

VOTO Nº 13/2024/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.914443/2022-44

Expediente nº 0063399/24-5

Analisa o reenquadramento dos produtos utilizados no tratamento de verrugas que atuam por meio do mecanismo de ação química, visando regularização sanitária na Anvisa.

Considerando que: i) a Nota Técnica nº 01/2021 introduziu as definições de meios de ação química e física permitindo novas perspectivas de enquadramento; ii) há consenso entre as áreas técnicas responsáveis, GGMed e GGTPS, de que produtos com a função principal exercida por meio de efeito químico (queratolítico) quando aplicado localmente na verruga se enquadra como medicamentos; iii) atualmente, não existem dispositivos médicos com registro/notificação vigente para tratamento de verrugas por meio de ação química, conclui-se que os produtos a serem regularizados, nessas condições, devem ser peticionados como medicamentos na Anvisa.

Posicionamento do relator: voto favorável.

Área responsável: Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de análise sobre o reenquadramento sanitário dos produtos destinados ao tratamento de verrugas externas, cuja ação se dá por meio de mecanismo químico. Inicialmente, esses produtos foram classificados como dispositivo médico mediante deliberação da Diretoria Colegiada (DICOL), na Reunião Ordinária Pública (ROP) nº05, de 2021, Voto nº51/2020/2020/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 0954929).

Contudo, em virtude do aperfeiçoamento normativo decorrente da edição da Nota Técnica nº 1/2021/COMEP/ANVISA, elaborada pelo Comitê de Enquadramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (COMEP), tornou-se necessário revisar o referido voto. O COMEP é uma instância representada por diferentes unidades organizacionais da Agência, de caráter consultivo, cuja atribuição é subsidiar decisões da DICOL

relacionadas ao enquadramento de produtos, para fins de regularização sanitária.

A solicitação de revisão do enquadramento dos produtos para tratamento de verrugas foi encaminhada pela Segunda Diretoria, conforme Despacho nº1377/2022/SEI/DIRE2/ANVISA - SEI 2082967), à Terceira Diretoria considerando que está última foi a relatora do Voto nº51/2020 (SEI 0954929).

A instrução processual do Voto nº 51/2020 teve início em 27 de agosto de 2018, quando a empresa Mylan Laboratórios Ltda., CNPJ 11.643.096/0001-22, encaminhou “Carta em resposta ao Fale Conosco protocolos nº2018283980” para a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) solicitando avaliação do enquadramento sanitário para os produtos EndWarts e sugerindo sua classificação como medicamentos.

Os documentos técnicos apresentados pela empresa (SEI 0739910) descreveram os produtos como soluções de ácido fórmico indicados para o tratamento externo de verrugas localizadas nas mãos, pés, cotovelos e joelhos. O ácido fórmico por meio das suas propriedades queratolítica e desidratante promoveria a destruição do tecido por desidratação.

Na ocasião, o COMEP foi instado a se manifestar, após pronunciamento das áreas técnicas correspondentes, Gerência-Geral de Produtos para Saúde (GGTPS) e GGMED, diante da possibilidade de enquadrar os produtos EndWarts tanto como dispositivo médico quanto medicamento. Mediante o Parecer nº 1/2020/SEI/COMEP/ANVISA (SEI 0880160), conclui-se que o enquadramento mais apropriado naquele momento seria como dispositivo médico, embora tenha sido enfatizado que:

“Enquadramento dos produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen®, na categoria de produto para a saúde, poderá ser revisitado, caso seja demonstrado futuramente que o ácido fórmico em concentrações propostas pelo fabricante age por meios farmacológicos, imunológicos e/ou metabólicos no corpo humano, que, nessa situação, classificaria o produto como “medicamento””. [nossos grifos]

Assim, o Voto nº51/2020 baseou-se no parecer consubstanciado da COMEP e foi aprovado em reunião da DICOL, classificando os produtos para tratamento de verrugas como dispositivos médicos.

Em 18 de julho de 2022, por intermédio da Nota Técnica nº 21/2022/SEI/GMESP/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1919787), assinada conjuntamente pela GGTPS e GGMED, reconheceu-se a necessidade de revisão do enquadramento dos produtos em questão após publicação da Nota Técnica nº 1/2021/COMEP/ANVISA. Esta nota técnica ampliou e esclareceu os mecanismos de ação dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, acrescentando os mecanismos de ação química e física aos já conhecidos mecanismos farmacológico, imunológico e metabólico. Assim, existe consenso entre as áreas técnicas de que os produtos para tratamento de verrugas que atuam por mecanismos de ação química sejam reenquadrados como medicamentos, exemplificado pelo caso concreto do Voto nº51/2020.

Por meio do Despacho nº 165/2023/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (SEI 2593113), a Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG), na condição de unidade coordenadora do COMEP, destacou que, à luz da última decisão de enquadramento, tomada pela DICOL de acordo com a Portaria Anvisa nº 1.744/2016, a proposta atual de reenquadramento deve seguir o mesmo caminho. Portanto, deverá ocorrer, também, mediante deliberação da DICOL, subsidiada por novo Voto que afaste os efeitos do Voto nº 51/2020 e apresente as motivações para proposição

fundamentada de reenquadramento dos produtos para tratamento de verrugas, agora para a categoria de medicamentos.

É o relatório.

2. **Análise**

As substâncias para tratamentos de verrugas externas (não genitais) foram considerados produtos de fronteira por sua difícil classificação e distinção entre as categorias de medicamento e dispositivo médico. Essa complexidade decorre de suas características técnicas, que englobam composição, apresentação e mecanismo de ação. Neste contexto, as definições de meios farmacológico, imunológico, metabólico, químico e físico são especialmente importantes para a delimitação da fronteira entre estes produtos.

Considera-se que o presente pleito não é passível de submissão, avaliação e emissão de opinião pelo COMEP, tendo em vista que a decisão de reenquadramento dos produtos para tratamento de verrugas, objeto de decisão do Voto nº 51/2020, é de comum acordo entre as unidades da GGMed e GGTPS, conforme conclusão da NOTA TÉCNICA Nº 21/2022/SEI/GMESP/GGMed/DIRE2/ANVISA (1919787). Assim, se as áreas envolvidas na intenção de reenquadramento apresentam o mesmo entendimento, afasta-se, então, a necessidade de mover ações das demais unidades que compõem o COMEP e a força de trabalho para atuação em avaliação já consensuada. Contribuem para este entendimento, também, os princípios da economicidade e da eficiência que devem nortear a atuação da Administração Pública.

Assim a avaliação que resultou na proposta ora apresentada buscou seguir os critérios técnicos de enquadramento de produtos fronteira, estabelecidos na Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA.

2.1. **Da avaliação dos produtos**

2.1.1. **Alegação terapêutica**

As verrugas não genitais [Classificação na CID-10: B07 (verrugas de origem viral)] são um tipo de **doença** da pele extremamente comum, benigna e geralmente autolimitada. É causada pelo papilomavírus humano (HPV), dos quais existem mais de 100 tipos. Elas são mais comuns em locais de trauma e provavelmente resultam da inoculação de vírus em áreas minimamente danificadas do epitélio. A infecção das células epidérmicas pelo HPV resulta na proliferação celular e em uma pápula espessa e verrugosa na pele. A aparência das verrugas é determinada pelo tipo de vírus e pelo local da infecção. Qualquer área da pele pode ser infectada, mas os locais mais comuns são as mãos e os pés.¹

Nos termos da Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA, alegação terapêutica é qualquer declaração, representação, desenho ou informação expressa ou implícita feita para um produto em relação às suas indicações, benefícios ou ações destinadas a:

i) prevenir, diagnosticar, monitorar, aliviar, **tratar** uma **doença**; ou

ii) 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

iii) dar suporte ou sustentar a vida; ou

iv) influenciar, controlar ou apoiar a concepção; ou

v) fornecer informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos.

De acordo com o caso concreto apresentado na Carta (SEI 0739910), os produtos EndWarts que motivaram o Voto nº51/2021 possuem a seguinte alegação de terapêutica:

"Consistem em uma solução de ácido fórmico indicado para o **tratamento externo de verrugas**, ou seja, localizadas nas mãos, pés, cotovelos e joelhos." [nossos grifos]

2.1.2. Mecanismo de ação do produto

Os tratamentos de verrugas a depender do tipo, local e recorrência podem contemplar agentes químicos usados topicamente, crioterapia usando nitrogênio líquido, eletrocauterização, laser, terapia fotodinâmica, medicamentos e imunoterapia.²

Nos termos da Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA, o mecanismo, ou meio de ação, é o meio pelo qual um produto atinge o efeito pretendido no corpo humano. Após a publicação da referida Nota Técnica, a Anvisa considera ao menos cinco tipos de mecanismos de ação: farmacológica, imunológica, metabólica, química e física, a saber:

a) meio de ação farmacológica 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;

b) meio de ação imunológica é entendido como uma ação de substância ou seus metabólitos no corpo humano que ocorre pela estimulação e/ou mobilização de células e/ou por produtos envolvidos em uma reação imunológica específica;

c) meio de ação metabólica é entendido como uma ação de substância ou seus metabólitos que envolve uma alteração direcionada, incluindo a interrupção, início ou alteração da taxa, extensão ou natureza de um processo bioquímico fisiológico ou patológico, participando no, e disponível para, a função do corpo humano;

d) meio de ação física 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. Normalmente, o mecanismo de ação física direcionará o enquadramento do produto para a categoria de dispositivo médico, quando envolver a discussão técnica entre medicamento e dispositivo médico.

e) meio de ação química, que é o meio que 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, como ocorre com o meio de ação farmacológica. Nota: Normalmente, o mecanismo de ação química direcionará o enquadramento do produto para a categoria de medicamento, quando envolver a discussão técnica entre medicamento e dispositivo médicos.

Conforme manifestação da GGMED, observa-se que os

produtos resultantes da ação química dos agentes ou substâncias empregados no tratamento de verrugas atuam por meio da esfoliação ou descamação, denominado efeito queratolítico. Esse efeito induz a morte gradual das camadas superficiais da pele com potencial de completa eliminação da verruga se o produto for usado conforme a indicação de uso.

De acordo com o caso concreto apresentado na Carta (SEI 0739910), os produtos EndWarts possuem o seguinte mecanismo de ação:

“O ácido fórmico presente em EndWarts Pen e Bottle apresenta **propriedades queratolíticas e desidratantes**: quando aplicado sobre o tecido vertebral penetra e seca a verruga a partir do interior (ou seja, o modo de ação é a destruição do tecido infectado por verrugas por desidratação.”[nossos grifos]

Por exemplo, o ácido fórmico em contato com água da pele produz íon formiato e íon hidrônio representado na reação química a seguir. Na reação, o consumo da água provocado pelo ácido em contato com a pele comina na desidratação do tecido epitelial.



2.1.3. Composição

Os ativos mais frequentes nos produtos para tratamento de verrugas não genitais por meio de ação química são: ácido salicílico em diferentes concentrações com e sem ácido láctico, ácido fórmico, zinco tópico, ácido tricloroacético, nitrato de prata ou a combinação destes em diversas concentrações.^{2,3}

Conforme consta a Carta (SEI 0739910) os produtos EndWarts Pen e Bottle possuem apresentação comercial de 3 ml e 5 ml e são compostos pelas seguintes substâncias: ácido fórmico 87,9% peso/peso (função desidratante), água desmineralizada 9,65 % peso/peso (solvente), glicerol 99,5% presente em 2,35% peso/peso e óleo de limão 0,10% peso/peso (função de aroma).

2.1.4. Produtos similares regularizados no mercado nacional

Segundo informações da Gerência de Materiais de Uso em Saúde (GEMAT/GGTPS) (SEI 2645464), não foram localizados no banco de dados da Anvisa, Sistema Datavisa, dispositivos médicos para tratamento de verrugas que atuam por mecanismos de ação química.

Para os dispositivos médicos empregados no tratamento de verrugas que agem por mecanismo de ação física (congelamento) foram encontrados 11 (onze) notificações, classe II, todas atualmente com status vigente (SEI 2645464).

Enquanto para a classe de medicamentos não foram localizados registros vigentes que tenham como princípio ativo o ácido fórmico. A título de comparação, o medicamento DUOFILM se assemelham a composição dos produtos EndWarts Pen e Bottle, a ação queratolítica estava regularizado como medicamento, atualmente com registro cancelado. Em contraste com o ácido fórmico, o DUOFILM utiliza uma combinação de ácido salicílico e ácido láctico. Segundo o fabricante, o ácido salicílico aplicado topicamente tem efeito queratolítico (afina a pele), produzindo descamação da pele. O ácido láctico afeta o processo de queratinização, reduzindo a espessura da pele, que é uma característica das verrugas. Essa ação, comum a essa classe de ácidos carboxílicos orgânicos, promove o enfraquecimento

progressivo da coesão das células epiteliais, resultando na esfoliação uniforme das camadas mais externas.

2.1.5. **Contexto de registro no mercado internacional**

A empresa instruiu o processo com o certificado da Comunicação Europeia (CE), nº 23452, emitido pelo governo italiano à empresa Meda Pharma S.P.A. (SEI 0739910). Os produtos foram classificados como dispositivos médicos, classe IIb. A agência reguladora australiana, TGA, também classificou produtos semelhantes ao Endwarts Pen como dispositivo médico, incluído na classe IIb (SEI 0880160).

2.1.6. **Avaliação das áreas técnicas envolvidas**

As áreas técnicas, GGMED e GGTPS, se manifestaram por meio da Nota Técnica nº21/2022/SEI/GMESP/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1919787) concordando com o novo enquadramento na categoria de medicamento. Isso foi possível em virtude da nova perspectiva de enquadramento advinda da introdução dos meios de ação química e física publicados na Nota Técnica nº 01/2021/COMEP/ANVISA.

2.1.7. **Conformidade com as definições previstas no conjunto de atos normativos**

Nos termos da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, medicamento é definido como:

Art. 4º (...) II - Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

Por sua vez a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, define cosméticos nos seguintes termos:

Art. 3º (...) V - Cosméticos: produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como pós faciais, talcos, cremes de beleza, creme para as mãos e similares, máscaras faciais, loções de beleza, soluções leitosas, cremosas e adstringentes, loções para as mãos, bases de maquiagem e óleos cosméticos, ruges, "blushes", batons, lápis labiais, preparados antissolares, bronzeadores e simulatórios, rímeis, sombras, delineadores, tinturas capilares, agentes clareadores de cabelos, preparados para ondular e para alisar cabelos, fixadores de cabelos, laquês, brilhantinas e similares, loções capilares, depilatórios e epilatórios, preparados para unhas e outros;

Ainda a seguinte definição para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, consta na RDC nº 752, de 19 de setembro de 2022, que dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

Art. 3º (...) XVI - 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;

Já a definição de dispositivo médico, está estabelecida pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 751, de 15 de setembro de 2022, nos seguintes termos:

X - dispositivo médico (produto médico): qualquer instrumento, aparelho, equipamento, implante, dispositivo médico 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, 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:

- 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) suporte ou manutenção da vida;
- e) controle ou apoio à concepção; ou
- f) fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos.

Considerando multiplicidade de dispositivos médicos existentes, a Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA apresenta a definição de um grupo específico, para aqueles dispositivos médicos baseados em substâncias, *in verbis*:

"Representam um grupo específico dentro de uma gama imensa de dispositivos médicos. É composto por uma substância ou uma combinação de substâncias. Sua apresentação, forma e formulação são frequentemente semelhantes às dos medicamentos, embora atendam à definição de produto médico. O principal modo de ação dos produtos para a saúde baseados em substâncias não é farmacológico, imunológico e nem metabólico".

A nota técnica reconhece um grupo específico de dispositivos médicos baseados em substâncias, os quais possuem apresentação, forma e formulação semelhantes às dos medicamentos. No entanto, a nota destaca que o principal modo de ação desses produtos não é farmacológica, imunológica ou metabólica. Resta, portanto, os meios de ação física e química para justificar a decisão técnica entre medicamento e dispositivo médico. A própria nota técnica supracitada indica que quando os produtos agirem por meio de ação física serão direcionados para a categoria de dispositivos médicos, enquanto aqueles que agirem por meio de ação química serão direcionados para medicamentos. No caso do tratamento de verrugas, em que a ação é química, o enquadramento como medicamento é mais apropriado.

Decisão prévia consubstanciada no parecer da COMEP, como o Voto nº109 DIRE3/2019/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 0735468), sobre um produto contendo ácido salicílico, nas concentrações de 10%, 20% e 30%, para *peeling* químico, demonstra que produtos com ação química foram enquadrados

como medicamentos. A consistência nas decisões fortalece a argumentação para classificar o produto para tratamento de verrugas de forma semelhante.

Diante do exposto, propõe-se neste voto o enquadramento dos produtos para tratamento de verrugas que agem por meio de ação química como medicamento.

2.1.8. Das conclusões

Considerando que: i) a Nota Técnica nº 01/2021 introduziu as definições de meios de ação química e física permitindo novas perspectivas de enquadramento; ii) há consenso entre as áreas técnicas responsáveis, GMED e GGTPS, de que produtos com a função principal exercida por meio de efeito químico (queratolítico) quando aplicado localmente na verruga se enquadra como medicamentos; iii) atualmente, não existem dispositivos médicos com registro/notificação vigente para tratamento de verrugas por meio de ação química, conclui-se que os produtos a serem regularizados, nessas condições, devem ser peticionados como medicamentos na Anvisa.

De toda maneira, considerando as limitações de busca existentes no Sistema Datavisa, sugere-se um prazo de transição de 2(dois) anos para os produtos que porventura estejam registrados/notificados ou em processo de regularização já peticionados nesta data que comprovem essa situação.

3. Voto

Diante do exposto, **voto favorável** ao reenquadramento dos produtos para tratamento de verrugas não genitais, como aquelas presentes em mãos, pés, cotovelos e joelhos, por exemplo, que possuam como mecanismo de ação química, nos termos Nota Técnica nº 1/2021/COMEP/ANVISA, na categoria de medicamento. Em caso de identificação de algum produto atualmente categorizado como dispositivo médico ou em processo de regularização, na presente data, será concedido o prazo de 2 anos para adequação à nova classificação.

É o voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Referência:

1. Loo SK, Tang WY. Warts (non-genital). BMJ Clin Evid. 2014 Jun 12;2014:1710. PMID: 24921240; PMCID: PMC4054795.
2. Shahid SK. Recent patents in anti-wart treatment. Pharm Pat Anal. 2020 May;9(2):53-62. doi: 10.4155/ppa-2019-0028. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32314659.
3. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. Br J Dermatol. 2014 Oct;171(4):696-712. doi: 10.1111/bjd.13310. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25273231.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 22/02/2024, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2821865** e o código CRC **D264FBCC**.

