

8. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Reforçamos que o conteúdo deste documento visa, sobretudo, contextualizar os participantes da Consulta Dirigida que tem a finalidade de contribuir com a definição de marco referencial teórico para o aperfeiçoamento da atuação regulatória da Anvisa no enquadramento de produtos fronteira.

Informamos, ainda, que o Anexo 1 deste documento apresenta algumas definições de produtos sujeitos à vigilância sanitária identificadas em legislação sanitária vigente que podem contribuir com a temática em discussão.

9. REFERÊNCIAS

Agostinho PF. Classificação e fronteiras de dispositivos médicos [Dissertação]. Faculdade de Farmácia. Universidade Nova de Lisboa. 2016.

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Produtos Fronteira. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos-de-fronteira>. Acesso em: 19 set 2020.

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 730, de 14 de outubro de 2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5672055/SEI_ANVISA+-+0780406+-+Consulta+P%C3%BAblica+N%C2%B0+730.pdf/62f15634-6175-4df8-9d52-19be75df03a6. Acesso em: 19 jun 2020.

European Commission, Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Version 1.22 (05 -2019) Disponível em: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/35582/attachments/1/translations/en/renditions/pdf>. Acesso em 27 maio 2020.

European Commission, DG Enterprise and Industry. Medical Devices: Guidance document. Borderline products, drug delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. MEDDEV 2.1/3 rev. 3 2009. Disponível em: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10328/attachments/1/translations>. Acesso em 13 maio 2020.

FDA – U.S. Food and Drug Administration. Classification of Products as Drugs and Devices and Additional Product Classification Issues - Guidance for Industry and FDA Staff. September, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/classification-products-drugs-and-devices-and-additional-product-classification-issues>. Acesso em: 16 maio de 2020.

FDA - U.S. Food & Drug Administration CFR - Code of Federal Regulations Title 21 – Food and Drugs. Subchapter C – Drugs: General. Volume 4. Revised: April 1, 2019a. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=207.1>. Acesso em: 18 jul 2020.

FDA - U.S. Food & Drug Administration CFR - Code of Federal Regulations Title 21 – Food and Drugs. Subchapter A - General. Volume 1. Revised: April 1, 2019b. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=3.2>. Acesso em: 21 jul 2020.

Fédération Européenne de l'Industrie de l'Optique et de la Mécanique de Précision. EUROM VI “Medical Technology”. Berlin, April, 2014. Disponível em: http://eurom.org/wp-content/uploads/2014/08/EUROM-VI_Definitions_MEDDEV2_1_3_Apr_2014.pdf. Acesso em: 18 maio 2020.

Ferreira ABH. Novo Aurélio. Dicionário da língua portuguesa. Século XXI. 3ª ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira. 1999.

Food Standards Australia New Zealand. Food Standards Code. Standard 1.2.7 Nutrition, health and related claims. 2018. Disponível em: <https://www.legislation.gov.au/Series/F2015L00394>. Acesso em: 9 set 2020.

Infarmed – Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde. Produtos-fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos. 2016. Disponível: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares. Acesso em 16 maio 2020.

Jäkel C. Disinfectants for Human Use – Classification as Medicinal Products even following 15th amendment to the AMG. Hyg Med 2009; 34(6): 240-247.

MCC - Medicines Control Council. Department of Health. Republic of South Africa. Borderline products, 2017.

MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance. Decide if your product is a medicine or a medical device. Última atualização: 16 March 2020. Disponível em:

www.gov.uk/decide-if-your-product-is-a-medicine-or-a-medical-device. Acesso em: 15 maio 2020.

Mota DM et al. Atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no enquadramento de produtos fronteira: uma pesquisa documental. *Visa em Debate*. 2020 (no prelo).

Oliveira MEF de. Dispositivo médico ou medicamento: demarcação de fronteira. [Monografia]. Universidade de Coimbra (Portugal). 2016.

Pontes JF. Produtos fronteira: dispositivos médicos e outros produtos. Importância da demarcação da fronteira/garantia da utilização segura dos produtos. [Monografia]. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. 2014.

Racchi M, Mugelli A. La nuova legislazione sui dispositivi medici: un'opportunità per la ricerca farmacológica. *Care Online*, 2019; 23:(5-6):23-25.

Racchi M, Govoni S, Lucchelli A, Capone L, Giovagnoni E. Insights into the definition of terms in European medical device regulation. *Expert Review of Medical Devices*, 2016;13:(10): 907-917.

Sardi C, Garetto S, Capone L, et al. Experimental Paradigm for the Assessment of the Non-pharmacological Mechanism of Action in Medical Device Classification: The Example of Glycerine as Laxative. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1410.

SFDA – Saudi Food and Drug Authority. Saudi FDA Products Classification Guidance, version 4.0. April 2020. Disponível em: <https://old.sfda.gov.sa/ar/oper/Documents/SFDAProductsClassificationGuidance.pdf>. Acesso em: 18 jun 2020.

Slawik EA. A food supplement or a medicinal product? Borderline products in the EU [Tese]. Wageningen University & Reseach. 2016.

Tseliou T. Balancing protection of public health and safety with the free movement of goods in the EU medical device sector: the case of 'borderline products' classification. TILEC Discussion Paper [Tilburg University]. March, 2015.

WHO - World Health Organization. Global model regulatory framework for medical devices including in vitro diagnostic medical devices. Geneva: World Health Organization; 2017.

ANEXO 1

DEFINIÇÕES DE PRODUTOS SUJEITOS À VIGILÂNCIA SANITÁRIA OBTIDOS DE LEGISLAÇÕES SANITÁRIAS VIGENTES

Para subsidiar as discussões, faz-se necessário recorrer a algumas das definições de categorias dos produtos de interesse estabelecidas em legislações sanitárias específicas.

Medicamentos

A Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, define Medicamento como: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Esta Lei, também, define Correlato como: “a substância, produto, aparelho ou acessório não enquadrado nos conceitos anteriores [Droga, Insumo Farmacêutico e Medicamento], cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários”.

A Lei nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015, define Medicamento Similar como “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, que apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca”.

Dispositivos médicos

A RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, apresenta as seguintes definições:

Produto médico: “Produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios”.

Produto médico ativo: “Qualquer produto médico cujo funcionamento depende fonte de energia elétrica ou qualquer outra fonte de potência distinta da gerada pelo corpo humano ou gravidade e que funciona pela conversão desta energia. Não são considerados produtos

médicos ativos, os produtos médicos destinados a transmitir energia, substâncias ou outros elementos entre um produto médico ativo e o paciente, sem provocar alteração significativa”.

Produto médico ativo para diagnóstico: “Qualquer produto médico ativo, utilizado isoladamente ou em combinação com outros produtos médicos, destinado a proporcionar informações para a detecção, diagnóstico, monitoração ou tratamento das condições fisiológicas ou de saúde, enfermidades ou deformidades congênitas”.

Produto médico ativo para terapia: “Qualquer produto médico ativo, utilizado isoladamente ou em combinação com outros produtos médicos, destinado a sustentar, modificar, substituir ou restaurar funções ou estruturas biológicas, no contexto de tratamento ou alívio de uma enfermidade, lesão ou deficiência.”

Produto médico de uso único: “Qualquer produto médico destinado a ser usado na prevenção, diagnóstico, terapia, reabilitação ou anticoncepção, utilizável somente uma vez, segundo especificado pelo fabricante.”

Produto médico implantável: “Qualquer produto médico projetado para ser totalmente introduzido no corpo humano ou para substituir uma superfície epitelial ou ocular, por meio de intervenção cirúrgica, e destinado a permanecer no local após a intervenção. Também é considerado um produto médico implantável, qualquer produto médico destinado a ser parcialmente introduzido no corpo humano através de intervenção cirúrgica e permanecer após esta intervenção por longo prazo”.

Produto médico invasivo: “Produto médico que penetra total ou parcialmente dentro do corpo humano, seja através de um orifício do corpo ou através da superfície corporal”.

Produto médico invasivo cirurgicamente: “Produto médico invasivo que penetra no interior do corpo humano através da superfície corporal por meio ou no contexto de uma intervenção cirúrgica”.

De acordo com a RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015 “Produto para diagnóstico in vitro” é definido como “reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, materiais e instrumentos, usados individualmente ou em combinação, com intenção de uso determinada pelo fabricante, para análise in vitro de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente para prover informações com propósitos de diagnóstico, monitoramento, triagem ou para determinar a compatibilidade com potenciais receptores de sangue, tecidos e órgãos”.

Está em fase de consolidação uma proposta de alteração da RDC nº 185/2001, que tem como um dos motivos a atualização de definições que são harmonizadas no âmbito do Mercosul. A Anvisa tem trabalhado junto aos demais Estados Partes do Mercosul em uma revisão de definições aplicadas no regulamento atualmente vigente - Res. GMC 40/00, no qual se baseia a RDC nº 185/2001. A definição que foi encaminhada para consulta pública (CP nº 730/2019) é:

Dispositivo médico (produto médico): qualquer instrumento, aparelho, equipamento, implante, dispositivo para diagnóstico *in vitro*, software, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser usado, isolado ou conjuntamente, em seres humanos, para algum dos seguintes propósitos médicos específicos: a) diagnóstico, prevenção, monitoramento, tratamento (ou alívio) de uma doença; b) diagnóstico, monitoramento, tratamento ou reparação de uma lesão ou deficiência; c) investigação, substituição, alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico; d) suportar ou sustentar a vida; e) controle ou apoio à concepção; e f) fornecer informações por meio de exame *in vitro* de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos; e cuja principal ação pretendida não seja alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos no corpo humano, mas que podem ser auxiliados na sua ação pretendida por tais meios.

Notas:

- a) Produtos ativos especificamente destinados à limpeza, desinfecção ou esterilização de dispositivos médicos são considerados dispositivos médicos; e
- b) Produtos não cosméticos indicados para estética e embelezamento são considerados dispositivos médicos.

Alimentos, incluindo Suplementos Alimentares

A definição de alimentos consta no Decreto Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969, que define Alimento, como sendo “tôda substância ou mistura de substâncias, no estado sólido, líquido, pastoso ou qualquer outra forma adequada, destinadas a fornecer ao organismo humano os elementos normais à sua formação, manutenção e desenvolvimento”. O artigo 56 deste ato normativo exclui da norma básica de alimentos os produtos com finalidade terapêutica ou medicamentosa, qualquer que seja a forma como se apresentem ou o modo como são ministrados.

Outra definição de alimento consta na RDC nº 259, de 20 de setembro de 2002, citando que Alimento é “toda substância que se ingere no estado natural, semi-elaborada ou elaborada, destinada ao consumo humano, incluídas as bebidas e qualquer outra substância utilizada em sua elaboração, preparo ou tratamento, excluídos os cosméticos, o tabaco e as substâncias utilizadas unicamente como medicamentos”.

A definição de suplementos alimentares consta na Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Segundo esta norma, Suplemento alimentar é “produto para ingestão oral,

apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados”.

As definições de nutriente, probiótico e substância bioativa também são estabelecidas na Resolução RDC nº 243, de 2018:

- nutriente: substância química consumida normalmente como componente de um alimento, que proporcione energia, que seja necessária para o crescimento, o desenvolvimento e a manutenção da saúde e da vida ou cuja carência resulte em mudanças químicas ou fisiológicas características;
- probiótico: micro-organismo vivo que, quando administrado em quantidades adequadas, confere um benefício à saúde do indivíduo; e
- substância bioativa: nutriente ou não nutriente consumido normalmente como componente de um alimento, que possui ação metabólica ou fisiológica específica no organismo humano. As substâncias bioativas que podem ser comercializadas como suplementos alimentares são: astaxantina, coenzima Q10, compostos fenólicos, fitoesteróis e fitoestanóis, licopeno, luteína, dentre outras substâncias listadas na Instrução Normativa nº 28/2018.

Outras definições que também podem ser consideradas no contexto dessa discussão são a de alegações de propriedade funcional ou de saúde e a de alimentos para fins especiais. Qualquer tipo de alimento pode veicular nos rótulos alegações que façam referência a algum benefício metabólico ou fisiológico decorrente de algum ingrediente adicionado ou alguma substância presente no alimento.

As alegações de propriedade funcional ou de saúde são regulamentadas pela Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999:

- Alegação de propriedade funcional: “é aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano”.
- Alegação de propriedade de saúde: “é aquela que afirma, sugere ou implica a existência da relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde”.

Devem ser considerados também os alimentos para fins especiais, regulamentados pela Portaria nº 29, de 13 de janeiro de 1998, que são definidos como “...alimentos especialmente formulados ou processados, nos quais se introduzem modificações no conteúdo de nutrientes, adequados à utilização em dietas, diferenciadas e ou opcionais, atendendo às necessidade de pessoas em condições metabólicas e fisiológicas específicas”. Nesta grande categoria de alimentos estão incluídas as fórmulas infantis, as fórmulas para

nutrição enteral, alimentos para dietas com restrição de carboidratos (sacarose, frutose, glicose, lactose), restrição de gorduras, restrição de proteínas (incluindo fenilalanina), restrição de sódio, alimentos para controle de peso, dentre outros.

Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes

A RDC nº 07, de 10 de fevereiro de 2015, define Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes como: “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”.

Saneantes

Conforme a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, inciso VII, do artigo 3º, Saneantes é definido como: “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 compreendendo: a) inseticidas - destinados ao combate, à prevenção e ao controle dos insetos em habitações, recintos e lugares de uso público e suas cercanias; b) raticidas - destinados ao combate a ratos, camundongos e outros roedores, em domicílios, embarcações, recintos e lugares de uso público, contendo substâncias ativas, isoladas ou em associação, que não ofereçam risco à vida ou à saúde do homem e dos animais úteis de sangue quente, quando aplicados em conformidade com as recomendações contidas em sua apresentação; c) desinfetantes - destinados a destruir, indiscriminadamente ou seletivamente, microrganismos, quando aplicados em objetos inanimados ou ambientes; e d) detergentes - destinados a dissolver gorduras e à higiene de recipientes e vasilhas, e a aplicações de uso doméstico”.

Agrotóxicos

De acordo com o Decreto nº 4074, de 4 de janeiro de 2002⁷, inciso IV do artigo 1º, entende-se por Agrotóxicos e afins – “produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos

⁷ Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.

considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, desseccantes, estimuladores e inibidores de crescimento”.