

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO II

MARIANA POZZER

RECOLHIMENTO DE MEDICAMENTOS NO MERCADO BRASILEIRO
(2016-2020)
DRUG RECALL IN BRAZILIAN MARKET (2016-2020)

CAXIAS DO SUL
2020

MARIANA POZZER

**RECOLHIMENTO DE MEDICAMENTOS NO MERCADO BRASILEIRO
(2016-2020)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul da Área de Ciências da Vida, como requisito parcial para obtenção do diploma de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Tasso

CAXIAS DO SUL

2020

MARIANA POZZER

**RECOLHIMENTO DE MEDICAMENTOS NO MERCADO BRASILEIRO
(2016-2020)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul da Área de Ciências da Vida, como requisito parcial para obtenção do diploma de bacharel em Farmácia.

Banca examinadora

Prof. Dr. Leandro Tasso

Universidade de Caxias do Sul

Prof. Dra. Melissa Schwanz

Universidade de Caxias do Sul

Prof. Esp. Ramone do Amaral Bertussi

Universidade de Caxias do Sul

ABSTRACT

This study aimed to analyze the drug recall scenario in the Brazilian market from January 2016 to June 2020. The data were collected from ANVISA website, data on the drug, commercial name, therapeutic class, pharmaceutical form, dose / concentration, quantity of lots, company holding the registration, manufacturer company, recall communicated by ANVISA or company, the reason for recall, resolution number (RE), date, sale with or without medical prescription and regulatory category. After RE analysis, 414 recalls were detected. The reasons found were quality deviation (n = 255), failure in fiscal analysis (n = 56), non-compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) (n = 54), non-compliance with registration (n = 31) and failure in a stability study (n = 18). The therapeutic class that most recalled was anti-ulcer agents (n = 63), followed by antimicrobials (n = 52) and anti-hypertensive (n = 52). There were many recalls related to active pharmaceutical ingredients (n = 105), 84 of which (80%) due to nitrosamine impurity. Drugs with quality outside the specification were also frequent, being detected in fiscal analysis, in a stability study, in quality control and even by the receiving establishments. The lack of adequacy to GMP was probably where there was the greatest number of lots recall, which wasn't possible to estimate, as in these cases there is the recall of all valid lots and the suspension of manufacture, import, distribution, marketing and use of them, as long as there is no adaptation to GMP by the manufacturer.

Keywords: drug recall; Brazilian pharmaceutical industry; sanitary supervision; Brazilian Health Regulatory Agency.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar o cenário de recolhimento de medicamentos do mercado brasileiro no período de janeiro de 2016 a junho de 2020. Por meio do site da ANVISA obteve-se dados do fármaco, nome comercial, classe terapêutica, forma farmacêutica, dose / concentração, quantidade de lotes, empresa detentora do registro, empresa fabricante, recolhimento comunicado pela ANVISA ou empresa, qual foi o motivo do recolhimento, número da resolução (RE), data, venda com ou sem prescrição médica e categoria regulatória. Após análise das RE detectou-se 414 casos de recolhimento. Os motivos encontrados foram desvio de qualidade (n=255), reprovação em análise fiscal (n=56), não conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) (n=54), não conformidade com registro (n=31) e reprovação em estudo de estabilidade (n=18). A classe terapêutica que mais teve recolhimentos foi a dos antiulcerosos (n=63), seguida pelos antimicrobianos (n=52) e anti-hipertensivos (n=52). Houveram muitos recolhimentos relacionados aos insumos farmacêuticos ativos (n=105) sendo 84 destes (80%) por impureza nitrosamina. Medicamentos com qualidade fora da especificação também foram frequentes, sendo detectados nas análises fiscais, em estudo de estabilidade, no controle de qualidade e até mesmo pelos estabelecimentos receptores. A não adequação às BPF provavelmente foi onde houve o maior número de lotes recolhidos, o qual não foi possível estimar, pois nestes casos há o recolhimento de todos os lotes válidos e a suspensão da fabricação, importação, distribuição, comercialização e uso dos mesmos, enquanto não houver adequação às BPF pela empresa fabricante.

Palavras-chave: recolhimento de medicamento; indústria farmacêutica brasileira; fiscalização sanitária; Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos podem ser utilizados desde a prevenção até o tratamento de uma patologia, e tem contribuído para a eficiência dos sistemas de saúde reduzindo o avanço da doença e a mortalidade. Em 2018 o Brasil ocupou a 7º posição no ranking mundial de mercados farmacêuticos e deverá subir duas posições até 2023. Das 10 empresas com o maior faturamento no mercado brasileiro, seis são indústrias nacionais. Contudo, há ainda uma cultura focada na produção de medicamentos apenas para cópia e comercialização. O acesso à inovação geralmente acaba ocorrendo por meio da importação e por essa razão a balança comercial de produtos farmacêuticos no Brasil encontra-se em um déficit cada vez maior (1,2).

Em 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atualizou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) e também lançou 14 Instruções Normativas (IN), permitindo o acesso seguro da população a medicamentos e aprimorando o marco regulatório do Brasil, conforme padrões internacionais de referência da Convenção Farmacêutica Internacional e Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica, PIC/s. As novas regras possibilitam que o Brasil amplie as exportações de medicamentos para os maiores mercados farmacêuticos mundiais (3). Neste mesmo ano a ANVISA se tornou a primeira agência regulatória do Hemisfério Sul a integrar o Comitê de Gestão do Conselho Internacional de Harmonização (ICH), fórum que reúne autoridades mundiais que definem o alinhamento da regulamentação sanitária para medicamentos e para a indústria farmacêutica (4).

O medicamento como produto para saúde está submetido às ações de regulação sanitária da ANVISA. Sendo assim, a mesma pode determinar o recolhimento de medicamentos ao constatar inconformidades em fiscalizações nas unidades de produção ou ainda se o medicamento reprovar nas análises fiscais de amostras do medicamento provenientes do comércio. A empresa detentora do registro deve comunicar o recolhimento à ANVISA em até 48 horas da detecção de desvios de qualidade ou caso haja cancelamento do registro, em virtude da ausência de segurança e eficácia do medicamento (5). Quando houver também a descontinuação da fabricação ou importação, a empresa deve comunicar à ANVISA no prazo máximo de 72 horas da ciência do problema (6).

O recolhimento de medicamentos do mercado é uma medida de prevenção de consequências ou agravos à saúde dos consumidores, devido a desvios que impactem na qualidade, segurança ou eficácia dos mesmos, sendo implementado pela empresa detentora do registro (5). Configura-se também como uma das causas de desabastecimento de medicamentos que pode comprometer a política de assistência farmacêutica e trazer consequências negativas à saúde da população (7). Nos casos de recolhimento em que há a descontinuação da fabricação ou importação dos medicamentos, essa é não-programada, por ser decorrente de ações de fiscalização, em que constata-se inadequação às BPF ou inconformidades com o registro (6). A RDC n. 55, de 17 de março de 2005 regulamenta a comunicação e implementação do recolhimento.

O objetivo deste artigo foi apresentar o cenário de recolhimento de medicamentos do mercado brasileiro no período de janeiro de 2016 a junho de 2020,

abordando aspectos como motivos do recolhimento, classes farmacológicas e/ou representantes, quantidade de medicamentos, formas farmacêuticas e empresas envolvidas.

METODOLOGIA

Trata-se da análise retrospectiva do recolhimento de medicamentos do mercado brasileiro no período de janeiro de 2016 a junho de 2020. Para isso, recolheu-se os dados dos casos de recolhimento de medicamentos a partir das resoluções (RE) encontradas.

As informações foram obtidas no site da oficial da ANVISA, onde acessou-se na aba Atuação o link para fiscalização e monitoramento, em seguida acessou-se consultas e serviços e por último clicou-se em produtos irregulares, onde utilizou-se os filtros: Data de publicação no DOU: de 01/01/2016 até 30/06/2020; Produtos: irregulares; Assuntos: Medicamentos; Ação de fiscalização: Recolhimento. Também acessou-se no mesmo site a aba de Consulte produtos, em seguida Produtos registrados e por fim em Medicamentos registrados, chegando-se no Consultas de medicamentos. Foram excluídos os casos de falsificação e dos medicamentos de notificação simplificada.

Para a presente pesquisa foram colhidas as seguintes informações: fármaco, nome comercial, classe terapêutica, forma farmacêutica, dose / concentração, quantidade de lotes, empresa detentora do registro, empresa fabricante, recolhimento comunicado pela ANVISA ou empresa, qual foi o motivo do recolhimento, número da

RE, data, venda com ou sem prescrição médica e categoria regulatória. Por fim, realizou-se uma análise quantitativa dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos dados extraídos do site oficial da ANVISA, referentes aos casos de medicamentos recolhidos do mercado brasileiro no período de janeiro de 2016 a junho de 2020, totalizaram-se 414 casos de recolhimento. Nas resoluções encontraram-se especificados quais os lotes recolhidos em 319 casos, correspondendo a 2.424 lotes recolhidos. Em 95 casos houve o recolhimento de todos os lotes a partir de uma determinada data de fabricação ou de todos os lotes existentes e em 1 caso a informação não estava clara.

Em estudo realizado em 2015 demonstrou-se que os EUA no quarto trimestre de 2012 tiveram 81 casos de recolhimentos de medicamentos e produtos farmacêuticos, sendo 4 produtos de venda livre e 77 medicamentos sujeitos a prescrição. Já em 2013 no primeiro trimestre foram 107 casos de recolhimento de medicamentos e produtos farmacêuticos, 32% maior que o trimestre anterior; no segundo trimestre houve 241, um aumento de 127% em relação ao trimestre anterior; 171 no terceiro trimestre, uma queda de 29% em comparação com ao anterior e no quarto trimestre foram 52 casos de recolhimento de medicamentos e produtos farmacêuticos, conforme documentado nos relatórios de aplicação da Food and Drug Administration (9).

Considerando o cenário brasileiro, os motivos apresentados nas RE que levaram ao recolhimento de medicamentos foram na maioria dos casos os desvios de

qualidade 61,59% (n=255), seguido por reprovação em análise fiscal 13,53% (n=56), não conformidades com as BPF 13,04% (n=54), não conformidades com o registro 7,49% (n=31) e por último as reprovações em estudo de estabilidade 4,35% (n=18). Na Figura 1 são apresentados os motivos e por quem foi comunicado o recolhimento, empresa ou ANVISA. Quando o motivo que levou ao recolhimento foi não conformidade com registro, este ocorreu por registro cancelado, erros na impressão da validade, informações divergentes na embalagem, mudanças no local de fabricação e alterações no processo de fabricação, como mudança de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) com rota de síntese diferente ou mudança de fornecedores do IFA. Das 31 não conformidades com o registro, 18 (58,06%) foram por alterações relacionados ao IFA, formulação e local de fabricação, 6 (19,35%) por alterações relacionadas à impressão e embalagem, 5 (16,13%) estavam ou tiveram o registro cancelado e 2 (6,45%) por alterações não especificadas nas RE. Mudanças implementadas pós-registro devem ter aprovação da ANVISA e, portanto, houve infração do art. 7 da RDC 73/2016 (10). Dos registros cancelados, 2 deles estavam relacionados à segurança, um foi o produto de nome comercial Lavolho® associado à figura de um olho, por possibilitar interpretação falsa, erro ou confusão quanto à composição ou qualidade, e o outro foi o medicamento Belviq® de princípio ativo lorcaserina, o qual, em estudo clínico pós registro, apresentou número de casos de câncer desfavorável à lorcaserina em relação ao placebo (11, 12).

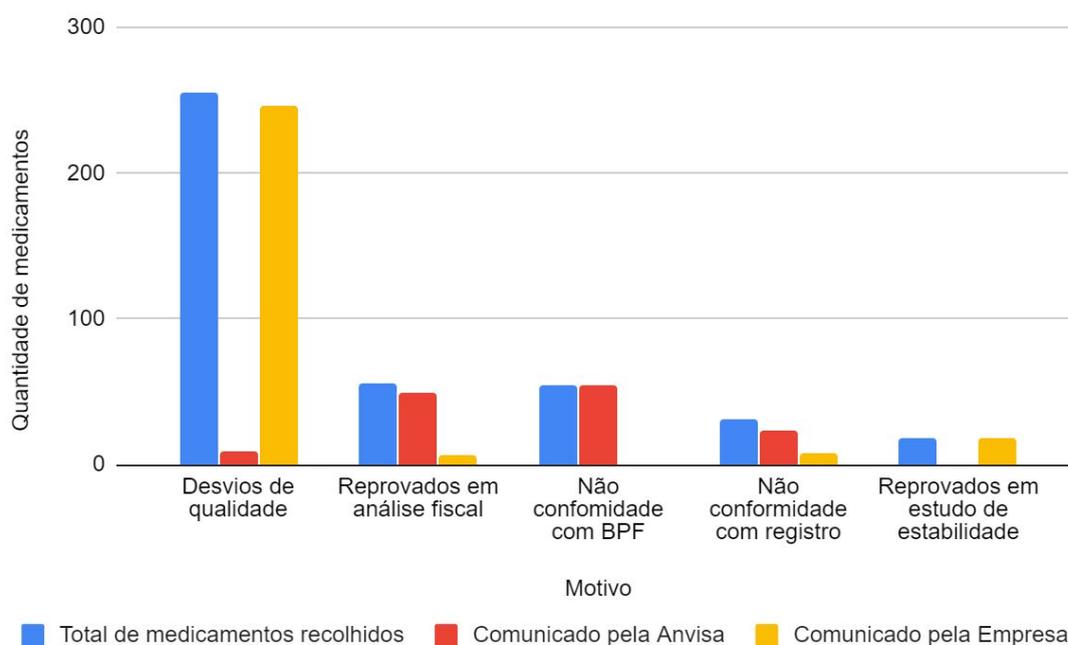


Figura 1 - Motivos do recolhimento dos medicamentos do mercado brasileiro e autor da comunicação

Em estudo realizado no Japão em 2016 sobre as tendências em recolhimento de medicamentos de venda livre entre abril de 2009 a março de 2014, dos 220 casos encontrou-se como principal causa de recolhimento o não cumprimento das leis e regulamentos pelas empresas farmacêuticas. A maioria 80,45% (n=177) eram medicamentos de uso interno e as categorias terapêuticas que mais tiveram casos foram os fitoterápicos chineses e drogas vegetais 35,00% (n=77), seguida pelos medicamentos psicotrópicos 19,09% (n=42) e produtos para o aparelho digestivo 15,00% (n=33) (13). Assim como no Japão, a maioria dos medicamentos recolhidos no Brasil eram de uso interno 96,62% (n=400). Apenas 15,70% eram de venda livre (n=65). Na Tabela 1 podem ser observadas as classes terapêuticas recolhidas e a quantidade de recolhimentos de cada classe medicamentosa. A classe que mais teve recolhimentos foi

a dos antiulcerosos com 15,22%, sendo o cloridrato de ranitidina o maior representante, correspondendo a 55 dos 63 recolhimentos. Em segundo lugar foram as classes dos anti-hipertensivos e dos antimicrobianos representando 12,56% cada. Na classe dos anti-hipertensivos o princípio ativo valsartana apareceu em 30 dos 52 recolhimentos, já nos antimicrobianos o maior número de recolhimentos foi das penicilinas, contabilizando 17 dos 52 recolhimentos. Em terceiro ficaram os antineoplásicos com 7,00%, no qual o fármaco metotrexato apareceu em 3 dos 29 recolhimentos e em quarto lugar os medicamentos de reposição hidroeletrólítica e alimentação parenteral com 5,07% no qual destacou-se a glicose em 9 dos 21 recolhimentos. As cinco classes somadas correspondem a 52,41% do total de recolhimentos.

Tabela 1 - Classes terapêuticas recolhidas do mercado brasileiro (2016-2020)

Classe terapêutica	Quantidade de recolhimentos	Percentual de recolhimentos
Antiulcerosos	63	15,22%
Anti-hipertensivos	52	12,56%
Antimicrobianos	52	12,56%
Antineoplásicos	29	7,00%
Reposição hidroeletrólítica e alimentação parenteral	21	5,07%
Analgésicos não narcóticos	18	4,35%
Anti-histamínicos	12	2,90%
Glicocorticoides	11	2,66%

(continua)

Antinflamatórios	9	2,17%
Anticoncepcionais	8	1,93%
Antilipêmicos	8	1,93%
Ansiolíticos	7	1,69%
Anti-helmínticos do trato gastrointestinal	7	1,69%
Anticonvulsivantes	7	1,69%
Vitaminas / Minerais	7	1,69%
Antivaricosos	6	1,45%
Laxantes	6	1,45%
Anestésicos locais	5	1,21%
Anoréxicos	5	1,21%
Antidepressivos	5	1,21%
Diuréticos	5	1,21%
Antieméticos e antinauseantes	4	0,97%
Descongestionantes nasais	4	0,97%
Expectorantes	4	0,97%
Anestésicos gerais injetáveis	3	0,72%
Antiácidos	3	0,72%
Antiácidos e antiulcerosos associados	3	0,72%

(continua)

Antidiabéticos	3	0,72%
Coadjuvantes do tratamento da diarreia	3	0,72%
Escabicidas / Ectoparasiticidas	3	0,72%
Hormônios tireoideanos	3	0,72%
Neurolépticos	3	0,72%
Vasodilatadores	3	0,72%
Agentes imunossupressores	2	0,48%
Antigotosos	2	0,48%
Coadjuvantes no tratamento do climatério	2	0,48%
Descongestionantes oftálmicos	2	0,48%
Diluentes e veículos de medicamentos	2	0,48%
Estrógenos	2	0,48%
Inibidores da agregação plaquetária	2	0,48%
Vacinas	2	0,48%
Agente paralisante neuromuscular	1	0,24%
Analgésicos não narcóticos, descongestionantes nasais e anti-histamínicos	1	0,24%
Analgésicos narcóticos	1	0,24%
Antianginosos e vasodilatadores	1	0,24%
Antiarrítmicos	1	0,24%

(continua)

Antivertiginosos	1	0,24%
Colagogos e coleréticos	1	0,24%
Inibidores da fibrinólise	1	0,24%
Outros medicamentos com ação no aparelho visual	1	0,24%
Outros produtos com ação na pele e mucosas	1	0,24%
Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo	1	0,24%
Quelantes do fósforo	1	0,24%
Relaxantes musculares	1	0,24%
Soros imunoprotetores	1	0,24%
Supressores da reabsorção óssea	1	0,24%
Tuberculostáticos	1	0,24%

Dos 255 desvios de qualidade encontrados, 92 (36,08%) deles estavam relacionados ao IFA com qualidade fora dos padrões aceitáveis, como foi o caso dos 55 recolhimentos de cloridrato de ranitidina fabricado pela empresa indiana Orchev Pharma Private, no qual mais de 868 lotes foram recolhidos entre dezembro de 2019 e junho de 2020 e que atingiu diversos fabricantes (14). Quando o IFA é adquirido de um mesmo fornecedor, situações como essa podem acontecer, e o Brasil, por não produzir a maioria dos IFA em escala industrial, acaba dependendo do mercado internacional. Entre setembro de 2018 e fevereiro de 2019 a ANVISA verificou que 41% dos IFA são provenientes da Índia, 19% da China e apenas 4% são de origem nacional (15).

O motivo da retirada do mercado dos lotes de ranitidina foi devido à presença da impureza nitrosamina no IFA, especificamente nitrosodimetilamina (NDMA), um tipo de impureza com potencial carcinogênico, sendo este IFA suspenso no Brasil pela RE 3.210/2019 após a suspensão pelo European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) (14, 16). Outra nitrosamina encontrada foi a nitrosodietilamina (NDEA) no IFA valsartana fabricado pela empresa indiana Mylan Laboratories que levou a 25 recolhimentos (17). Outros 2 recolhimentos de valsartana foram em razão de informação recebida da Jubilant Generic Limited, fabricante do insumo ativo utilizado no produto, infelizmente a RE não traz qual seria a informação (18). Outros 3 recolhimentos de valsartana também foram por impurezas no IFA, mas a mesma não foi discriminada. A impureza NDEA apareceu em 3 recolhimentos de losartana e 1 recolhimento também de losartana foi por impureza de nitrosamina sem discriminar o tipo. Recolhimentos relacionados aos insumos representaram 105 (25,36%) do total de recolhimentos, sendo 84 (80%) por impureza nitrosamina. A investigação, controle e eliminação de nitrosaminas em antagonistas do receptor de angiotensina II foi regulamentada recentemente pela RDC 283/2019 (16).

Dos outros desvios de qualidade encontrados que não estavam relacionados aos IFA, 51 foram justificados pelo artigo 7º da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 “Como medida de segurança sanitária e, à vista de razões fundamentadas do órgão competente, poderá o Ministério da Saúde, a qualquer momento, suspender a fabricação e venda de qualquer dos produtos de que trata esta Lei, que, embora registrado, se torne suspeito de ter efeitos nocivos à saúde humana” (19). Ainda, 27 ocorreram por erro na embalagem, 24 por distribuição errônea ao mercado, pois eram medicamentos

destinados à venda institucional, 24 reprovaram em aspecto, 16 não especificaram, 4 tiveram contaminação microbiológica, 3 obtiveram teor insatisfatório, 2 tiveram armazenamento inadequado pela empresa distribuidora, 2 apresentaram pH e odor fora da especificação e 2 reprovaram no ensaio de dissolução. O restante das reprovações apareceu somente uma vez e foram extravasamento do conteúdo interno, inconsistência no processo investigativo de dados analíticos, ensaio de endotoxinas insatisfatório, insatisfatório para impurezas desconhecidas, peso médio insatisfatório, presença de partícula de vidro em unidade, relato no Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa acerca de alteração da temperatura corpórea do paciente após a administração do produto e roubo de carga.

As não conformidades com as BPF levaram a 54 (13,04%) recolhimentos e provavelmente foi onde houve o maior número de lotes recolhidos, o qual não foi possível estimar, pois nestes casos há o recolhimento de todos os lotes válidos e a suspensão da fabricação, importação, distribuição, comercialização e uso dos mesmos, enquanto não houver adequação às BPF pela empresa fabricante. Para verificação das BPF foram realizadas inspeções na empresa fabricante pela ANVISA e a empresa detentora do registro ficou responsável pelo recolhimento do mercado. Destes 52 recolhimentos, 27 (51,9%) eram de medicamentos importados. Esse é um problema que pode levar ao desabastecimento desses medicamentos, se, por exemplo, o fabricante for exclusivo ou possuir maior domínio do mercado (7).

Para os medicamentos oncológicos e antineoplásicos, carboplatina, cisplatina, citarabina, doxorubicina, epirrubicina, irinotecano, etoposídeo, folinato de cálcio, metotrexato e sulfato de vincristina, fabricados pela Pfizer (Perth) Pty Ltd. e importado

por Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, houve o recolhimento de todos os lotes do mercado por não conformidade com as BPF em inspeção e após houve a revogação do recolhimento devido à necessidade desses medicamentos, por permitirem atingir índices de cura e sobrevida aos pacientes, em casos considerados incuráveis (8), independentemente das revogações todos recolhimentos foram contabilizados.

O motivo de reprovação em análise fiscal representou 56 (13,53%) dos recolhimentos, o aspecto foi insatisfatório em 31, a descrição foi insatisfatória em 11, no ensaio de dissolução 8 foram reprovados, 6 reprovaram na análise de rótulo, 6 apresentaram teor insatisfatório, 2 tiveram contagem de bactérias aeróbias mesófilas insatisfatória, 2 apresentaram características organolépticas insatisfatórias. O restante das reprovações apareceram somente uma vez e ocorreu nas análises de friabilidade, embalagem primária, pH, volume médio, reprodução de uso, endotoxinas e pirogênios.

Os recolhimentos por reprovação em estudo de estabilidade foram 18 (4,35%). Destes 9 reprovaram no ensaio de dissolução, 4 tiveram teor insatisfatório, 2 apresentaram peso médio insatisfatório, 2 não especificaram, 1 reprovou em osmolaridade, 1 no ensaio de desintegração e 1 no ensaio de dureza.

Na Figura 2 são apresentadas as formas farmacêuticas que mais tiveram recolhimentos. Foram 129 (31,16%) recolhimentos de comprimido revestido, 67 (16,18%) de solução injetável, 62 (14,97%) de comprimido, 21 (5,07%) de cápsula dura, 19 (4,59%) de pó injetável, 18 de xarope, 14 (3,38%) de solução oral, 13 (3,14%) de suspensão oral, 12 (2,90%) de pó para suspensão oral, 9 (2,17%) de suspensão injetável, 5 (1,21%) de pomada oftálmica, 5 (1,21%) de drágea simples, 4 (0,97%) de solução nasal, 3 (0,72%) de creme dermatológico, 3 (0,72%) de tintura, 3 (0,72%) de pó

oral, 3 (0,72%) de granulado simples. Apareceram 2 (0,48%) vezes as formas farmacêuticas enema, emulsão injetável, emulsão tópica e solução oftálmica, apareceram 1 (0,24%) vez adesivo transdérmico, implante biodegradável para uso oftálmico, gel oftálmico, pastilha, aerosol tópico, geleia oral, geleia tópica, elixir, pomada dermatológica, cápsula mole, pó dermatológico, drágea de ação prolongada, shampoo, gel creme, comprimido efervescente, comprimido mastigável.

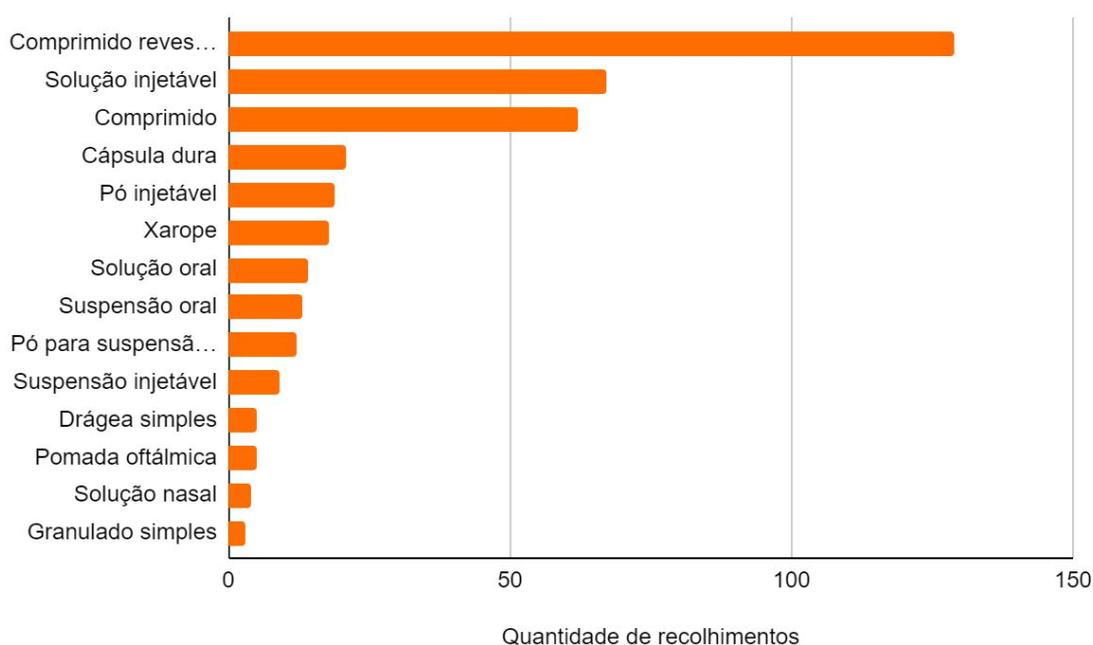


Figura 2 - Formas farmacêuticas que mais tiveram recolhimentos do mercado brasileiro (2016-2020)

Foram identificadas 89 empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores) que tiveram o recolhimento de seus medicamentos do mercado. No ranking dos recolhimentos a liderança foi da Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. (n = 58) contando com 5 medicamentos de referência, 40 similares e 13 genéricos, seguida pela Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA (n = 25) em

que todos medicamentos recolhidos eram genéricos. Em terceiro a EMS S/A (n=24) teve 12 genéricos e 12 similares recolhidos, seguida pelo Laboratório Teuto Brasileiro S.A. (n=23) que teve 16 genéricos e 7 similares, a Eurofarma Laboratórios S.A. (n=16) que contava com 5 genéricos recolhidos, 6 similares, 1 referência e 1 específico fabricados pela mesma. Já em relação aos medicamentos importados, 2 eram específicos e 1 era medicamento novo, sendo considerado medicamento específico aqueles que não se enquadram em categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja substância ativa, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador (20), as outras empresas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Empresas envolvidas nos recolhimentos de medicamentos do mercado brasileiro (2016-2020)

Empresa detentora do registro	Quantidade de recolhimentos	Percentual de recolhimentos
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.	58	14,01%
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA	25	6,04%
EMS S/A	24	5,80%
Laboratório Teuto Brasileiro S.A.	23	5,55%
Eurofarma Laboratórios S.A.	16	3,86%
Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA	13	3,14%
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.	11	2,66%
Geolab Indústria Farmacêutica S.A	10	2,41%
As Ervas Curam Indústria Farmacêutica LTDA	8	1,93%

(continua)

GlaxoSmithKline Brasil LTDA	8	1,93%
Indústria Farmacêutica Basa LTDA	8	1,93%
Abott Laboratórios do Brasil LTDA	7	1,69%
Germed Farmacêutica LTDA	7	1,69%
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.	7	1,69%
Libbs Farmacêutica Ltda	7	1,69%
Prati Donaduzzi & Cia LTDA	7	1,69%
Cimed Indústria de Medicamentos LTDA	6	1,45%
EMS Sigma Pharma LTDA	6	1,45%
Novartis Biociências S.A.	6	1,45%
Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.	6	1,45%
Equipler Indústria Farmacêutica LTDA	5	1,21%
Greenpharma Química e Farmacêutica LTDA.	5	1,21%
IMEC - Indústria de Medicamentos Custódia LTDA	5	1,21%
Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA	5	1,21%
Medquímica Indústria Farmacêutica LTDA	5	1,21%
Nova Química Farmacêutica S.A.	5	1,21%
Sanofi Medley Farmacêutica LTDA	5	1,21%

(continua)

Teva Farmacêutica LTDA	5	1,21%
União Química Farmacêutica Nacional S.A.	5	1,21%
Medley Farmacêutica LTDA	4	0,97%
Natulab Laboratório S.A.	4	0,97%
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	4	0,97%
Zydus Nikkho Farmacêutica LTDA	4	0,97%
Blau Farmacêutica S.A (n=3)	3	0,72%
Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA	3	0,72%
Cifarma Científica Farmacêutica LTDA	3	0,72%
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA	3	0,72%
Hypofarma - Instituto de Hypodermia e Farmácia LTDA	3	0,72%
Laboratório B. Braun S/A	3	0,72%
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	3	0,72%
Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA	3	0,72%
Santisa Laboratório Farmacêutico S.A.	3	0,72%
Torrent do Brasil LTDA	3	0,72%
1Farma Indústria Farmacêutica LTDA	2	0,48%
Actavis Farmacêutica LTDA	2	0,48%

(continua)

Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA	2	0,48%
Aspen Pharma Indústria Farmacêutica LTDA	2	0,48%
Biolab Sanus Farmacêutica LTDA	2	0,48%
Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.	2	0,48%
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA	2	0,48%
Fundação Oswaldo Cruz	2	0,48%
Hipolabor Farmacêutica LTDA	2	0,48%
Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA	2	0,48%
Samtec Biotecnologia Ltda	2	0,48%
Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA	2	0,48%
Theodoro F Sobral & Cia LTDA	2	0,48%
Unichem Farmacêutica do Brasil LTDA	2	0,48%
Abbvie Farmacêutica LTDA	1	0,24%
Airela Indústria Farmacêutica LTDA	1	0,24%
Apsen Farmacêutica S/A	1	0,24%
Astrazeneca do Brasil LTDA	1	0,24%
Bayer S.A.	1	0,24%
Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA	1	0,24%
Biosintética Farmacêutica LTDA	1	0,24%

(continua)

BL Indústria Ótica LTDA	1	0,24%
Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda	1	0,24%
Clarís Produtos Farmacêuticos do Brasil LTDA	1	0,24%
Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil LTDA	1	0,24%
Fresenius Kabi Brasil LTDA	1	0,24%
Glenmark Farmacêutica Ltda.	1	0,24%
Hisamitsu Farmacêutica do Brasil LTDA	1	0,24%
Instituto Butantan	1	0,24%
Instituto Vital Brazil	1	0,24%
Isofarma Industrial Farmacêutica Ltda	1	0,24%
Laboratório Farmacêutico da Marinha	1	0,24%
Laboratório Globo LTDA	1	0,24%
Laboratório Regius Ltda	1	0,24%
Laboratório Servier do Brasil LTDA	1	0,24%
Mabra Farmacêutica LTDA	1	0,24%
Momenta Farmacêutica Ltda	1	0,24%
MR Laboratórios Farmacêuticos LTDA	1	0,24%
Nativita indústria e Comércio LTDA	1	0,24%
Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora LTDA	1	0,24%

(continua)

Ranbaxy Farmacêutica LTDA	1	0,24%
Tommasi Importação e Exportação	1	0,24%
Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda	1	0,24%
Vidfarma Indústria de Medicamentos Ltda,	1	0,24%
Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda	1	0,24%
Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A	1	0,24%

CONCLUSÃO

Por meio dos dados coletados foi possível apresentar o cenário brasileiro de recolhimento de medicamentos, no qual foram observados muitos problemas relacionados aos IFA, demonstrando forte dependência dos fornecedores de IFA, com destaque para as impurezas de nitrosaminas. Resultados fora da especificação também foram frequentes, sendo detectados nas análises fiscais, em estudo de estabilidade, no controle de qualidade realizado pela empresa ou até mesmo pelos estabelecimentos receptores, bem como, a não adequação às BPF foram frequentes. Estes dados são importantes para que as empresas fabricantes a partir deles possam pensar em medidas para prevenção de erros que impactem na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento e conseqüentemente na saúde do consumidor, antes que esses medicamentos cheguem ao mercado. Infelizmente, em muitos casos, os motivos não estão detalhados nas RE e nem são facilmente acessíveis, o que impediu uma análise mais abrangente destes casos, além disso, esse tema ainda é pouco abordado na

literatura, o que dificulta a discussão do mesmo, mas abre caminho para novas discussões.

REFERÊNCIAS

1. INTERFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Guia Interfarma. São Paulo (SP); 2019.
2. CGEE. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos. Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira. Brasília (DF); 2017.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprovado novo marco regulatório de BPF; 2019. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovado-novo-marco-regulatorio-de-bpf/219201#:~:text=A%20Diretoria%20Colegiada%20da%20Anvisa,qualidade%20dos%20medicamentos%20do%20pa%C3%A0s. Data do acesso: 10 de Julho de 2020.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa conquista vaga no Comitê Gestor do ICH; 2019. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich/219201?p_p_auth=vTRFB6jj&inheritRedirect=false. Data de acesso: 10 de Julho de 2020.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 17 de março de 2005. Estabelece os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores. Diário Oficial da União, nº 54, 21 de março de 2005. Seção 1. p. 82.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 18, de 04 de abril de 2014. Dispõe sobre a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, nº 68, 09 de abril de 2014. Seção 1. p. 58
7. Reis AMM & Perini E. Desabastecimento de medicamentos: determinantes, conseqüências e gerenciamento. *Ciênc. Saúde Colet.* 13(supl.): 603 - 610, 2008.

8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RE) nº 462, de 22 de fevereiro de 2018. Diário Oficial da União, nº 37, 23 de fevereiro de 2018. Seção 1. p. 77.
9. Nagaich, U., & Sadhna, D.. Drug recall: An incubus for pharmaceutical companies and most serious drug recall of history. *Int J Pharm Investig.* 2015; 5(1): 13–19.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 73, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, nº 67, 08 de abril de 2016. Seção 1. p. 32.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RE) nº 1.913, de 18 de julho de 2016. Diário Oficial da União, nº 137, 19 de julho de 2016. Seção 1. p. 30.
12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RE) nº 928, de 31 de março de 2020. Diário Oficial da União, nº 63, 01 de abril de 2020. Seção 1. p. 104.
13. Yamamoto C, Ishida T, Osawa T, Naito T, Kawakami J. [Trends in Non-prescription Drug Recalls in Japan]. *Yakugaku Zasshi.* 2016; 136(9): 1307-12.
14. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RE) nº 3.210, de 12 de novembro de 2019. Diário Oficial da União, nº 222, 18 de novembro de 2019. Seção 1. p. 36.
15. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Análise de Impacto Regulatório: revisão da RDC nº 57/2009 e programa de inspeções em boas práticas de fabricação em estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos internacionais por meio de avaliação de risco. Brasília (DF); 2019.
16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 283, de 17 de maio de 2019. Dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. Diário Oficial da União, nº 97, 22 de maio de 2019. Seção 1. p. 61.
17. EMA. European Medicines Agency. Valsartan from Mylan laboratories in India can no longer be used in EU medicines due to NDEA impurity. European Union (EU); 2018.

18. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RE) nº 978, de 16 de abril de 2019. Diário Oficial da União, nº 74, 17 de abril de 2019. Seção 1. p. 212.
19. BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Diário Oficial da União de 24 de setembro de 1976.
20. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 24, de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Diário Oficial da União, nº 116, 17 de junho de 2011. Seção 1. p. 79.