

## Nota Técnica n.º 01/2019/GMESP/GGMED/ANVISA

Assunto	<b>Análise de micotoxinas em Fitoterápicos</b>
---------	--

A Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, normativa sanitária que estabelece os critérios para o registro de Medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de Produtos tradicionais fitoterápicos, determina a necessidade de realização do controle de micotoxinas em drogas vegetais (alínea “i”, artigo 13) ou derivados vegetais (§ 3º, artigo 13; alínea “e”, artigo 15). Essa norma determina ainda, conforme Parágrafo 3º do artigo 13, que, caso o Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV) se trate de um derivado vegetal, o controle é isento para droga vegetal e deve ser realizado no derivado.

Desde a publicação da RDC nº 26/2014, o efeito legal desses dispositivos foi adiado pela RDC nº 93/2016 e suspenso pela RDC nº 196/2017. Finalmente, com a publicação da RDC nº 235, em 25 de junho de 2018, um novo prazo para a apresentação dessa análise foi estabelecido: um ano após sua publicação.

Com a proximidade do fim do prazo para apresentação das análises, vários questionamentos passaram a ser recentemente recebidos pela Anvisa. Esta Nota Técnica foi elaborada com o propósito de dirimir as principais dúvidas pertinentes à implementação do teste de micotoxinas e às documentações a serem apresentadas para esta Agência, de modo a harmonizar os entendimentos.

É importante ressaltar que prazo adicional foi concedido apenas para as análises de outras micotoxinas, que não as aflatoxinas, as quais já têm a análise solicitada desde a RDC nº 14, publicada em 31/03/2010.

Primeiramente, para a apresentação de tais dados, a empresa deverá realizar um levantamento em bases de dados técnico-científicas para verificar a necessidade de se buscar um determinado tipo de micotoxina no material vegetal utilizado para a fabricação do IFAV. Sugere-se que o relato dessa busca seja feito por meio da apresentação à Anvisa:

- das palavras-chaves utilizadas: devem ser incluídas, minimamente, o nome popular do IFAV, na língua Portuguesa, Espanhola e Inglesa, a nomenclatura botânica, o termo micotoxinas, além de todas as micotoxinas mais comumente encontradas em espécies vegetais, também em diferentes idiomas;
- das bases de dados utilizadas: a busca deve ser feita em bases de dados técnico-científicas relevantes, como nas farmacopeias, documentos de autoridades reguladoras e organizações internacionais, além de bases de dados científicas, tais como as disponíveis no Portal de Periódicos Capes, PubMed, Scielo, Google acadêmico, etc.
- do período consultado, que deve ser suficientemente amplo para abranger as diferentes pesquisas já realizadas neste campo.

Quando houver qualquer relato de contaminação, o ensaio para a(s) micotoxina(s) em questão deverá ser incluído no controle de qualidade do IFAV. Cabe ressaltar que a realização do teste pelo fornecedor do IFAV não isenta a obrigatoriedade de realização pela fabricante do medicamento, uma vez que a toxina pode ser produzida durante o armazenamento e transporte do IFAV até a empresa responsável pela fabricação do produto final, o fitoterápico (OMS, 2007).

A ocorrência de aflatoxinas, ocratoxinas, tricotecenos e fumonisinas torna obrigatória a condução do teste, uma vez que diversos estudos já relataram os danos que essas substâncias causam à saúde humana. No entanto, é possível que haja relatos de contaminação do IFAV por outros grupos de toxinas. Nesse caso, essas micotoxinas também deverão ser controladas.

Os critérios de aceitação para os ensaios de micotoxinas deverão ser estabelecidos pela empresa, por meio de busca em compêndios oficiais nacionais e internacionais, e/ou literatura técnico-científica. Nos casos em que haja definição de um limite por farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, estes deverão ser utilizados. Por outro lado, quando não houver essa informação, os critérios propostos serão estabelecidos caso a caso. No caso de serem encontrados diferentes limites na busca realizada, o limite mais restritivo deve ser o adotado. É sabido que informações referentes a limites de micotoxinas em fitoterápicos e plantas medicinais podem ser escassos, assim, é aceitável que o racional a ser apresentado considere os limites adotados para alimentos. Um exemplo de referência que pode ser utilizada como base para estabelecimento destes limites é a RDC nº 138/2017.

A abordagem “skip test”, redução da frequência dos testes em determinados lotes, não é aplicável ao controle de micotoxinas em Fitoterápicos neste momento inicial de inclusão dos testes, quando ainda não há um histórico dessas análises. A contaminação de espécies vegetais por fungos, e conseqüentemente por micotoxinas, é algo atribuído aos fenômenos naturais e está relacionada às boas práticas agrícolas e de fabricação, devendo o monitoramento e controle de micotoxinas ser feito lote a lote.

Todos os Fitoterápicos registrados, em cumprimento ao disposto na Resolução RDC nº 235/2018, devem apresentar tais informações por meio do peticionamento do código de assunto “11364 - Inclusão da análise de micotoxinas a Fitoterápicos”, no prazo previsto na norma citada, ou seja, até 25 de junho de 2019. Cabe ressaltar que mesmo os produtos que não possuem relato de contaminação devem protocolar esta inclusão, apresentando informações sobre o levantamento da literatura técnico-científica realizada.

Segue documentação a ser apresentada:

- 1 - Justificativa do aditamento, indicando a qual processo/petição se destina;
- 2 - Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU) específica;
- 3 - Laudo de análise do IFAV contendo método, especificação e resultado da pesquisa de micotoxinas obtido para um lote do fitoterápico; e
- 4 - Justificativa das micotoxinas e limites avaliados.

Os itens 3 e 4 só devem ser apresentados quando a busca na literatura técnico-científica demonstrar que há contaminação da espécie vegetal por micotoxinas.

Embora não seja necessário o envio, por meio do código de assunto supracitado, a validação da metodologia analítica deve ser realizada de modo a cumprir com a normativa de boas práticas de fabricação (RDC nº 17/2010), de registro e pós-registro de Fitoterápicos (RDC nº 26/2014) e normativa específica de validação (RDC nº 166/2017). A documentação deve estar disponível caso seja solicitada pela Anvisa e deverá ser apresentada nas petições de registro e pós-registro relacionados a controle de qualidade.

Adicionalmente, quando a empresa terceirizar as análises de micotoxinas, deve incluir as informações no Histórico de Mudança do Produto (HMP), conforme disposto na normativa específica (RDC nº 235/2018), que prevê a apresentação para este teste de:

I - laudo analítico de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do Medicamento fitoterápico, do Produto tradicional fitoterápico ou da matéria-prima vegetal referente a 1 (um) lote analisado no local aprovado e 1 (um) lote industrial analisado no local proposto; e

II - relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade, elaborado pelo novo local proposto.

Como o teste de análise de micotoxinas está sendo incluído, a empresa deve informar no Inciso I, que não é cabível a apresentação do teste no local anterior, apresentando as informações referentes ao local proposto para o controle de qualidade.

#### Referência

Organização Mundial da Saúde. *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43510/9789241594448\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43510/9789241594448_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em 01 de março de 2019.