

VOTO Nº 40/2025/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.822421/2024-11

Analisa as propostas de Abertura de Processo Administrativo de Regulação; de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC para alterar a RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação; e de Instrução Normativa - IN para alterar a IN nº 244, de 21 de agosto de 2023, que define a lista de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, para inclusão das substâncias pertencentes à classe receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1).

Área responsável: Gerência de Farmacovigilância (GFARM)
/ Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON)
Agenda Regulatória: Não é Tema da Agenda Regulatória

1. Relatório

Cuida-se da apreciação de proposta de Resolução de Diretoria Colegiada para alteração parcial da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, e de nova Instrução Normativa - IN, que define a lista de substâncias isoladas ou em associação utilizadas em medicamentos de uso sob prescrição e retenção da receita, de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021 para o estabelecimento de condições relacionadas à prescrição e dispensação de medicamentos pertencentes à classe receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1).

Constam documentados e caracterizados no processo regulatório os elementos que configuram a urgência, nos termos do Formulário de Abertura de Processo Regulatório (SEI 3274353) e Parecer (SEI 3232718).

A proposta regulatória foi devidamente instruída com as Minutas de Resolução de Diretoria Colegiada e de Instrução Normativa - IN sob avaliação (SEI 3254065 e SEI 3254064) e conta, ainda, com instrução ou menção aos documentos técnicos que justificam a atuação regulatória: Nota Técnica nº 18/2024/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3276988), Despacho nº 60/2024/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3276989), Memorando nº 27/2024/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 3237539) e Nota Técnica nº 68/2024/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3275375).

Também integram o processo os Despachos nº 97/2025/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3542199) e nº 102/2025/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3545120), que apresentam dados complementares sobre notificações recebidas no sistema Vigimed.

No que se refere ao rito regulatório, está sendo proposta Dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP) por se tratar de medida destinada ao enfrentamento de urgência, caracterizada como situação de iminente risco à saúde ou circunstância de caso fortuito ou força maior que possa causar prejuízo ou dano irreparável ou de difícil reparação, e que implique a necessidade de atuação imediata da Agência, nos termos do art. 2º, XXV, da Portaria 162, de 2021 e suas atualizações c/c art. 4º, I, do Decreto 10.411, de 2020.

A instrução processual foi avaliada pela Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG), que se manifestou por meio do Parecer 59 (SEI 3250412). Além de terem sido ofertadas recomendações gerais, concluiu-se que foram apresentados os elementos que motivam o início do processo regulatório neste momento, não sendo possível aguardar os procedimentos para atualização anual da Agenda Regulatória, levando em consideração as justificativas de minimização do risco à saúde e prevenção de possíveis agravos decorrentes do uso irracional dos medicamentos análogos do GLP-1.

No que diz respeito ao Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (M&ARR), está sendo proposta a condução de ARR, nos termos da Portaria 162, de 2021.

Ainda, no curso deste processo, foi realizada Consulta Dirigida, comunicada por meio do Ofício Circular Nº 4/2024/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 3264613) para diferentes atores relevantes com o objetivo de coletar subsídios destinados a contribuir para avaliação e consolidação da proposta e o estabelecimento de regras de transição, a fim de resguardar a disponibilidade dos referidos medicamentos aos pacientes que deles necessitam.

A presente proposta foi avaliada pela Procuradoria Federal junto à Anvisa, que se manifestou, por meio do Parecer nº 163/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 3253917), pela adequabilidade do instrumento regulatório e pelo prosseguimento da marcha processual para decisão final da Diretoria Colegiada, ressalvadas algumas considerações relacionadas à técnica legislativa.

Por fim, a instrução processual conta com o Voto nº 195/2024/sei/DIRE5/ANVISA (SEI 3241449), emitido pela Quinta Diretoria, relatora da matéria.

Este é o Relatório, passo à análise.

2. **Análise**

O uso racional de medicamentos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é sustentado pelos seguintes pilares: garantir que os pacientes recebam as medicações apropriadas para suas necessidades clínicas; em doses que atendam suas necessidades individuais, por um período adequado de tempo; e ao menor custo possível para si e para a comunidade. Ainda segundo a OMS, entre os exemplos de

uso irracional de medicamentos estão contemplados: o uso excessivo de medicamentos por paciente (“polifarmácia”); a falha na prescrição de acordo com as diretrizes clínicas; a automedicação inadequada, frequentemente com medicamentos de venda sob prescrição; e a não adesão aos esquemas corretos de dosagem. Neste contexto, é amplamente reconhecido que o uso excessivo ou inadequado de medicamentos resulta em desperdício de recursos e, de forma mais preocupante, em riscos à saúde.¹

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desempenha um papel essencial na promoção do uso racional de medicamentos, alinhando-se às diretrizes da Política Nacional de Medicamentos e às melhores práticas internacionais em saúde pública. A regulação sanitária busca garantir que a prescrição, dispensação e consumo de medicamentos sejam baseados em evidências científicas robustas, assegurando sua eficácia, segurança e qualidade. Para tanto, a Anvisa estabelece normas que orientam profissionais de saúde, pacientes e a indústria farmacêutica, prevenindo a automedicação, o uso indevido de fármacos e os riscos associados à desinformação.

Especificamente no contexto regulatório pós-mercado, o uso racional de medicamentos está intimamente relacionado à farmacovigilância, pois ambos visam garantir que os medicamentos sejam utilizados de forma segura e eficaz. Conforme mencionado anteriormente, o uso racional envolve a prescrição, dispensação e consumo adequados, considerando as necessidades do paciente, as dosagens corretas e a escolha de tratamentos baseados em diretrizes oriundas de evidências científicas. A farmacovigilância, por sua vez, monitora e avalia os efeitos adversos e reações inesperadas dos medicamentos após sua comercialização, fornecendo dados cruciais para a melhoria da prática clínica e para a adoção de medidas sanitárias que, eventualmente, se façam necessárias, com o objetivo de proteger a saúde da população. Assim, a integração entre essas áreas é fundamental para identificar problemas de segurança, corrigir falhas no uso dos medicamentos e promover tratamentos mais seguros, minimizando riscos e maximizando os benefícios terapêuticos para a população.

O uso irracional de medicamentos constitui um desafio global e pode acarretar desfechos negativos significativos, como reações adversas graves, interações medicamentosas inadequadas e impactos financeiros no sistema

de saúde. Dentre os exemplos mais recentes de preocupação de uso irracional de medicamentos, destacam-se os fármacos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), discutidos nesta ocasião. Originalmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes tipo 2, há sinais de que estes produtos têm sido amplamente utilizados fora das indicações de uso, notadamente para fins estéticos, como a perda de peso indiscriminada. Embora essas substâncias apresentem eficácia comprovada na redução da glicemia e na promoção da saciedade, seu uso fora das indicações aprovadas pode expor pacientes a riscos, tais como distúrbios gastrointestinais severos, alterações pancreáticas, aspiração e pneumonia quando associados a procedimentos de anestesia ou sedação profunda², além de um impacto adverso na disponibilidade desses medicamentos para os pacientes que realmente necessitam.

Cumprir resgatar que os medicamentos agonistas do GLP-1 foram inicialmente regularizados no Brasil com indicação para tratamento da diabetes tipo 2 e posteriormente, em janeiro de 2023, para a perda de peso em pacientes obesos e com sobrepeso, baseados em resultados de estudos clínicos destinados a avaliar essas condições clínicas. Destaca-se, ainda, que para ambas as indicações - conforme descrito em suas bulas, seu uso deve ser associado à dieta hipocalórica e aumento da atividade física. Quando empregados para a redução do peso ponderal, seu uso é limitado a adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m² - obesidade, ou maior ou igual a 27 kg/m² a 30 kg/m², ou seja, sobrepeso, na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso.

Não obstante as indicações de uso se limitarem aos quadros anteriormente citados, observou-se, em contexto nacional, o indicativo de uso indiscriminado para outras finalidades além das aprovadas. Conforme Formulário de Abertura de Processo de Regulação disponibilizado pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM, SEI 3251394), *“a Anvisa tem recebido comunicações de diferentes fontes sobre o uso de medicamentos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Estas comunicações incluem proposições oriundas da Câmara dos Deputados, do Conselho Federal de Medicina - CFM e da Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade - SBEMO, indicando a necessidade de maior controle sobre a prescrição, dispensação e uso destes medicamentos - cujos expedientes constam diversos argumentos e exemplos apontando para os sérios riscos para a saúde decorrentes do uso*

irracional”.

Ainda conforme relatado pela GFARM, mesmo uma rápida análise do cenário midiático revela uma verdadeira “infodemia”, caracterizada pela frequente disseminação de conteúdos que promovem o uso desses agentes para fins unicamente estéticos. Muitas publicações enfatizam seus supostos benefícios para o emagrecimento, incentivando seu consumo mesmo antes de uma avaliação e registro oficiais para o tratamento da obesidade e do sobrepeso, ou para indivíduos sem indicação clínica adequada.

De fato, em busca simples de matérias disponibilizadas na mídia, percebem-se evidências do uso irracional dessa classe de medicamentos: *“As drogas prometem a perda de até 17% da massa corporal em um ano, mas também têm sido procuradas por pessoas que querem emagrecer rápido, sem indicação para o tratamento com a substância”*, conforme exemplo relatado em reportagem publicada pela plataforma G1³.

Outra reportagem, veiculada pelo programa “Fantástico”, também destaca o uso indiscriminado que tem sido observado para a medicação a base de semaglutida. Com título *“Medicamento usado em tratamento da obesidade cai nas graças de quem quer entrar em forma rápido”*, destaca que *“Remédio feito à base de semaglutida foi desenvolvido para tratar diabetes tipo 2, mas passou a ser usado para tratar obesidade. Agora, virou febre entre aqueles que querem perder poucos quilos, mas não há estudo garantindo segurança a estas pessoas”*⁴.

Diante desse cenário, surgem as preocupações sanitárias quanto ao uso indiscriminado, irracional, e aos riscos associados à utilização *off-label*, ou seja, fora das indicações aprovadas, dos medicamentos pertencentes à classe dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1).

É fundamental, antes de tudo, contextualizar que a regulamentação de medicamentos no Brasil se baseia na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Com a criação da Anvisa em 1999, por meio da Lei nº 9.782, essa atribuição passou a ser de sua competência. Dessa forma, para que um medicamento seja registrado e comercializado no país, é imprescindível que a Anvisa analise sua documentação administrativa e técnico-científica, garantindo sua qualidade, segurança e eficácia.

O registro sanitário, por sua vez, configura-se como um ato administrativo vinculado, ou seja, depende do cumprimento de critérios regulatórios previamente estabelecidos, além da solicitação formal por parte da empresa interessada na produção e comercialização do medicamento. Assim, o processo de concessão do registro tem como principal objetivo assegurar que determinado produto seja potencialmente eficaz e seguro. Para isso, é essencial que haja comprovação inequívoca de sua qualidade, desempenho e segurança. Nesse sentido, a Lei nº 6.360/1976 estabelece em seu artigo 16 que:

O registro de drogas, **medicamentos**, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

(...) II - que o produto, **através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe**, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.

Com isso, as condições de uso aprovadas para um dado medicamento derivam de evidências científicas obtidas por meio de estudos clínicos e não clínicos, que atestam sua eficácia e segurança para determinada condição de saúde. Somente após essa comprovação e o consequente registro, as informações sobre o uso do produto passam a integrar sua bula, a qual, conforme a RDC nº 47/09, é o documento sanitário oficial que fornece orientações técnico-científicas para o uso adequado dos medicamentos.

Nesse contexto, a Anvisa estabelece como padrão regulatório a utilização exclusiva de medicamentos devidamente autorizados, dentro das condições aprovadas em bula. Contudo, é importante esclarecer que o uso *off-label*, isto é, a utilização em indicações ou condições não autorizadas, é uma realidade na prática clínica. Esse uso pode abranger não apenas indicações terapêuticas diferentes das aprovadas, mas também alterações no modo de administração, via de uso, população-alvo, entre outros aspectos.

Apesar de ser uma possibilidade, o uso *off-label* deve ser restrito a situações excepcionais, uma vez que pode expor

pacientes a riscos consideráveis, uma vez que a eficácia e segurança nessas condições podem não estar completamente respaldadas por evidências científicas robustas. Isso pode levar a um aumento significativo na incidência de eventos adversos: a literatura aponta que o uso *off-label* de medicamentos foi associado a um aumento de 44% na probabilidade geral de efeitos adversos em adultos⁵. Assim, faz-se mister que existam rigorosos controles regulatórios e sanitários que protejam a saúde pública de práticas reconhecidamente danosas.

Portanto, embora o uso *off-label* seja aplicável em certos casos, ele não deve ser tratado como uma alternativa corriqueira na definição de condutas clínicas. Sua adoção deve estar limitada a situações específicas, como a inexistência de opções terapêuticas aprovadas (*on-label*) ou a inadequação das opções disponíveis para a condição do paciente. Além disso, quando essa estratégia for considerada, é essencial que ocorra sob rigoroso acompanhamento médico, garantindo que os riscos sejam minimizados e que a segurança do paciente seja preservada.

Especificamente no que se refere aos medicamentos agonistas do GLP-1, diante do preocupante cenário de possível uso inadequado e irracional desses medicamentos, a GFARM, sob supervisão da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), solicitou à Câmara Técnica de Farmacovigilância (CTFARM) uma revisão das informações de segurança dos agonistas do GLP-1 monodroga disponíveis no mercado, com base em notificações de eventos adversos registradas no sistema VigiMed e na literatura científica.

A análise realizada pela CTFARM apontou que a venda facilitada desses fármacos, tanto em farmácias físicas quanto na internet, sem a exigência de prescrição, pode potencializar os riscos associados ao seu uso. Outro ponto de preocupação foi o risco de erros de medicação e superdosagem, especialmente no caso da semaglutida. Esse princípio ativo possui diferentes concentrações dependendo da indicação terapêutica: a formulação destinada ao tratamento da obesidade apresenta uma dosagem significativamente maior do que aquela utilizada para o manejo do diabetes tipo 2, o que pode levar a equívocos no uso.

A CTFARM também identificou evidências consistentes de um uso *off-label* e indiscriminado desses medicamentos para fins estéticos, o que parece estar sendo

favorecido, em grande parte, pela ausência de exigência de prescrição médica para sua dispensação.

Embora a revisão de segurança não tenha identificado novos riscos com relação aos já conhecidos para a classe de medicamentos avaliada, foram ressaltadas preocupações importantes relacionadas ao acesso facilitado, ao crescente uso fora das indicações aprovadas e aos potenciais perigos de superdosagem e erros de administração sem acompanhamento profissional. Recomendou-se, então, avaliar a dispensação com retenção de receita, além da necessidade de fortalecer a fiscalização da promoção, propaganda e dispensação desses medicamentos.

Conforme mencionado, o uso irracional de medicamentos está relacionado à ocorrência de eventos adversos. Neste contexto, a GFARM realizou análise das notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados aos medicamentos monodroga agonistas do GLP-1 registrados no Brasil, por meio do sistema VigiMed, até março de 2025.

No Brasil, até 11/03/2025, foram recebidas 1.319 notificações relacionadas aos agonistas do GLP-1 monodroga (liraglutida, dulaglutida, semaglutida e tirzapatida), sendo que **92,42% das notificações de suspeitas de eventos adversos corresponderam aos medicamentos à base de liraglutida e semaglutida**. Cumpre esclarecer que as notificações da liraglutida correspondem a 33% do total e foram recebidas ao longo de treze anos, com pico em 2021.

É de destaque que, especificamente com relação aos medicamentos contendo semaglutida, de 2019 a março de 2025, foram recebidas no Brasil, por meio do VigiMed, **774 notificações de suspeitas de eventos adversos, das quais 754 (97,4%) foram classificadas como graves**. Além disso, no Brasil, do total de notificações da semaglutida, 258 notificações **(33,3%) corresponderam a “Uso não descrito em bula (off label)” (186; 24%) e “Uso de produto em indicação não aprovada” (72; 9,3%), das quais 254 (98,8%) foram classificadas como graves**.

Em comparação, no mesmo período, **a base global da OMS indica que, do total das notificações de semaglutida, 18.612 (27,8%) foram classificadas como graves**. Ainda, das notificações da base global, apenas **10,52% destas notificações corresponderam a “Uso não descrito em bula (off label)” (5.259; 7,9%) e “Uso de**

produto em indicação não aprovada” (1.785; 2,7%).

Os dados apresentados evidenciam uma alta proporção de notificações de eventos adversos graves associados ao uso da semaglutida no Brasil, especialmente em comparação com a base global da OMS. Destaca-se, ainda, a significativa parcela de notificações relacionadas ao uso *off-label* e a indicações não aprovadas, cerca de três vezes maior no Brasil que no cenário global no período avaliado, indicando um cenário preocupante quanto ao uso não regulamentado do medicamento no País.

A esse respeito, dados ainda mais atuais do sistema Vigimed, coletados e disponibilizados pela GFARM em 15/04/2025 por meio do Despacho nº 102/2025/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3545120), apontam que **o cenário de uso fora das condições aprovadas para os agonistas do GLP-1 é particular desta classe de medicamentos**. Ao se considerar as notificações recebidas no Vigimed para todos os medicamentos, incluindo os agonistas do GLP-1, observa-se que, **no Brasil, o uso fora das indicações aprovadas corresponde a 2,3% do total de notificações. Contudo, ao se analisar especificamente as notificações relacionadas à semaglutida, nota-se que aproximadamente 38% das notificações no Brasil envolvem uso *off-label* — incluindo os eventos classificados como “uso fora do rótulo”, “utilização de produto em indicação não aprovada” e “técnica errada de uso do produto”**. Em contraste, no cenário global, essas notificações representam apenas 7,8% dos casos. Isso revela que, no Brasil, a frequência de notificações de uso fora do aprovado para a semaglutida, no período avaliado para os eventos anteriormente discriminados, é cerca de 4,9 vezes maior do que o valor global. Além disso, esse percentual de 38% se destaca significativamente em relação às notificações relacionadas a uso fora do aprovado observadas no País para todos os medicamentos (2,3%).

A área técnica também realizou uma comparação entre o perfil das notificações relacionadas a uso fora das condições aprovadas, no Brasil, entre a semaglutida e a atorvastatina — esta última, um medicamento amplamente utilizado pela população brasileira, afim de avaliar, ainda que de forma pontual, se essa característica de uso seria particularmente preponderante nos medicamentos GLP-1 em relação a outros medicamentos. A comparação entre os dois

fármacos também reforça um perfil atípico de uso *off-label* no Brasil para a semaglutida: enquanto esta apresenta 38% de notificações associadas a uso fora das condições aprovadas, a atorvastatina não registra esse tipo de evento entre as notificações mais frequentes. Esse percentual elevado de notificações de uso fora das indicações aprovadas para a semaglutida contrasta fortemente tanto com o índice brasileiro para todos os medicamentos (2,3%) quanto com o valor global específico da própria semaglutida (7,8%), indicando uma discrepância significativa e um padrão de uso não regulamentado que merece atenção especial das autoridades sanitárias.

Outro ponto que merece atenção é o panorama das notificações relacionadas à pancreatite. Esta é uma reação conhecida e listada na bula da semaglutida (Ozempic®) como sendo incomum e, na sua ocorrência, o medicamento deve ser descontinuado. Apesar de ser um evento incomum, observa-se que **a pancreatite, até a primeira quinzena de março de 2025, correspondeu a 4,8% (37) das notificações para a semaglutida no Brasil, mais que o dobro da porcentagem na base global, que foi de 2,2% (1470) das notificações para o mesmo princípio ativo no mesmo período.**

Ainda no que se refere às notificações recebidas no sistema Vigimed, faz-se necessário pontuar, conforme apresentado pela GFARM no Despacho nº 97/2025/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3542199), que parte expressiva das notificações se refere a produtos devidamente registrados e comercializados em farmácias. Assim, o cenário de uso irracional evidenciado nas notificações não se restringe a medicamentos não registrados, estendendo-se também aos medicamentos devidamente regularizados, o que reforça a abrangência e complexidade do problema.

Além dos riscos anteriormente expostos, é fundamental registrar, conforme relatado no Parecer nº 1/2024/SEI/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3232718), que **"outro ponto de atenção em relação aos medicamentos análogos GLP-1 é o risco do uso em pacientes que serão submetidos a anestesia ou sedação profunda para uma cirurgia"**. A esse respeito, a Anvisa solicitou aos detentores de registro desses medicamentos que fosse incluído em bula o **risco de aspiração em procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda**, devido ao esvaziamento gástrico retardado. De forma a ampliar a divulgação do novo risco, foi solicitado,

ainda, o envio de uma carta aos profissionais de saúde com as orientações para o manejo do caso, além de ter sido publicada notícia referente ao alerta². O mesmo Parecer aponta, também, que a ação de atraso no esvaziamento gástrico tem o **potencial de influenciar a taxa de absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral e, por isso, estes medicamentos devem ser utilizados com precaução em pessoas que tomam outros medicamentos administrados por via oral que requerem uma rápida absorção gastrointestinal.**

Diante dos dados apresentados, fica evidente a relevância das notificações de eventos adversos e os riscos associados ao uso dos agonistas do GLP-1 monodroga no Brasil. **A alta proporção de notificações classificadas como graves, bem como o expressivo percentual de uso off-label, reforça a preocupação com o uso irracional desses medicamentos no País.** Além disso, a incidência de pancreatite entre os casos notificados no Brasil, superior à média global, sugere a necessidade de um monitoramento mais rigoroso e de medidas regulatórias que ampliem a segurança do uso desses fármacos. Por fim, a sua potencial capacidade de influenciar na taxa de absorção de outros medicamentos aponta para a necessidade de acompanhamento médico rigoroso dos pacientes que fazem uso desses produtos. É importante ressaltar, ainda, que a subnotificação de eventos adversos é uma realidade reconhecida e inerente dos sistemas de farmacovigilância. Neste cenário, pode-se considerar a atual existência de um problema amplificado, implicando em ainda maiores riscos à saúde da população.

Essa preocupação se torna ainda mais relevante diante do crescimento na comercialização desses medicamentos no Brasil. Em consulta interna ao Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos, observou-se que a quantidade total vendida dos medicamentos liraglutida, dulaglutida, semaglutida e tirzepatida somente no primeiro semestre de 2024 já supera em duas vezes e meia o total comercializado ao longo de todo o ano de 2020. Isso representa um aumento de cerca de 153% em um período de três anos e meio, evidenciando o consumo expressivo e crescente desses fármacos no País.

Merece menção, ainda, conforme destacado pela GGMON no Parecer nº 1/2024/SEI/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3232718), o risco envolvido no uso destes medicamentos quando manipulados. Conforme relatado no referido Parecer, existe

publicação de alerta da agência estadunidense FDA acerca de relatos de eventos adversos, alguns exigindo hospitalização, que podem estar relacionados a overdoses devido a erros de dosagem associados a produtos injetáveis de semaglutida manipulada. Essas ocorrências teriam origem em falhas na dosagem, atribuídas tanto à autoadministração inadequada por parte dos pacientes quanto a equívocos no cálculo da dose por profissionais de saúde. Ponderou a GGMON que o quadro se agrava com a constatação de que esses medicamentos, por vezes, estão sendo comercializados sem a exigência de prescrição médica e sem qualquer tipo de acompanhamento profissional — o que eleva significativamente os riscos à saúde pública.

Reforço que as farmácias de manipulação desempenham um papel importante na personalização de tratamentos, mas essa flexibilidade não pode significar um enfraquecimento das exigências sanitárias. A manipulação de fórmulas exige rigor técnico e respeito às normas sanitárias, pois qualquer falha pode comprometer a saúde dos pacientes. Nesse sentido, a efetiva atuação dos órgãos reguladores e fiscalizadores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e órgãos estaduais e municipais, é essencial para assegurar que somente sejam utilizados Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) devidamente registrados, cuja qualidade e segurança tenham sido comprovadas. A exigência desse registro sanitário não apenas protege os consumidores contra possíveis riscos, mas também fortalece a confiabilidade da sociedade no setor farmacêutico. Tal posicionamento foi expressamente disposto nos termos da Nota Técnica nº 92/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, que abordou especificamente os medicamentos agonistas do GLP-1.

O uso de IFAs não registrados pode colocar em risco a saúde pública, uma vez que sua qualidade, eficácia e segurança não foram devidamente avaliadas pelos critérios científicos estabelecidos. Neste sentido, ressalta-se a necessidade de que o tema da manipulação de medicamentos seja revisado pela Anvisa, a fim de viabilizar maior clareza sobre a manipulação de medicamentos e aprimorar os requisitos aplicáveis a este tipo de atividade e produto. Ainda, é imprescindível que as autoridades competentes do SNVS intensifiquem a fiscalização e garantam o cumprimento das normas, assegurando que a manipulação ocorra dentro dos mais altos padrões de qualidade. Somente com

aprimoramento e vigilância contínuos será possível manter a integridade do setor e a proteção dos pacientes que dependem desses medicamentos.

Além dos riscos associados ao uso indiscriminado e sem o devido acompanhamento médico de produtos produzidos de forma regular, evidencia-se, no atual contexto, situação ainda mais grave: o consumo de produtos comercializados no mercado irregular. São produtos contrabandeados, roubados e falsificados.

Sobre esse aspecto, ressalto a importância de garantir que medicamentos, uma vez aprovados por autoridades reguladoras competentes, estejam disponíveis para serem adquiridos no mercado regular. A Anvisa atua com o compromisso de atender às necessidades médicas da população, assegurando que todos tenham acesso a produtos farmacêuticos que sejam seguros, eficazes e de alta qualidade. A indisponibilidade desses medicamentos não apenas priva a população de um tratamento inovador, mas também cria um vácuo que pode ser explorado por produtos de origem duvidosa, potencialmente prejudiciais à saúde pública.

A despeito das ações de fiscalização e repressão às condutas ilícitas promovidas pelas autoridades policiais, o mercado ilegal dos medicamentos agonistas do GLP-1 é preocupante e merece atenção concentrada das diversas autoridades competentes. Nesse contexto, torna-se igualmente fundamental promover o esclarecimento da população acerca dos riscos envolvidos na aquisição desses medicamentos em estabelecimentos ou condições não autorizadas pela Vigilância Sanitária. Ressalta-se que tais produtos exigem rigorosos controles relacionados às boas práticas de fabricação, armazenamento e distribuição, sendo que a inobservância desses parâmetros pode comprometer suas características técnico-sanitárias e acarretar riscos significativos à saúde dos consumidores.

Assim, torna-se imprescindível fortalecer a vigilância sanitária, promover a conscientização sobre os riscos do uso inadequado e adotar estratégias que restrinjam o acesso indiscriminado, assegurando maior proteção à saúde da população.

Para mitigar os riscos associados ao uso irracional dos agonistas do GLP-1, a Anvisa tem implementado medidas regulatórias rigorosas, incluindo a atualização de bulas com alertas de segurança e o monitoramento contínuo da segurança,

eficácia, comercialização e prescrição desses medicamentos. Além disso, a Agência atua em parceria com órgãos de saúde pública e sociedades médicas para disseminar informações baseadas em evidências, garantindo que o uso desses fármacos ocorra dentro dos parâmetros de segurança estabelecidos.

Segundo a OMS, uma das estratégias para o uso racional de medicamentos é o uso de regulamentação adequada e devidamente aplicada¹. Nesta linha, a exigência de retenção de receita aos medicamentos agonistas do GLP-1 é mais uma medida que está sendo proposta para conferir robustez ao conjunto de ações regulatórias em curso.

Para tanto, foi apresentada a proposta em questão, cujo objetivo é promover alterações na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021 (RDC 471/21), e na IN nº 244, de 21 de agosto de 2023. As modificações propostas visam possibilitar a atualização da lista de medicamentos sujeitos à prescrição, isolados ou em associação, cuja dispensação seja condicionada à retenção da receita emitida por profissional habilitado. Tal medida se justifica pela ausência de detalhamento, nas normas hierárquicas superiores, sobre as situações específicas e os medicamentos que exigem controle especial em cenários nos quais exista risco à saúde e potencial para uso irracional. Além disso, considerando a natureza dinâmica tanto do processo de registro quanto do perfil de uso de medicamentos, a proposta busca aprimorar os instrumentos normativos institucionais, proporcionando maior agilidade nas situações que demandem a atualização dos medicamentos sujeitos a controle, sem, entretanto, comprometer a saúde da população.

Salienta-se que RDC 471/21 foi considerada como norma regulatória adequada para a recepção da obrigatoriedade de retenção da receita de medicamentos agonistas do GLP-1, conforme manifestação da Gerência de Produtos Controlados (GPCON), sobre a matéria. Por meio do Memorando nº 27/2024/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 3237539), a área técnica esclareceu os impactos que a inserção de substâncias agonistas do GLP-1 na Portaria SVS/MS nº 344/1998 poderia gerar e apontou, em vez disso, a revisão da RDC nº 471/2021 e da Instrução Normativa nº 244/2023 como uma medida regulatória razoável e proporcional. Isso se alinharia à intervenção sanitária necessária para lidar com as questões trazidas pela Farmacovigilância no que se refere aos medicamentos agonistas do GLP-1, da mesma forma que estão atualmente

implementados os controles aplicáveis à movimentação e dispensação de medicamentos antimicrobianos, dentro da estratégia de combate à resistência microbiana.

Ao concluir estas considerações, é fundamental reconhecer a dedicação dos profissionais da área de Farmacovigilância da Anvisa bem como dos membros da CTFARM no levantamento, organização e avaliação dos dados aqui abordados, viabilizando a análise desta matéria pela Diretoria Colegiada da Anvisa. A atuação da área técnica reforça a regulação sanitária no contexto pós-mercado ao propor medidas sanitárias a partir de dados coletados no contexto de mundo real e viabiliza a atuação da Agência em riscos impostos ao longo de todo o ciclo de vida dos medicamentos em uso no País.

Por todo o exposto, conclui-se que a atuação da Anvisa na promoção do uso racional de medicamentos não apenas fortalece a segurança do paciente e a proteção da saúde pública, mas também contribui para a sustentabilidade do acesso a tratamentos essenciais.

3. **Voto**

Frente ao exposto, VOTO pela APROVAÇÃO, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), condicionada à realização de Avaliação de Resultado Regulatório (ARR), da propostas de Resolução de Diretoria Colegiada para alteração parcial da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, e de nova Instrução Normativa - IN, que define a lista de substâncias isoladas ou em associação utilizadas em medicamentos de uso sob prescrição e retenção da receita, de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021 para o estabelecimento de condições relacionadas à prescrição e dispensação de medicamentos GLP-1.

Complementarmente, manifesto concordância com o Voto-Vista apresentado pelo Diretor Rômison Rodrigues Mota no sentido de determinar a revisão da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, bem como à discussão de adoção de medidas imediatas visando à reavaliação

dos critérios técnicos aplicáveis à manipulação de medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 e de que as atualizações da referida IN deverão ser conduzidas conforme rito regulatório ordinário de que dispõe a Portaria nº 162, de 2021.

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. *Promoting rational use of medicines*. Disponível em <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>, acessado em 14/03/2025.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa alerta sobre risco do uso de medicamentos agonistas GLP-1 em pacientes que serão submetidos a anestesia ou sedação profunda, 2024. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-alerta-sobre-o-risco-do-uso-de-medicamentos-agonistas-glp-1-em-pacientes-que-serao-submetidos-a-anestesia-ou-sedacao-profunda>, acessado em 14/03/2025.
3. Ozempic: como funciona, quais os efeitos colaterais e os relatos de quem usou o remédio para emagrecer, 2024. Disponível em <https://g1.globo.com/saude/noticia/2024/03/26/ozempic-como-funciona-quais-os-efeitos-colaterais-e-os-relatos-de-quem-usou-o-remedio-para-emagrecer.ghtml>, acessado em 14/03/2025.
4. Medicamento usado em tratamento da obesidade cai nas graças de quem quer entrar em forma rápido. Disponível em <https://globoplay.globo.com/v/12326235/>, acessado em 14/03/2025.
5. Van Norman GA. *Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs: Part 1: Off-Label Use-Patient Harms and Prescriber Responsibilities*. JACC Basic Transl Sci. 2023 Feb 27;8(2):224-233. doi: 10.1016/j.jacbts.2022.12.011. PMID: 36908673; PMCID: PMC9998554.



Documento assinado eletronicamente por **Danitza Passamai Rojas Buvinich, Diretor Substituto**, em 16/04/2025, às 17:31, 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 **3485463** e o código CRC **FFB36E6D**.

Referência: Processo nº
25351.822421/2024-11

SEI nº 3485463