



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

GIOVANNA DE SOUZA CARVALHO

**ANÁLISE DAS NOTÍCIAS SOBRE MEDICAMENTOS E INSUMOS
FARMACÊUTICOS RETIRADOS DO MERCADO POR DESVIOS DE QUALIDADE
OU AUSÊNCIA DE REGISTRO**

Barreiras – BA

2023

GIOVANNA DE SOUZA CARVALHO

**ANÁLISE DAS NOTÍCIAS SOBRE MEDICAMENTOS E INSUMOS
FARMACÊUTICOS RETIRADOS DO MERCADO POR DESVIOS DE QUALIDADE
OU AUSÊNCIA DE REGISTRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Oeste da Bahia, como
requisito parcial para obtenção do Diploma de
Graduação no Curso de Farmácia.

Orientador: Profa. Dra. Giovana Damasceno Sousa

Barreiras – BA

2023

GIOVANNA DE SOUZA CARVALHO

**ANÁLISE DAS NOTÍCIAS SOBRE OS MEDICAMENTOS E INSUMOS
FARMACÊUTICOS RETIRADOS DO MERCADO POR DESVIOS DE
QUALIDADE OU AUSÊNCIA DE REGISTRO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Oeste da Bahia, como requisito parcial para
obtenção do Diploma de Graduação no
Curso de Farmácia.

Aprovado em 27 de fevereiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:



Documento assinado digitalmente
GIOVANA DAMASCENO SOUSA
Data: 05/04/2023 10:52:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof.^(a) Dr.^(a). Giovana Damasceno Sousa
(Orientadora)**



Documento assinado digitalmente
VANESSA CRISTINA RESCIA
Data: 21/03/2023 12:26:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof.^(a) Dr.^(a). Vanessa Cristina Rescia
(Membro)**



Documento assinado digitalmente
HEITOR ALECRIM OLIVEIRA
Data: 22/03/2023 10:36:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Farmacêutico Heitor Alecrim Oliveira
(Membro)**

FICHA CATALOGRÁFICA

C331 Carvalho, Giovanna de Souza.

Análise das notícias sobre medicamentos e insumos farmacêuticos retirados do mercado por desvios de qualidade ou ausência de registro. / Giovanna de Souza Carvalho. – 2023.

58f. il.

Orientador: Profa. Dra. Giovana Damasceno Sousa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Química farmacêutica. 2. Controle de qualidade. 3. Registro de medicamentos. 4. Vigilância sanitária. I. Sousa, Giovana Damasceno. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 615.19



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA



ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

No dia 27 de fevereiro de 2023, às 14 hs., no auditório 2 da Universidade Federal do Oeste da Bahia, realizou-se a apresentação pública do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado: ANÁLISE DAS NOTÍCIAS SOBRE MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS RETIRADOS DO MERCADO POR DESVIOS DE QUALIDADE OU AUSÊNCIA DE REGISTRO, apresentado pelo(a) acadêmico(a) GIOVANNA DE SOUZA CARVALHO. Integraram a composição dos Membros da Banca Examinadora, Prof(a). Dr(a). GIOVANA DAMASCENO SOUSA (orientadora), Prof(a). Dr(a). VANESSA CRISTINA RÉSCIA (examinadora 1), Farmacêutico HEITOR ALECRIM OLIVEIRA (examinador 2). Após declarada aberta a sessão, pelo Prof(a). Dr(a). GIOVANA DAMASCENO SOUSA (orientadora), na função de Presidente da Banca Examinadora, coube a acadêmica, na forma regimental, expor o tema do TCC, e na sequência receber comentários e questionamentos pelos membros da Banca Examinadora dando as explicações que se faziam necessárias. Posteriormente, os membros da Banca Examinadora reuniram-se, isoladamente, para a avaliação e parecer final, tendo atribuído as seguintes notas:

Membros da Banca Examinadora	Nota
GIOVANA DAMASCENO SOUSA	9,5
VANESSA CRISTINA RÉSCIA	8,9
HEIOR ALECRIM OLIVEIRA	8,6
Média final:	9,0

Barreiras, 27 de fevereiro de 2023.

Documento assinado digitalmente
gov.br GIOVANA DAMASCENO SOUSA
Data: 22/03/2023 10:48:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Professora orientadora

Documento assinado digitalmente
gov.br VANESSA CRISTINA RESCIA
Data: 17/05/2023 21:03:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador(a) 1

Documento assinado digitalmente
gov.br HEITOR ALECRIM OLIVEIRA
Data: 22/03/2023 11:16:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador(a) 2

Dedico este trabalho aos meus pais, os dois maiores incentivadores das realizações dos meus sonhos, e a todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho. Muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Elson Almeida de Carvalho e Glaucia Liane de Souza Carvalho, meu alicerce, que me incentivaram a cada momento, e por todo apoio, paciência e compreensão.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Giovana Damasceno Sousa, pela oportunidade, confiança, paciência, e por ter dedicado seu tempo para me orientar neste trabalho.

Aos demais professores que me acompanharam ao longo do curso e que, com empenho, se dedicam à arte de ensinar.

Aos meus familiares pelo amor, dedicação e compreensão, por terem me proporcionado essa oportunidade de um futuro promissor. Que não mediram esforços para me apoiar nessa jornada. E um agradecimento especial a minha irmã, Gabriella de Souza Carvalho, por ser a minha base e sempre estar ao meu lado.

A todos os meus amigos e colegas, em particular Raquel Azevedo Barros Teixeira e Shâmara Stéfany Souza Guimarães, pelos conselhos, bem como palavras motivacionais e puxões de orelha. As risadas que compartilhei durante esse momento difícil na faculdade, também me ajudaram a passar o dia. Obrigado pelo suporte e por tudo.

“A sabedoria é um paradoxo. O homem que mais sabe é aquele que mais reconhece a vastidão da sua ignorância.”

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Introdução: A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada pela lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, é o órgão responsável pela regulamentação, comercialização e controle sanitário dos medicamentos e insumos farmacêuticos ativos no Brasil. Para o registro de medicamentos é necessário realizar uma solicitação à ANVISA, onde são requeridos diversos documentos, como provas de equivalência farmacêutica, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, a depender do tipo de medicamento. Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) precisam possuir o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), o qual dispõe de todo o processo de fabricação de IFAs. **Objetivos:** Realizar um levantamento bibliográfico sistemático acerca dos medicamentos e insumos farmacêuticos retirados do mercado por desvios de qualidade ou ausência de registro. **Métodos:** Revisão bibliográfica realizada nos bancos de dados de ciências da saúde para coletar estudos publicados, tais como: Scielo, Google Acadêmico, Pubmed, ScienceDirect, e BVS. Para análise dos medicamentos e IF, foi utilizado o banco de dados da ANVISA, através do endereço eletrônico www.gov.br/anvisa/pt-br. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave “Controle de Qualidade”, “Medicamento”, “Insumo Farmacêutico”, “Registro”, “Retirada do Mercado” e “Legislação”. **Resultados:** A regulamentação realizada pela ANVISA, acerca dos medicamentos e insumos farmacêuticos no Brasil é de fundamental importância para garantir a segurança e eficácia dos produtos oferecidos aos consumidores. **Conclusão:** Para evitar desvios de qualidade, é importante que as empresas adotem medidas de controle de qualidade, como a implementação de processos de monitoramento e avaliação, o uso de equipamentos de alta qualidade, o treinamento adequado dos funcionários, a realização de autoinspeções regulares e a identificação e correção de problemas imediatamente.

Palavras-chave: Controle de Qualidade. Registro de Medicamentos. Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

Introduction: The National Health Surveillance Agency (ANVISA), created by law no. 9.782 on January 26th, 1999, is responsible for regulating, commercializing, and ensuring the sanitary control of drugs and active pharmaceutical ingredients in Brazil. To register a drug, it is necessary to submit a request to ANVISA, which requires several documents such as proof of pharmaceutical equivalence, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies, depending on the type of medication. Active pharmaceutical ingredients (APIs) must have an Active Pharmaceutical Ingredient Dossier (APID), which contains the entire process of API manufacturing. **Objectives:** To conduct a systematic literature review on drugs and pharmaceutical ingredients withdrawn from the market due to quality deviations or lack of registration. **Methods:** A bibliographic review was conducted in health science databases to collect published studies such as Scielo, Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and BVS. For analysis of drugs and APIs, the ANVISA database was used through the website www.gov.br/anvisa/pt-br. The following keywords were used: "Quality Control", "Medication", "Pharmaceutical Ingredient", "Registration", "Market Withdrawal" and "Legislation". **Results:** The regulation carried out by ANVISA on drugs and pharmaceutical ingredients in Brazil is of fundamental importance to guarantee the safety and efficacy of products offered to consumers. **Conclusion:** To avoid quality deviations, it is important that companies adopt quality control measures such as implementing monitoring and evaluation processes, using high-quality equipment, providing adequate training to employees, conducting regular self-inspections, and immediately identifying and correcting problems.

Key words: Quality control. Drug Registration. Health Surveillance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CADIFA	Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
CQ	Controle de Qualidade
DIFA	Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
DOU	Diário Oficial da União
EUA	Estados Unidos da América
IFAs	Insumos Farmacêuticos Ativos
IFs	Insumos Farmacêuticos
NDMA	N-nitrosodimetilamina
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	Potencial Hidrogeniônico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos Desvios Apontados para Medicamentos pág. 26.

Gráfico 2 – Distribuição das Providências Adotadas para Medicamentos pág. 26.

Gráfico 3 – Distribuição das Desvios Apontados para Insumos Farmacêuticos pág. 27.

Gráfico 4 – Distribuição das Providências Adotadas para Insumos Farmacêuticos pág. 28.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela dos medicamentos selecionados pág. 36 a 53.

Tabela 2 – Tabela dos insumos farmacêuticos selecionados pág. 53 a 56.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1 Registro de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos	14
2.1.1 <i>Registro de Medicamentos no Brasil</i>	14
2.1.2 <i>Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos no Brasil</i>	16
2.2 Controle de qualidade de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos	18
2.2.1 <i>Controle de Qualidade de Medicamentos</i>	20
2.2.2 <i>Controle de Qualidade de Insumos Farmacêuticos</i>	22
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos	23
4. METODOLOGIA	24
Métodos	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6. CONCLUSÃO	30
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
APÊNDICE.....	35
APÊNDICE A – TABELA DOS MEDICAMENTOS SELECIONADOS	35
APÊNDICE B – TABELA DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS SELECIONADOS	53

1. INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada pela lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, é o órgão responsável pela regulamentação, comercialização e controle sanitário dos medicamentos e insumos farmacêuticos ativos no Brasil (BRASIL, 1999).

Para o registro de medicamentos é necessário realizar uma solicitação à ANVISA, onde são requeridos diversos documentos, como provas de equivalência farmacêutica, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, a depender do tipo de medicamento (BRASIL, 2014). Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) precisam possuir o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), o qual dispõe de todo o processo de fabricação de IFAs (BRASIL, 2020).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, controle de qualidade é definido como o conjunto de atividades que visam garantir a qualidade na produção de medicamentos e insumos farmacêuticos, para verificar se estão em conformidade em relação às normas de identidade, teor, pureza, eficácia e inocuidade (BRASIL, 2019a). Tanto os medicamentos quanto os IFAs precisam atender às normas estabelecidas em relação a sua qualidade, segurança e eficácia, a partir de ensaios como determinação de teor, de peso ou volume (a depender do tipo de produto), teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração, entre outros (BRASIL, 2020; BRASIL, 2019a).

Para a produção dos IFAs, a ANVISA ainda dispõe da resolução que trata das boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos, que determina os métodos que o fabricante precisa seguir para que todo o processo, desde as instalações do ambiente até o controle de qualidade do produto acabado, esteja em conformidade para assegurar a sua qualidade (BRASIL, 2022a).

Medicamentos e insumos farmacêuticos devem ser de qualidade e seguros, tratando-se não só de caráter comercial, como também ético, legal e moral. Se determinado produto não está em conformidade com as determinações estabelecidas pode acarretar em consequências principalmente em relação à saúde pública. Quando um medicamento é utilizado espera-se uma ação farmacológica assegurada e um perfil toxicológico seguro, e para isso é necessário garantir a qualidade do

mesmo, bem como continuar acompanhando o seu desempenho pós-comercialização (LOMBARDO, ESERIAN, 2021).

A qualidade desses produtos está relacionada à sua comparação a um padrão já estabelecido e a segurança envolve diversos fatores, como exemplo temos a mortalidade e morbidade, onde resulta nas complicações mais graves devido à utilização de medicamentos. Esses fatores podem ser derivados de causas intrínsecas (polimorfismo das enzimas de metabolização, genética, dieta, entre outros) e causas extrínsecas, como as referentes aos processos de fabricação e regulamentação, que influenciam a qualidade e a composição de medicamentos e insumos farmacêuticos (BARATA-SILVA et al. 2017).

O desastre com o medicamento talidomida foi um exemplo fatídico da falta de regulação, para evitar a utilização de produtos farmacêuticos que são prejudiciais à saúde e da falta de comunicação adequada dos riscos que os medicamentos oferecem. Isso contribuiu para a expansão da autoridade do Estado em relação à indústria farmacêutica nos EUA, na Alemanha e logo após em outros países (MORO, INVERNIZZI, 2017).

Assim, percebendo-se a importância da ANVISA e do seu papel institucional na promoção da proteção da saúde pública, o objetivo deste estudo é fazer uma análise das notícias sobre os medicamentos e insumos farmacêuticos ativos que foram retirados do mercado devido a desvios de qualidade ou ausência de registro no órgão competente.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Registro de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos

A ANVISA é o órgão responsável pelo registro de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos no Brasil (SILVEIRA, 2019). Entende-se como registro a autorização do órgão responsável especializado para a liberação da fabricação de um produto e para sua comercialização (FRANÇA; CARMO; PEREIRA, 2021). De acordo com a lei nº 9.782/99, é atribuída à ANVISA, fiscalizar, regulamentar e controlar os produtos e serviços no que diz respeito à saúde pública, como os medicamentos, IFAs, bem como seus processos e tecnologias (SILVEIRA, 2019).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a definição de medicamento é o desenvolvimento de uma composição farmacêutica que possui um ou mais fármacos e outras substâncias como os excipientes, com o intuito profilático, curativo, paliativo ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 2019a).

Ainda segundo a Farmacopeia Brasileira, o insumo farmacêutico ativo é uma substância química ativa, fármaco, droga ou matéria-prima que possui características farmacológicas para que possa ser utilizado como medicamento para fins de diagnóstico e/ou tratamento de pessoas que tenham alguma patologia (BRASIL, 2019a).

2.1.1 Registro de Medicamentos no Brasil

O medicamento precisa de bastante atenção quando se trata da legislação sanitária para reduzir os riscos relacionados à sua preparação e utilização. Para isso foram criadas regras para a sua fabricação, como também sua fiscalização por parte da autoridade responsável, que estabelece normas e critérios (PIANETTI; CÉSAR, 2016).

Para que um medicamento possa ser comercializado no mercado brasileiro, é necessário que o mesmo seja registrado. O órgão responsável pela fiscalização desse processo é a ANVISA que estabelece, através de normas e regulamentos, os requisitos para o registro de medicamentos no Brasil. O registro é de suma importância para o controle sanitário, pois o produto será avaliado quanto ao cumprimento das especificações em relação à administração da empresa requerente, bem como o caráter técnico-científico que diz respeito à eficácia, qualidade e segurança do medicamento, para que assim possa ser disponibilizado no mercado (CARMO;

NOGUEIRA; GRATIERI, 2017).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF), são normas e critérios que foram estabelecidos devido a necessidade de impor regras para as atividades de fabricação de medicamentos e sua competente fiscalização por meio da autoridade sanitária, a ANVISA (PIANETTI; CÉSAR, 2016).

Atos diretamente relacionados ao registro precisam ser publicados no Diário Oficial da União - DOU, o qual inclui informações relacionadas ao produto, como: nome da empresa requerente, o princípio ativo, o nome do medicamento, a forma farmacêutica, a concentração, a embalagem primária e a secundária, a quantidade de doses unitárias e finalmente a decisão da ANVISA acerca do processo, deferindo ou indeferindo (CARMO; NOGUEIRA; GRATIERI, 2017).

A legislação dispõe de diversas resoluções com informações e critérios para realizar a solicitação do registro de medicamentos, feito eletronicamente, por meio do site da ANVISA. De modo geral temos a RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022, a qual a ANVISA (2022, p. 1) estabelece:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão de registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, visando a garantir a qualidade, a segurança e a eficácia destes medicamentos.

Art. 2º Esta Resolução se aplica às solicitações de registro de medicamentos classificados como novos, inovadores, genéricos e similares, com exceção dos regidos por legislação específica vigente.

Ademais, resoluções específicas são designadas para determinados medicamentos, tais como a RDC nº 721, de 1º de julho de 2022, que dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados, na qual a ANVISA (2022, p. 1) estabelece que:

Art. 1º Esta Resolução tem como objetivo estabelecer os requisitos mínimos para o registro, a renovação de registro, as mudanças pós-registro e a notificação dos medicamentos dinamizados industrializados.

A RDC nº 718, de 1º de julho de 2022 que dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados probióticos, na qual a ANVISA (2022, p. 1) estabelece que:

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de

registro dos medicamentos probióticos.

A RDC nº 24, de 14 de junho de 2011 que dispõe sobre o registro de medicamentos específicos, na qual a ANVISA (2011, p. 1) estabelece que:

Art. 1º Fica aprovado o regulamento técnico que estabelece os requisitos para o registro e a renovação de registro de medicamentos específicos, nos termos desta Resolução.

A RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e produto tradicional fitoterápico, na qual a ANVISA (2014, p. 1) estabelece que:

Art. 1º Esta Resolução define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico.

2.1.2 Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos no Brasil

Os IFAs caracterizam o começo da cadeia de produção da indústria farmacêutica. E para garantir a qualidade desde as matérias-primas até a produção de medicamentos, cabe à ANVISA aprovar o funcionamento das empresas e realizar o controle sanitário dos IFAs, por meio da realização de inspeções sanitárias e instituição de normas. Além disso, também é competência da agência fazer o cadastramento dos IFAs de empresas que pratiquem a fabricação, importação, exportação, fracionamento, armazenamento, expedição, embalagem e distribuição dos mesmos. As notificações de IF que apresentarem desvios de qualidade são analisados pela ANVISA (BRASIL, 2022b).

Para a realização de registro de IFAs é necessário seguir algumas normas específicas. A principal resolução é a RDC nº 359, de 27 de março de 2020 que institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA). O DIFA são os documentos administrativos e de qualidade de um IFA, enquanto o CADIFA é o instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA (BRASIL, 2020).

A RDC nº 637, de 24 de março de 2022 dispõe sobre a obrigatoriedade de cadastramentos dos IFAs por parte das empresas (BRASIL, 2022c), onde a ANVISA (2022, p. 1) estabelece que:

Art. 1º Esta Resolução determina a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem, junto à ANVISA, todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham.

Assim como para a fabricação de medicamentos, a ANVISA dispõe, para os fabricantes, uma ferramenta chamada Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são um conjunto de regras voltadas para direcionar a produção de insumos farmacêuticos em conformidade com os padrões de qualidade estabelecidos. Para obtenção do certificado de BPF as empresas precisam cumprir todas as exigências nas etapas de produção para que se tenha eficácia, qualidade e segurança para os consumidores, além de credibilidade às empresas. (PINTO; RESENDE; COUTO, 2021).

A RDC nº 654, de 24 de março de 2022 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (BRASIL, 2022a), na qual a ANVISA (2022, p. 1) estabelece que:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos.

A RDC nº 625, de 9 de março de 2022 preceitua sobre os requisitos mínimos em relação à obrigatoriedade das empresas em comunicar acerca do recolhimento de medicamentos e IFAs à autoridade responsável e aos consumidores, quando se tratam de desvios de qualidade que podem apresentar risco ou agravo à saúde, como também ao cancelamento de registro referente à segurança e eficácia dos produtos (BRASIL, 2022d). Como conceitua a ANVISA (2022, p 1):

Art. 1º Esta Resolução estabelece os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros de medicamentos, de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores da implementação da ação de recolhimento de medicamentos às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores, em hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia.

O registro de IFAs tem como objetivo ampliar o controle sanitário dos insumos ativos que são manipulados no desenvolvimento dos medicamentos no Brasil, permitindo que a ANVISA tenha um maior conhecimento sobre os insumos utilizados, incluindo informações sobre rotas de síntese, produção e controle de qualidade e realizar uma análise a respeito das consequências das alterações pós- registro na qualidade, eficácia e segurança dos IFAs (BRASIL, 2022b).

2.2 Controle de qualidade de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos

A Farmacopeia Brasileira define controle de qualidade como um conjunto de medidas que são destinadas a garantir, a todo momento, a produção de lotes de medicamentos e aos outros produtos, que nutram às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade de tais (BRASIL, 2019).

Para que um medicamento possa ser comercializado no Brasil, é necessário que o mesmo seja seguro e eficaz, características que são avaliadas pela ANVISA, por meio do processo de registro e durante as inspeções sanitárias (BRASIL, 2022e).

A avaliação da estabilidade dos produtos farmacêuticos é um parâmetro bastante importante e eficaz em relação a prevenção de possíveis problemas no que diz respeito a sua qualidade, segurança e eficácia. Produtos que não estejam em conformidade nos testes de estabilidade podem ocasionar na redução do efeito terapêutico desejado, como também acentuar a formação de produtos de degradação que podem acarretar em toxicidade (UETI, 2018).

Estudos de estabilidade compreendem um conjunto de ensaios sistematizados que se destinam tanto para determinar se o produto consegue manter suas propriedades, como também para definir o prazo de validade, condições de armazenamento, transporte do produto e, ainda, data de reteste para os IFAs (FACCI, 2020).

A legislação vigente para os estudos de estabilidade é a RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, na qual a ANVISA (2019c, p 1) descreve:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e de medicamentos novos, inovadores, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofármacos.

Tanto os medicamentos quanto os IFAs possuem testes específicos acerca dos estudos de estabilidade. Para os medicamentos são solicitados testes de aspecto,

teor, quantificação dos produtos de degradação, teste de dissolução, a depender da sua forma farmacêutica, pH e quantificação de antimicrobianos e antioxidantes, quando necessário. Já para os IFAs também são solicitados testes de aspecto e teor, quantificação dos produtos de degradação e identificação desses produtos, quando necessário (FACCI, 2020).

Outro importante instrumento na indústria farmacêutica é a qualidade analítica, visto que esta influencia diretamente no processo de desenvolvimento, na sua fabricação e no controle de qualidade dos produtos farmacêuticos. Os métodos analíticos possibilitam a realização de uma análise da conformidade dos resultados obtidos na identificação e quantificação dos analitos com suas determinadas especificações. A validação de um método analítico é definido como um procedimento que comprova que determinado método é adequado ao que se propõe (TAGLIARI, 2012).

A legislação vigente para validar os métodos analíticos é a RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, na qual a ANVISA (2017, p. 1) estabelece:

Art. 1º Esta Resolução estabelece critérios para a validação de métodos analíticos.

Parágrafo único. O não atendimento a qualquer critério disposto nesta Resolução deve ser tecnicamente justificado e será objeto de análise pela Anvisa.

A segurança dos produtos farmacêuticos está diretamente ligada à sua qualidade e eficácia. Ao passo que a qualidade está relacionada com a comparação a um padrão estabelecido, a segurança envolve diversos outros fatores. Como exemplo temos a mortalidade e morbidade, que ligados à segurança medicamentosa, são as complicações mais graves devido à utilização de medicamentos. Esses problemas podem estar relacionados à causas intrínsecas (polimorfismo das enzimas de metabolização, genética, dieta, entre outros) e causas extrínsecas, como as referentes aos processos de fabricação e regulamentação, que influenciam a qualidade e a composição do medicamento (BARATA-SILVA et al, 2017).

O medicamento talidomida foi um exemplo da falta de regulação adequada para evitar a utilização de produtos farmacêuticos que são prejudiciais à saúde e da falta de comunicação adequada dos riscos que os medicamentos podem oferecer. Isso trouxe um impulso importante para a expansão de autoridade do Estado em relação à indústria farmacêutica em diversos países (MORO; INVERNIZZI, 2017).

A vigilância pós-comercialização é um monitoramento que ocorre quando da entrada de medicamentos no mercado. Isto para evitar problemas para saúde após sua distribuição em escala comercial, pois não é possível prever todos os problemas que possam aparecer (DOMINGOS, 2019).

De acordo com a legislação brasileira, a ANVISA pode determinar a suspensão da comercialização, produção e importação do produto, bem como a recolhida do produto no mercado. Além disso, a agência pode exigir que o fabricante realize uma investigação para determinar a causa do problema e desenvolva um plano de ação para evitar a ocorrência de desvios semelhantes no futuro. As medidas adotadas dependem da gravidade do desvio e do risco para a saúde pública (BRASIL, 20202).

2.2.1 Controle de Qualidade de Medicamentos

Uma das partes mais significativas no processo de produção de medicamentos e insumos é o controle de qualidade (CQ), o qual se responsabiliza a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos mesmos. E para isso é necessário que satisfaçam as especificações descritas nos compêndios oficiais, como a farmacopeia brasileira. Os medicamentos precisam estar livres de impurezas ou outras substâncias que possam ocasionar riscos à saúde do consumidor (LANG et al, 2021).

A farmacopeia descreve os métodos físico-químicos e microbiológicos necessários para o controle de qualidade dos produtos farmacêuticos. Caso não haja monografia oficial de determinada forma farmacêutica ou métodos, pode-se utilizar a monografia oficial estrangeira (LANG et al, 2021).

Limites microbianos dos produtos farmacêuticos podem consistir em ausência total de formas viáveis de microrganismos nos produtos estéreis ou a definição de limites específicos para produtos não estéreis, estabelecendo-se uma presença aceitável em quantidades definidas, limitadas ou não a determinados microrganismos (PINTO; KANEKO; PINTO, 2015).

As matérias-primas possuem um controle microbiológico que segue as determinações para produtos não estéreis. Sendo essencial a verificação da presença de microrganismos mesófilos totais, incluindo bactérias e fungos, e de patógenos específicos, a exemplo de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella sp.* (OLIVEIRA; GAITANI, 2019).

Uma das condições principais avaliadas no CQ dos medicamentos é a contaminação microbiana, a qual é definida pela incorporação intencional ou acidental de microrganismos que podem ser bactérias ou fungos ao produto manipulado. A capacidade de um agente causar doença no hospedeiro está relacionada a três fatores, como o tipo de microrganismo contaminante, a carga de contaminação e a via de administração a qual foi inoculado. Um dos requisitos para que seja aceito e seguro é a qualidade microbiana, devido seu poder de modificar a estabilidade, a eficácia terapêutica e características físico-químicas do produto manipulado, como o aroma e a cor, que podem desenvolver riscos ao consumidor (VIEIRA; VIANNA; ALMEIDA, 2020).

Dentre os principais métodos aplicados para o controle de qualidade de medicamentos estão a determinação de teor, pH, de peso ou volume (a depender do tipo de produto), de dureza, de friabilidade, de desintegração e de dissolução (BRASIL, 2019b).

O teste de determinação de peso permite comprovar se todas as unidades de um mesmo lote demonstram uniformidade em seu peso. Para que o teste possa ser realizado é preciso determinar, com antecedência, o peso médio de unidades do lote (BRASIL, 2019a).

O teste de dureza consegue demonstrar a resistência do comprimido quando submetido à ruptura sob uma determinada pressão. A dureza tem relação direta proporcionalmente com a força de compressão, mas é inversamente proporcional quando se trata da sua porosidade (BRASIL, 2019a).

O teste de friabilidade permite determinar a resistência do comprimido a abrasão, utilizando um equipamento denominado friabilômetro. Esse ensaio só deve ser empregado em comprimidos não revestidos (BRASIL, 2019a).

O teste de desintegração permite verificar se os comprimidos e as cápsulas conseguem se desintegrar e se supositórios e óvulos se desagregam em um determinado período de tempo (BRASIL, 2019a). Já o teste de dissolução permite determinar o quanto de substância ativa consegue se dissolver no meio utilizado durante um determinado período de tempo. (BRASIL, 2019a).

2.2.2 Controle de Qualidade de Insumos Farmacêuticos

O controle de qualidade de insumos farmacêuticos é uma das ferramentas mais importantes do processamento industrial e se responsabiliza em garantir a qualidade, e a segurança ao sistema produtivo (LANG et al, 2021).

Há diversas técnicas e métodos para a verificação da qualidade dos IFAs, tanto físico-químicos quanto microbiológicos, como solubilidade, testes de segurança biológica, doseamento, entre outros (BRASIL, 2019b).

A monografia de IFAs da farmacopeia brasileira aborda sobre os ensaios necessários para cada tipo de IF, como também todos os seus parâmetros. Tendo como exemplo o ácido bórico, que precisa estar em conformidade com os ensaios de pureza (como pH, solubilidade, metais pesados) e testes de segurança biológica (BRASIL, 2019b).

Alguns ensaios possuem diferentes formas de execuções, como a determinação de metais pesados que pode ser realizada por métodos diferentes, como o ensaio limite por formação de partículas sólidas de sulfetos ou por determinação por espectrometria de absorção (BRASIL, 2019a).

O ensaio limite se baseia no desenvolvimento de partículas sólidas dos sulfetos de metais pesados, em suspensão, e em seguida realizar a comparação relativa a intensidade das cores, tanto na amostra quanto no padrão em um determinado tubo. Esse ensaio é considerado semi-quantitativo e consegue determinar a aprovação ou reprovação da amostra, caracterizando como a soma da concentração das substâncias contaminadas na amostra (BRASIL, 2019a).

Já o método por espectrometria atômica permite quantificar todas as substâncias presentes na amostra que possam estar contaminadas, e os diferentes limites são especificados para cada tipo de elemento conforme a sua toxicidade, a sua forma farmacêutica e a via administrada. Algumas substâncias como Arsênio, Cádmio, Chumbo e Mercúrio, possuem uma alta toxicidade e por isso seguem os limites mais baixos que as demais substâncias. Outros elementos que possuem os limites abaixo do valor especificado, são os que estão presentes nas substâncias usadas na fabricação de produtos parenterais, por possuir uma maior biodisponibilidade (BRASIL, 2019a).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar um levantamento bibliográfico sistemático acerca dos medicamentos e insumos farmacêuticos retirados do mercado por desvios de qualidade ou ausência de registro.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar pesquisa bibliográfica sobre registro e controle de qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos;
- Analisar aspectos qualitativos e quantitativos que levaram à retirada do mercado ou suspensão de comercialização de insumos farmacêuticos e medicamentos entre 2019 e 2022.

4. METODOLOGIA

Métodos

Para realização do referencial teórico deste trabalho, primeiramente foi realizada uma busca exploratória no Google Acadêmico para identificar artigos relevantes, os quais tenham título, resumo ou palavras-chave que possam ser utilizados para obtenção de termos para a próxima etapa, uma busca mais aprofundada. Em seguida, foi realizada uma busca em diversos bancos de dados de ciências da saúde para coletar estudos publicados, tais como: Scielo, Google Acadêmico, Pubmed, ScienceDirect, e BVS. Já para análise dos medicamentos e insumos farmacêuticos retirados do mercado, foi utilizado o banco de dados da ANVISA, através do endereço eletrônico www.gov.br/anvisa/pt-br. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave “Controle de Qualidade”, “Medicamento”, “Insumo Farmacêutico”, “Registro”, “Retirada do Mercado” e “Legislação”.

O levantamento nos bancos de dados resultou em uma variedade de artigos, que foram organizados conforme seus títulos e resumos, sendo prováveis candidatos para proporcionar embasamento técnico-científico para este trabalho, através de estudos que reuniam informações pertinentes acerca do assunto. Trabalhos que não se enquadraram na metodologia utilizada para alcançar os resultados de forma clara e objetiva foram excluídos da análise.

Dividiu-se os resumos dos artigos selecionados, após análise, entre “dentro do assunto” e “descarte”. Então os que estavam dentro do assunto foram lidos na íntegra, e os artigos selecionados seguiram para serem aproveitados para a base teórica no sentido de desenvolvimento do presente trabalho.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise das notícias sobre os produtos irregulares que constam no banco de dados da ANVISA no período determinado (2019 - 2022), foram selecionados 101 medicamentos que tiveram seu registro ou comercialização suspensos devido à ausência de registro junto ao órgão competente, por falsificação ou por desvios no padrão de qualidade.

Dentro desses 101 medicamentos, a partir da análise dos seus desvios apontados, 13 foram devido à falsificação, 34 por ausência de registro e 54 por desvios no padrão de qualidade, os quais estão representados no gráfico abaixo.

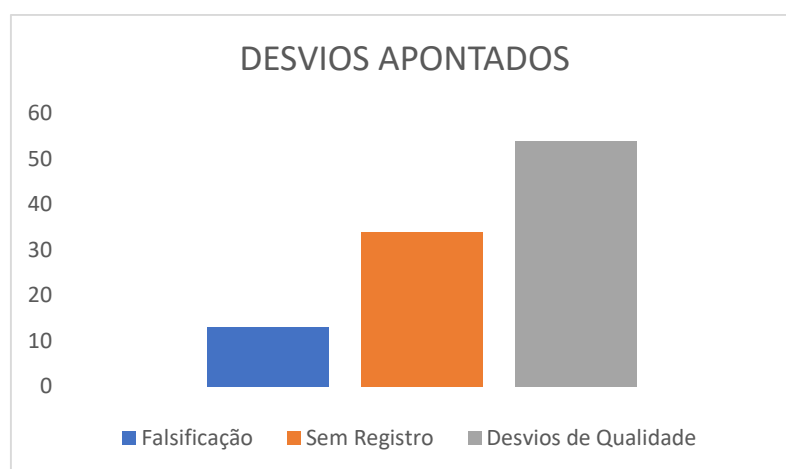


Gráfico 1 - Distribuição dos Desvios Apontados para Medicamentos

FONTE: Autor (2023)

Se tratando das providências adotadas pela ANVISA, 35 foram por recolhimento voluntário, 48 por apreensão e 18 por suspensão, como mostra o gráfico 2.

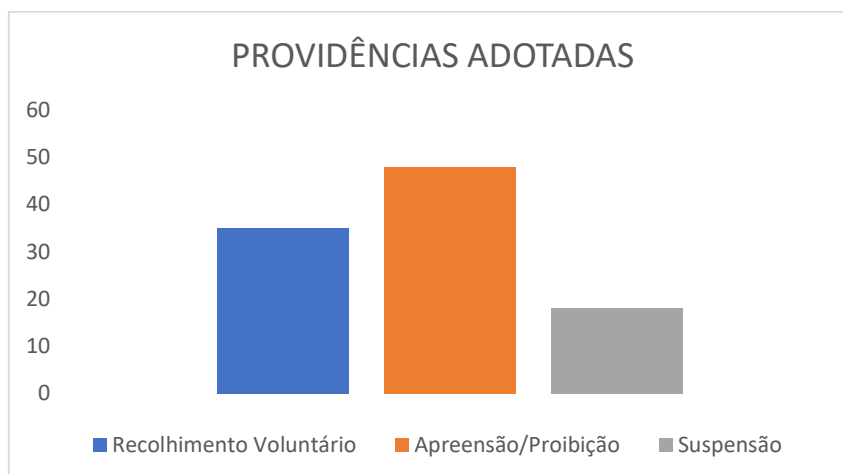


Gráfico 2 - Distribuição das Providências Adotadas para Medicamentos

FONTE: Autor (2023)

Sobre os desvios apontados, aproximadamente, 13% dos medicamentos eram falsificados, onde a empresa responsável não reconhecia todo o produto ou apenas alguns lotes de fabricação; 34% não apresentavam registro junto à ANVISA para a sua fabricação; e 54% apresentavam desvios de qualidade, desde a rotulagem/embalagem, como testes de doseamento, aspecto, dissolução, estabilidade, presença de impurezas, entre outros.

A maior parte das providências determina a apreensão em conjunto com inutilização e proibição, na qual o produto não pode ser mais comercializado, distribuído, importado ou utilizado. Já a suspensão do medicamento pode acarretar em suspensão da comercialização, manipulação, utilização, distribuição, importação e até mesmo fabricação, por não estar em conformidade com a legislação, como a empresa não possuir alvará de funcionamento e registro ou não passar na inspeção sanitária.

Também foram analisados 17 insumos farmacêuticos que tiveram seu registro ou comercialização suspensos devido à ausência de registro junto ao órgão competente, por falsificação, por reprovação de inspeção sanitária ou por desvios no padrão de qualidade.

Dentro desses 17 IFs, a partir da análise dos seus desvios apontados, pode-se observar que 03 foram devido à falsificação, 01 por impossibilidade de realizar inspeção sanitária, 08 por presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) e 05 por não conformidade da empresa com as BPF de insumos farmacêuticos, conforme representado pelo Gráfico 3.

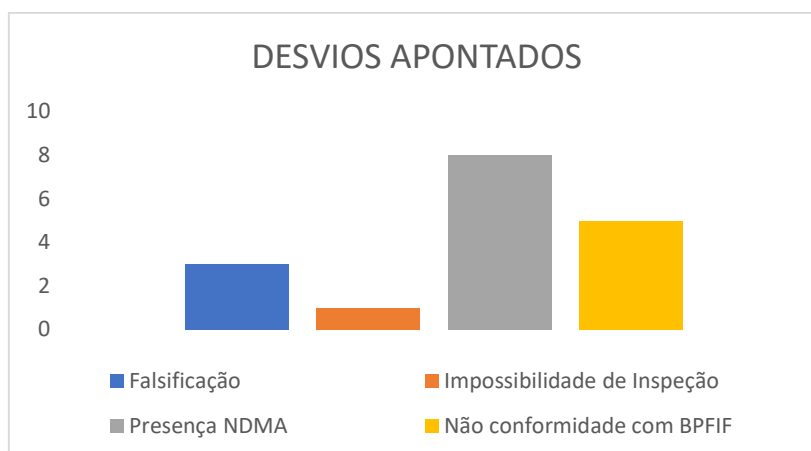


Gráfico 3 - Distribuição das Desvios Apontados para Insumos Farmacêuticos

FONTE: Autor (2023)

Sobre as providências adotadas pela ANVISA, 04 foram por apreensão/proibição e 13 por suspensão, como mostra o gráfico abaixo.

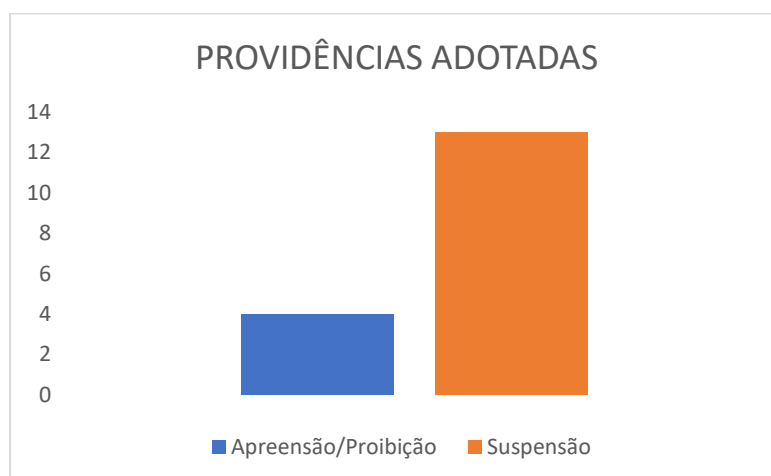


Gráfico 4 - Distribuição das Providências Adotadas para Insumos Farmacêuticos

FONTE: Autor (2023)

Sobre os desvios apontados, aproximadamente, 18% dos IFs eram falsificados, onde a empresa responsável não reconhecia todo o produto ou apenas alguns lotes de fabricação; 6% não passaram pela inspeção sanitária realizada pela ANVISA; 47% não passaram no teste de impurezas, contendo a substância N-nitrosodimetilamina (NDMA); e em 29% dos casos a empresa não estava em conformidade com as BPF de insumos farmacêuticos.

Os desvios de qualidade mais frequentes estão relacionados principalmente à falsificação, presença de impurezas no produto, erros no processo de rotulagem/embalagem e em testes específicos para determinado tipo de medicamento, devido à sua forma farmacêutica.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a definição de medicamento falsificado é qualquer produto que possua embalagem e rótulo inadequado, de forma deliberada e fraudulenta, contendo alterações ou adulterações nos princípios ativos do produto, como a falta ou troca na fórmula original (OMS, 2005).

O uso de medicamentos falsificados pode acarretar em diversos problemas para os consumidores desses produtos. Como não se sabe a procedência desses produtos, podem conter na sua formulação componentes tóxicos, concentração e dosagem errada, troca do princípio ativo por outro, ou sua diminuição, podendo acarretar na redução da sua eficácia (JUNIOR; SILVEIRA; MALAQUIAS, 2019).

A presença de impurezas em produtos farmacêuticos pode estar diretamente ligada à sua presença no IF ou no processo de fabricação do medicamento. A presença dessas impurezas pode indicar toxicidade nos componentes existentes, como também gerar um efeito prejudicial quando se diz respeito a sua estabilidade e prazo de validade, por isso faz-se necessário um controle de qualidade desde o início da produção dos medicamentos (MATTIAZZI, 2019).

A principal impureza reportada nos produtos analisados foi a N-nitrosodimetilamina (NDMA), substância que apresenta um potencial carcinogênico se utilizada constantemente. Os indivíduos que utilizam diariamente medicamentos que possuam essa substância, poderão desenvolver diversos tipos de câncer, como por exemplo hepático. Diante disso a ANVISA e outros órgãos reguladores orientam a realização de ensaios e testes de quantificação da NDMA, e aconselham avaliar as rotas sintéticas dos IFAs (PINTO; RESENDE; COUTO, 2021).

Erros no processo de rotulagem e embalagem acontecem principalmente na fabricação do produto, esses podem ocorrer por diversas causas, como a troca de medicamentos com princípio ativo diferentes, dosagem diferente da embalagem, falta de informações como validade, lote, fabricação, bulas trocadas, entre outros (LUCIO, 2013).

Toda e qualquer embalagem deve apresentar as informações necessárias de forma nítida e legível, como o número do lote, data de fabricação e validade. É importante que o produto possua lacres e selos de segurança, para certificar a sua inviolabilidade, e que estejam devidamente identificados de acordo com o laboratório. Esse processo possibilita a percepção caso houver rompimento da embalagem (LOMBARDO, 2020).

Também foram observados desvios de qualidade quanto ao teste de dissolução, de peso, teor e contaminação microbiológica. O ensaio de dissolução permite estabelecer a quantidade do princípio ativo dissolvido quando submetido a equipamentos específicos em determinadas condições. A determinação de peso permite determinar a uniformidade entre as unidades de um lote. Já o doseamento proporciona analisar o quanto um produto possui do princípio ativo, individualmente, verificando se está dentro dos limites especificados para garantir a segurança e eficácia do produto (BRASIL, 2019a).

A principal medida de fiscalização sanitária é a inspeção, a qual procura certificar que os estabelecimentos estão de acordo com os padrões determinados pela

legislação vigente, possibilitando que as autoridades competentes verifiquem as condições do ambiente, se estão em conformidade com as boas práticas de fabricação dos produtos sujeitos a vigilância (OLIVEIRA, 2020).

A legislação vigente acerca das ações da vigilância sanitária é a RDC nº 560, de 30 de agosto de 2021, na qual a ANVISA (2021, p. 1) dispõe:

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre a organização das ações de vigilância sanitária, exercidas pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativas à Autorização de Funcionamento, Licenciamento, Registro, Certificação de Boas Práticas, Fiscalização, Inspeção e Normatização, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS.

Acerca das providências adotadas, o recolhimento voluntário acontece de forma voluntária por parte da empresa que possui o registro do produto, no momento que a detentora do registro verifica que há possibilidade de desvios de qualidade no medicamento e que a sua utilização pode ocasionar em algum agravo à saúde do consumidor (BRASIL, 2022).

A regulamentação realizada pela ANVISA, acerca dos medicamentos e insumos farmacêuticos no Brasil é de fundamental importância para garantir a segurança e eficácia dos produtos oferecidos aos consumidores. A ANVISA regulamenta e fiscaliza todos os setores, estabelecendo padrões para a fabricação, distribuição e comercialização de medicamentos e IF. Além de prevenir a falsificação desses produtos, a fiscalização da ANVISA tem melhorado significativamente a qualidade dos medicamentos genéricos disponíveis no mercado brasileiro. Esses impactos positivos da fiscalização farmacêutica são cruciais para proteger a saúde e a segurança dos consumidores (BRASIL, 2016).

6. CONCLUSÃO

O registro e o controle de qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos são etapas fundamentais para garantir a segurança e eficácia dos produtos disponíveis no mercado. A elaboração e o cumprimento de normas técnicas rigorosas e padronizadas são essenciais para assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Além disso, a farmacovigilância é crucial para a monitorização da segurança dos medicamentos e para a adoção de medidas de segurança em caso de desvios.

Os principais desvios encontrados estão relacionados à qualidade que podem ser causados por uma variedade de fatores, a exemplo de falhas no processo de produção, problemas com equipamentos, falta de treinamento de funcionários, condições ambientais, além da ausência de registro ou regularização sanitária do produto ou empresa.

Para evitar desvios de qualidade, é importante que as empresas adotem medidas de controle de qualidade, como a implementação de processos de monitoramento e avaliação, o uso de equipamentos de alta qualidade, o treinamento adequado dos funcionários, a realização de autoinspeções regulares e a identificação e correção de problemas imediatamente.

7. REFERENCIAS

BARATA-SILVA, C. et al. **Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil**. Cad. Saúde Colet., 2017, Rio de Janeiro, 25 (3): 362-370.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. **Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências**. Diário Oficial da União, 1999.

BRASIL. Lei nº 13.410, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei nº 11.903, de 14 de janeiro de 2009, para dispor sobre o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. Diário Oficial da União, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 31, de 29 de maio de 2014. **Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovações de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências**. Diário Oficial da União, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 359, de 27 de março de 2020. **Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)**. Diário Oficial da União, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 560, de 30 de agosto de 2021. **Dispõe sobre a organização das ações de vigilância sanitária, exercidas pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativas à Autorização de Funcionamento, Licenciamento, Registro, Certificação de Boas Práticas, Fiscalização, Inspeção e Normatização, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS**. Diário Oficial da União, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 721, de 1º de julho de 2022. **Dispõe sobre o registro, a renovação de registro, as mudanças pós-registro e a notificação de medicamentos dinamizados industrializados**. Diário Oficial da União, 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 718, de 1º de julho de 2022. **Dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de registro dos medicamentos probióticos**. Diário Oficial da União, 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 24, de 14 de junho de 2011. **Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos**. Diário Oficial da União, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. Diário Oficial da União, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira. Volume 2 - Monografias: Insumos Farmacêuticos e Especialidades**. 6ª Ed. Brasília, 2019b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 318, de 06 de novembro de 2019. **Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências**. Diário Oficial da União, 2019c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. **Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências**. Diário Oficial da União, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 654, de 24 de março de 2022. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos**. Diário Oficial da União, 2022a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas no Banco de dados da ANVISA**. Brasil, 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/insumos>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 625, de 9 de março de 2022. **Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem, junto à Anvisa, todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham**. Diário Oficial da União, 2022c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 637, de 24 de março de 2022. **Dispõe sobre os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros de medicamentos, de comunicação da implementação da ação de recolhimento de medicamentos às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores, em hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia**. Diário Oficial da União, 2022d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas no Banco de dados da ANVISA**. Brasil, 2022e. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/servicos/obter-registro-de-medicamentos-genericos-similares-novos-e-inovadores#:~:text=Antes%20de%20chegar%20ao%20mercado,por%20uma%20em presa%20do%20setor>>. Acesso em: 01 fev, 2023.

CARMO; A. C. M.; NOGUEIRA, E.; GRATIERI, T. **Principais razões não técnicas para o indeferimento de registro de medicamentos em 2015**. Vigilância Sanitária em Debate, vol. 5, núm. 2, pp. 120-126, 2017.

DOMINGOS, J. L. **Proposta de instrução de trabalho de fiscalização para tratamento de desvio da qualidade de insumos farmacêuticos ativos: com base no caso das “sartanas”**. Fortaleza, 2019.

FACCI, J. et al.. **Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos**. Química Nova, v. 43, n. Quím. Nova, 2020 43(7), jul. 2020.

FRANÇA, J. R.; CARMO, A. C. M.; PEREIRA, R. S. **Painel de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos no Brasil**. Vigilância Sanitária em Debate, vol. 9, núm. 3, pp. 23-31, 2021.

JUNIOR, O. A. S.; SILVEIRA, R. O. F.; MALAQUIAS, C. **FALSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL: A IMPORTÂNCIA DA RASTREABILIDADE NO CONTROLE**. Anais dos Cursos de Pós-Graduação Lato Sensu da Universidade Evangélica de Goiás-UniEVANGÉLICA, v. 3, n. 1, p. 221-233, 2019.

LANG, K. et al. **Controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos**. Porto Alegre: SAGAH, 2021.

LOMBARDO, M. **Rotulagem de medicamentos industrializados: uma análise das diretrizes legais brasileiras e contribuições para a qualidade de produtos**. Revista de Administração em Saúde, v. 20, n. 81, 2020.

LOMBARDO, M.; ESERIAN, J. K. **A vigilância da qualidade de medicamentos: análise de genfibrozila**. Revista Brasileira Multidisciplinar, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 33-40, 2021. DOI: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i1.763.

LUCIO, C. C. **Embalagens de medicamentos: diretrizes para o desenvolvimento**. 2013. 245 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Arquitetura, Artes e Comunicação, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/110872>>.

MATTIAZZI, Patricia. **Desenvolvimento de métodos analíticos para determinação de impurezas em produtos farmacêuticos**. 2019. 125 p. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2019.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. **A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos**. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.24, n.3, jul.-set. 2017, p.603- 622.

OLIVEIRA, I. F. **Processo de gestão da informação na execução de inspeções sanitárias nas indústrias de medicamentos e insumos farmacêuticos em Minas Gerais: estudo aplicado à Coordenadoria de Gerenciamento de Risco Relacionado a Medicamentos**. Fundação João Pinheiro, Belo Horizonte. 2020.

OLIVEIRA, A. R. M.; GAITANI, C. M. (ed.). **Controle de qualidade**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. (Coleção Farmácia). (E-book). v. 11.

Organização Mundial de Saúde. **Medicamentos Falsificados. Diretrizes para desenvolvimento de medidas de combate a medicamentos falsificados**. Organização Mundial da Saúde- Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2005.

PIANETTI, G; CÉSAR, I. C. **Registro e autorização: atendimento aos requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança**. ISBN: 978-85-7967-108-1 Vol. 1, Nº 6 Brasília, 2016.

PINTO, N. N.; RESENDE, K. A.; COUTO, R. O. **Insumos farmacêuticos ativos irregulares no Brasil: análise descritiva de 2011 a 2019**. Vigilância Sanitária em Debate, vol. 9, núm. 1, pp. 61-70, 2021.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 4ª ed. Barueri: Manole, 2015.

SILVEIRA, M. C. **O uso Off Label de medicamentos no Brasil**. Brasília, 2019.

TAGLIARI, M. P. et al.. **Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para determinação de ácido glicirrízico, ácido salicílico e cafeína em nanopartículas de quitosana e alginato**. Química Nova, v. 35, n. Quím. Nova, 2012 35(6), 2012.

UETI, Thatiane. **Fatores que afetam a estabilidade dos medicamentos e tipos de estudos aplicados na indústria farmacêutica**. 2018. 37 p. Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2018.

VIEIRA, N. R.; VIANNA, W. O.; ALMEIDA, J. F. M. **Controle de qualidade microbiológica de produtos não estéreis**. Brazilian Journal of Development Braz, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 2889-2901, 2020.

APÊNDICE

APÊNDICE A – TABELA DOS MEDICAMENTOS SELECIONADOS

MEDICAMENTO	PROVIDÊNCIAS ADOTADAS	DESVIOS APONTADOS	LINK
CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Resultado insatisfatório no ensaio de "aspecto"	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351714336201912/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Possível presença de grumos de pó no produto	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351358960201925/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
ÁCIDO TRANEXÂMICO	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Possível presença de partículas	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351358907201924/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
FLORAIS (DIVERSOS)	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351435185202234/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
MEDICAMENTOS DIVERSOS	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351126611202241/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

PARACETAMOL + FOSFATO DE CODEÍNA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Falha de rotulagem	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351129271202219/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CEFTRIAXONA DISSÓDICA HEMIEPTAIDRATADA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de corpo estranho (inseto) no interior do frasco do medicamento	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351501187202148/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
PHOSPHO LIFE	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351662530202120/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
DIGESTIVO COMPOSTO	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351048256202181/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
SEMENIX	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351513979201941/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
HERB'S COMPOSTO EMAGRECEDOR	Proibição: Comercialização, Distribuição,	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351267729201923/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Fabricação, Propaganda, Uso		iposProduto=1&tipoAssunto=1
INMUNOGLOBULIN A G ENDOVENOSA	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351011315202247/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
REMDESIVIR FOR INJECTION	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351486907202138/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
RELAXXIA	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Us	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351239323202094/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
VACINA ROTAVÍRUS HUMANO	Proibição: Distribuição, Uso Recolhimento: Voluntário	Identificação de unidade amostral com vazamento de conteúdo	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351797020202091/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
MESALAZINA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Falha no processo de embalagem	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351758538202018/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
EMAGRECEDOR DA BEL	Apreensão Inutilização	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351578658202025/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Proibição: Comercialização, Fabricação, Propaganda, Uso		iposProduto=1&tipoAssunto=1
SOYNATI	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição	Presença de bulas do medicamento Sorinan Adulto no medicamento Soynati cápsulas	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351337681202223/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
IBOGAÍNA	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351102436202205/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
IPSILON	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Falha no processo de embalagem	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351584825202158/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
SORO ANTIARACNÍDICO	Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso Recolhimento: Voluntário	Resultado abaixo da especificação para o teste de potência da fração	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351293820202038/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
MELOXICAM	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Resultados insatisfatórios de dissolução encontrados nos estudos de estabilidade	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351425642202011/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

AMPICILINA SÓDICA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Adulteração do rótulo do medicamento na cadeia de distribuição, com a alteração do prazo de validade	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351488093201951/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CANABIDIOL	Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351610214201877/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
OLDEBOL/ OXANDROL	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351376478202272/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CEFALEXINA	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Desvio de qualidade	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351024026202216/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
AMBISOME	Apreensão Inutilização Proibição: Armazenamento, Comercialização, Distribuição, Transporte, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351570708201992/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
SORO ANTITETÂNICO	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Resultado insatisfatório para o ensaio de POTÊNCIA DO SORO ANTITETÂNICO	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351242524202079/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

VACINA BCG	Suspensão: Distribuição, Uso	Resultado insatisfatório para o ensaio de CONTAGEM DE UNIDADES VIÁVEIS DE BCG	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351654391201946/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
GLICONATO DE CLOREXIDINA 1% (SOLUÇÃO AQUOSA)/IODOPOLIVIDONA 10% (SOLUÇÃO AQUOSA)/MEL ROSADO	Suspensão: Fabricação	Descumprimento com as boas práticas de fabricação de medicamentos	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351593320201960/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
FIT GOLD/MODER DIET/MODER DIET GOLD/MODER DIET POWER	Apreensão Inutilização Proibição: Armazenamento, Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351382335201902/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CALMIX	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351240786201965/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
MITBURN	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351121872202275/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE BETAÍNA + PEPSINA	Apreensão Proibição: Comercialização,	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351041343202299/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Distribuição, Propaganda		iposProduto=1&tipoAssunto=1
METRONIDAZOL	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de corpo estranho, semelhante a um inseto, dentro da solução do medicamento	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351043366202238/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
LOSARTANA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Identificação de impureza azida acima do limite estabelecido	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351112977202152/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
PHOSPHOPURE	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351334794202196/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
BELVIQ	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Manipulação, Uso	Os riscos superam os benefícios do seu uso para o tratamento da obesidade	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351200913202027/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CUTISANOL	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Contaminação microbiológica	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351755194201862/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
PANTELMIN	Recolhimento	Identificação, no produto, de formas polimorfas menos	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351044852201897/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	ativas do princípio ativo	iposProduto=1&tipoAssunto=1
FLORAIS	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351440978202194/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
HARVONI	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351387953202074/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
LABEL GOTAS	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Possível presença das impurezas nitrosaminas no medicamento	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351073943202054/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
DICLORIDRATO DE BETAISTIN	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Resultado insatisfatório no ensaio de doseamento	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351636641201966/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CARBAMAZEPINA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Resultado insatisfatório no ensaio de determinação de peso com seis unidades fora do limite de variação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351349448201998/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

LOSARTANA POTÁSSICA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Possível presença de impurezas mutagênicas	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351139067202117/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
LIPOTRON MAX	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351086719202111/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
ZINEDRIN	Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351771542201849/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
BACIDERMINA/COLCHIN/ITRACONAZOL	Apreensão Inutilização Suspensão: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351855958201819/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
BETATRINTA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Possível falha na selagem da embalagem da seringa que acompanha o produto	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351271767202014/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
ACETILDOR	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Resultado insatisfatório no ensaio de Dissolução	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351725825201819/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

DURATESTON	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351047441202230/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
DIOVAN HCT	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Troca da folha de alumínio utilizada no processo de embalagem primária do medicamento	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351036204202162/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
IMUNE PRO	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351985814202019/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
NOVALGINA	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Resultado insatisfatório no ensaio de análise de aspecto, por presença de corpo estranho, coloração preta, na ampola de solução injetável	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351499728202161/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
EMAGIL FIT	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351267518202024/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
GLIMEPIRIDA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Uso	Resultados abaixo da especificação no teste de dissolução	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351284361202263/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

MOROSIL	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351080596202288/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CLEXANE	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351642799202017/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CYTOTEC	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351636264202007/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
LIRAGLUTIDA/SAXE NDA	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Propaganda, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351162746202017/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
NIDAZOFARMA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de corpos estranhos de coloração preta dispersos na solução de uma unidade do medicamento.	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351311957202243/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CIPROFIBRATO	Recolhimento: Voluntário	Suspeita de contaminação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351554004202197/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	cruzada de alumínio do medicamento	iposProduto=1&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de cartela de atenolol em cartucho de amitriptilina	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351593440201967/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
VALTRIAN	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de impurezas mutagênicas	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351578515202102/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
TODOS DA MARCA BPHARMUS	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351365883202184/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
OMEPRAZOL	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de pó branco nos blísteres, gerando um aspecto esbranquiçado nos alvéolos do blister	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351572420202258/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CINATREX	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Identificação de unidades deste lote com alteração em seu aspecto, apresentando coloração marrom.	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351570735202261/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA	Recolhimento: Voluntário	Desvio de qualidade, devido a impressão errônea do lote, data de fabricação e	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351546211202259/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	validade nos cartuchos	iposProduto=1&tipoAssunto=1
PROXALUTAMIDA	Proibição: Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351248088202122/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
MALEATO DE ENALAPRIL	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Algumas unidades de comprimidos de 5mg terem sido embaladas com blister de maleato de enalapril 10mg	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351398558202106/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
NORDITROPIN FLEXPOR	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Propaganda, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351011898202044/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
DEFITELIO (DEFIBROTIDE)	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351407324202078/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
FAZOLON	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Recolhimento voluntário em função de presença de corpo estranho em seu interior	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351523582201967/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
NOPROSIL	Recolhimento: Voluntário	Recolhimento voluntário em razão de desvio de	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351358713201929/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	qualidade referente ao aspecto	iposProduto=1&tipoAssunto=1
OZURDEX	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Desvio de qualidade envolvendo a presença de partículas de silicone	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351725573201828/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
INNOVATE	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351553773202178/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
EUTROPIN	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351254469202141/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
OMNITROPE	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351449000201973/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
GINGKO BILOBA	Apreensão Inutilização Proibição: Armazenamento, Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351031306201799/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

VALSARTANA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Recolhimento voluntário em razão da utilização de insumo farmacêutico ativo com impurezas	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351080542201917/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
VITARINGA MORINGA	Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351324085201805/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
RITALINA/RIVOTRIL /VENVANSE	Apreensão Proibição: Comercialização, Propaganda	Divulgação irregular do medicamento	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351383564202231/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
ATENOLOL	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Desvio de qualidade na etapa de embalagem	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351029392202253/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
FENITOÍNA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Identificação, na referência futura, de blister com desvio: falha na marcação do n. 0 na validade do produto, formando um dado desconexo de validade	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351501241202155/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
DIPIRONA SÓDICA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Não ter avaliado criticamente os lotes devolvidos, previamente à reintegração ao estoque	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351415931202010/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

SOMATROMIL	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351792298202072/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
EMAGRECEDOR ALWAYS FITNESS GOLD	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351381315202040/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
T3 - HORMONIO PARA TIREOIDE	Apreensão Inutilização Proibição: Armazenamento, Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351349251201878/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE HIDROXIZINE/HOXI DRIN	Suspensão: Propaganda	Contendo alegação de ser medicamento isento de prescrição	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351728159202176/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
GABA	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351670939201733/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

AMOXICILINA	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de partícula de vidro em unidade do produto	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351303494201941/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
PENTOBARBITAL	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Propaganda, Uso	Contendo alegação de ser medicamento isento de prescrição	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351458348201951/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
SULFATO DE AMICACINA	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Presença de corpo estranho fino, cor amarronzada e amorfo no interior do produto	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351101022202170/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CORONAVAC	Proibição: Distribuição, Uso	Realização de etapa de fabricação em local não autorizado pela Anvisa	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351235084202184/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
ATROVEX	Recolhimento: Voluntário Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Identificação de resultado fora de especificação para o teste de teor abaixo da especificação durante estudo de estabilidade de acompanhamento	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351617510202285/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
FRONTAL/ZOLOFT	Suspensão: Comercialização, Distribuição	Produtos/lotos terem sido carimbados incorretamente	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351115850202276/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
IMUNOGLOBULIN	Suspensão: Armazenamento, Comercialização, Distribuição,	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351019405202286/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

	Importação, Transporte		
FLORAL DE AYAHUASCA	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Propaganda, Uso	Sem registro	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351487284202111/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
CLORETO DE SÓDIO	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Uso	Não apresentar os dados de via de administração, por apresentar número de lote e data de validade ilegível	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351887523202139/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1
RIVOTRIL	Apreensão Inutilização Proibição: Armazenamento, Comercialização, Distribuição, Transporte, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351073482202010/?tiposProduto=1&tipoAssunto=1

APÊNDICE B – TABELA DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS SELECIONADOS

INSUMO FARMACÊUTICO	PROVIDÊNCIAS ADOTADAS	DESVIO APONTADO	LINK
TOXINA BOTULÍNICA	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351465790202159/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE METFORMINA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Manipulação, Uso	Sem informações sobre a presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA)	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351293614202117/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
LOCARSSERINA	Recolhimento Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Manipulação	Não conformidades maiores no cumprimento das boas práticas de fabricação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351207970202037/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
CEFOTAXIMA SÓDICA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Não conformidades maiores no cumprimento das boas práticas de fabricação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351653476201915/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
TODOS OS IFAs	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Impossibilidade de receber a inspeção sanitária de rotina	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351629538201960/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE RANITIDINA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA)	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351653520201989/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
SOMATROPINA	Apreensão Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351660487202

			249/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
TODOS OS IFAs	Suspensão: Importação	Não conformidades maiores no cumprimento das boas práticas de fabricação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossi e/25351133003202293/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
TODOS OS IFAs	Suspensão: Importação	Não conformidades maiores no cumprimento das boas práticas de fabricação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossi e/25351488818202215/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
METFORMINA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Manipulação, Uso	Sem informações sobre a presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA)	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossi e/25351248091202146/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
TODOS OS IFAs	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Manipulação, Uso	Não conformidades maiores no cumprimento das boas práticas de fabricação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossi e/25351127123202171/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
SOMATROPINA	Apreensão Inutilização Proibição: Comercialização, Distribuição, Uso	Falsificação	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossi e/25351103533202045/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE RANITIDINA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA)	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossi e/25351597373201950/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE RANITIDINA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Uso	Presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA)	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossi e/25351555679201939/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1

CLORIDRATO DE METFORMINA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Manipulação, Uso	Presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA)	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351293616202106/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1
CLORIDRATO DE METFORMINA	Suspensão: Comercialização, Distribuição, Importação, Manipulação, Uso	Presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA)	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351757114202117/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1v
CLORIDRATO DE RANITIDINA	Proibição: Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Manipulação, Propaganda, Uso	Possibilidade de formação da substância NDMA no insumo farmacêutico ativo	https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351161920202004/?tiposProduto=15&tipoAssunto=1