

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS / CTM**  
**ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS**

**MICHELE DUARTE FERREIRA**

**QUEIXAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS: PANORAMA DAS**  
**NOTIFICAÇÕES NO BRASIL**

**Rio de Janeiro**

**2017**

**MICHELE DUARTE FERREIRA**

**QUEIXAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS: PANORAMA DAS  
NOTIFICAÇÕES NO BRASIL**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
*Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de  
Especialista em Tecnologias Industriais  
Farmacêuticas.

Orientador (a): Paulo Roberto Gomes dos Santos, PharmD, MSc

**Rio de Janeiro**

**2017**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

F383q Ferreira, Michele Duarte

Queixas técnicas de medicamentos: panorama das notificações no Brasil. /  
Michele Duarte Ferreira. – Rio de Janeiro, 2017.

xii, 69 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Paulo Roberto Gomes dos Santos

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-  
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais  
Farmacêuticas, 2017.

Bibliografia: f. 57-68

1. Medicamento. 2 Panorama. 3. Queixa técnica. I. Título.

CDD 615.1

## MICHELE DUARTE FERREIRA

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
*Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de  
Especialista em Tecnologias Industriais  
Farmacêuticas.

Orientador (a): Paulo Roberto Gomes dos Santos, PharmD, MSc

Aprovada em 19 de dezembro de 2017.

### BANCA EXAMINADORA

---

M.Sc. Paulo Roberto Gomes dos Santos, PharmD, Mestre em Saúde da Criança  
e do Adolescente, Bio-Manguinhos / Fiocruz

Orientador e Presidente da Banca

---

D.Sc. Ricardo Wagner de Almeida, Doutor em Genética, Bio-Manguinhos /  
Fiocruz

---

M.Sc. Ricardo Cristiano Brum, Mestre em Tecnologia de  
Imunobiológicos

## RESUMO

Os medicamentos são fundamentais na manutenção da saúde. Não só em casos de emergência ou em ambiente hospitalar, mas também no dia a dia da população. Os mesmos devem ter qualidade e para isso é essencial que sejam produzidos dentro de um controle rígido. Mas se tratando de medicamentos, a qualidade não está restrita a uma produção bem realizada. É necessário também o cumprimento de todos os requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPFs). Quando por algum motivo, conhecido ou não, ocorrem problemas na parte regulatória ou no produto em si, caracterizando uma queixa técnica, as empresas devem ser responsabilizadas e dependendo da gravidade podem até ser punidas. Essas queixas podem ser classificadas em cinco tipos, sendo elas: suspeita de produto falsificado, produto sem registro, empresa sem autorização de funcionamento, desvio de qualidade além de outras práticas irregulares, todas devem ser notificadas ao órgão fiscalizador. Este trabalho tem como objetivo traçar um panorama das queixas técnicas a medicamentos e discutir a situação atual das notificações no Brasil, através das Resoluções (RE) publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) dos “produtos irregulares”. Esses dados foram comparados a publicações e pesquisas sobre queixa técnica a medicamentos. Verificou-se que grande parte das notificações enviadas à Anvisa, por apresentarem baixa relevância estatística, acabam não gerando uma medida sanitária, e que a maior parte das Resoluções publicadas provém de comunicados dos fabricantes, ou da própria vigilância sanitária local após inspeções. As Resoluções que continham queixas técnicas de falsificação e desvios de qualidade foram as mais relevantes. Os medicamentos mais falsificados foram os esteroides anabolizantes e um dos desvios mais críticos foi a presença de um parafuso de metal em um frasco de antibiótico para uso pediátrico. Foi possível concluir que a quantidade de Resoluções aqui apresentadas não atende a necessidade da fiscalização com sanções mais eficazes às inúmeras queixas técnicas.

**Palavras-chave:** medicamento; panorama; queixa técnica.

## ABSTRACT

Medicines are fundamental artifacts for health maintenance. Not only in emergency cases or in hospital environment, but also in the population routine. They should be sufficient quality and for this it is essential that they be produced within a rigid quality control. But when it comes to medicines quality is not restricted to a well-made production. It is also necessary to comply with all the requirements of Good Manufacturing Practices (GMPs). When for some reason, known or not, occurs a problem in the regulatory documentation or in the product, characterizing a technical complaint, the companies must be responsible and depending on the severity may even be punished. These complaints can be classified into five distinct types, such as: suspected counterfeit product, unregistered product, unauthorized company, and other irregular practices, and all complaints must be notified to the sanitary surveillance. This work has as the objective to make an overview about the technical complaints of medicines and discussing of the current situation of notifications in Brazil, through the Resolutions published by the National Agency of Sanitary Surveillance (Anvisa) of the "irregular products". These data were compared to publications and research on medication complaint. And it was verified that most of the notifications sent to Anvisa, because they are of low statistical significance, do not generate a sanitary measure. And most of the published Resolutions come from reports from manufacturers, or from local health surveillance itself. The Resolutions that contained technical complaints of falsification and deviations of quality were more relevant. The most counterfeit drugs were anabolic steroids and one of the most critical deviations was a presence of a metal screw in a pediatric antibiotic bottle. It was possible to conclude that the number of Resolutions presented here does not meet the need with more effective sanctions against the numerous technical complaints.

**Keywords:** medication; panorama; technical complaint

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Falsificação do medicamento Cialis® .....	28
Figura 2 - Falsificação do medicamento Cialis® - Tinta Reativa .....	29
Figura 3 - Exemplo de código QR .....	32
Figura 4 - Exemplo de código Data Matrix .....	33
Figura 5 - Esquema de distribuição código 2D .....	34
Figura 6 - Estrutura do número de registro de medicamentos .....	38
Figura 7 - Reclamação de consumidor – parafuso no frasco .....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de números de registro.....	38
---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fluxo para registro na Anvisa.....	41
---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de Resoluções com queixa técnica / ano .....	19
Gráfico 2 - Total de notificações de queixas técnicas - Notivisa.....	20
Gráfico 3 - Notificações <i>versus</i> Resoluções – QT .....	21
Gráfico 4 – Distribuição das queixas técnicas por tipo .....	23
Gráfico 5 - Distribuição dos medicamentos falsificados por classe .....	27
Gráfico 6 - Publicações – Autorização de Funcionamento.....	37
Gráfico 7 - Desvios de qualidade / ano .....	42
Gráfico 8 - Alterações organolépticas por ano .....	44

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AFE -	Autorização de Funcionamento
Anvisa -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF -	Boas Práticas de Fabricação
BPL -	Boas Práticas de Laboratório
CBPF -	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
EA -	Evento Adverso
Lacen -	Laboratório Estadual de Saúde Pública
Periweb -	Sistema Eletrônico de Notificação
Proveme -	Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos
QT -	Queixa Técnica
SNVS -	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
WHO -	World Health Organization

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivo Geral .....	17
2.2. Objetivo Específico.....	17
3. METODOLOGIA .....	17
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	18
4.1. Total de Publicações Legais .....	19
4.2. Ações da Anvisa <i>versus</i> Notificações.....	20
4.3. Tipos de Queixas Técnicas .....	22
4.3.1. Falsificação.....	23
4.3.1.1. Código de Barras Bidimensional .....	30
4.3.1.2. Mais sobre QR Codes e Data Matrix .....	31
4.3.2. Autorização de Funcionamento (AFE).....	36
4.3.3. Registro de Medicamentos .....	37
4.3.4. Desvios de Qualidade.....	42
4.3.4.1. Alterações Organolépticas .....	43
4.3.4.2. Alterações Físico-químicas .....	44
4.3.4.3. Alterações Gerais.....	47
4.3.4.3.1. Presença de corpo estranho .....	48
4.3.5. Outras Práticas Irregulares.....	49
4.3.5.1. Propaganda de Medicamentos no Brasil.....	49
4.3.5.2. Autorização Especial.....	51
4.3.5.3. Boas Práticas de Fabricação (BPF) .....	52
4.3.5.4. Certificado de Boas Práticas de Fabricação.....	55
5. CONCLUSÃO .....	56
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57
ANEXO A - Formulário de Notificação para Cidadãos .....	69

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Lei 5.991 / 1973, os medicamentos são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Quando utilizados de forma racional, em que o paciente recebe o medicamento adequado, na dose e posologia corretas, pelo período de tempo apropriado, os produtos farmacêuticos podem ser uma importante ferramenta terapêutica, melhorando a qualidade de vida dos seus usuários. Entretanto, quando não são utilizados da maneira correta ou possuem qualquer tipo de desvio de qualidade, podem ser os causadores de sérias consequências à saúde humana, gerando eventos inesperados ou indesejados que afetam diretamente a segurança dos pacientes (ROSA, 2013).

Um medicamento passa por diversos testes antes de ir para o mercado, estes têm o objetivo de conhecer a eficácia, segurança e qualidade do mesmo. Como são estudos com quantidade de população reduzida podem apresentar, quanto à segurança, determinadas limitações inerentes ao seu desenho experimental. Daí a importância da farmacovigilância ou vigilância pós-comercialização, que é entendida como as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos. (GOMES, 2003)

Outro fator importante relacionado à segurança do paciente é a queixa técnica, a qual é uma notificação feita principalmente por profissionais de saúde, quando observado um desvio dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico, ou seja, quando se suspeita de qualquer desvio de qualidade (AZULINO, 2013).

As queixas técnicas são percebidas como qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto ou empresa, com relação a aspectos técnicos ou legais, que poderá ou não causar danos à saúde individual ou coletiva (OLIVEIRA, 2017).

No âmbito do Programa Nacional de Segurança do Paciente, considera-se:

- Incidente: uma situação ou um evento ou uma circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário à saúde.
- Evento adverso: Incidente que causou dano à saúde.
- Queixa técnica: Se, até o momento da notificação, o problema observado no produto ainda não tiver causado nenhum dano à saúde.

Dentro do sistema de notificação as queixas técnicas são classificadas em:

- Produto (exceto sangue e componentes) com suspeita de desvio da qualidade;
- Produto com suspeita de estar sem registro;
- Suspeita de produto falsificado;
- Suspeita de empresa sem autorização de funcionamento (AFE) e
- Suspeita de outras práticas irregulares.

A notificação de eventos adversos e queixas técnicas contribuem para o controle e prevenção das ocorrências associadas aos produtos de saúde e conseqüentemente, a melhoria da qualidade destes para a utilização na população em geral. O perfil dos produtos de saúde notificados como queixa técnica é de suma importância para a construção de indicadores, dentre eles a qualidade de fabricação desses produtos, contribuindo assim para o processo de seleção, aquisição e qualidade na utilização desses materiais aos pacientes, assim como, subsidiar medidas e possíveis intervenções dos órgãos responsáveis pela regulamentação de tais produtos (AZULINO, 2013).

Uma queixa técnica pode ou não causar danos à saúde. No ambiente hospitalar, por exemplo, o tipo de queixa técnica mais comum é o desvio de qualidade que se define como um afastamento dos parâmetros estabelecidos para um produto ou processo. Alterações organolépticas, físico-químicas e

outras, como a presença de partículas estranhas, são exemplos destas queixas, tal qual uma suspeita de produto falsificado (LIMA, 2010).

De acordo com o último relatório da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os medicamentos são os que apresentam o maior número de queixas técnicas. Estas superam até o número de eventos adversos notificados no período (NOTIVISA, 2006 a 2014).

Considerando que as empresas públicas e privadas são orientadas pela RDC 17/2010 a apenas notificar desvio significativo de qualidade ou outro problema que tenha impacto na qualidade do produto, o número de notificações enviadas para a agência pode estar subestimado.

A notificação de queixas técnicas é feita através do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA). Este é um sistema informatizado nacional em plataforma web, previsto pela Portaria n° 1.660, de 22 de Julho de 2009, Portaria n° 529, de 1 de Abril de 2013, do Ministério da Saúde, e RDC n° 36, de 25 de Julho de 2013, da Anvisa, e desenvolvido para receber as notificações de incidentes, eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária, com o propósito de fortalecer a vigilância pós uso das tecnologias em saúde, conhecida como VIGIPOS, e na vigilância dos eventos adversos assistenciais.

As notificações podem ser feitas por profissionais de serviços de saúde (Núcleos de segurança do paciente, Hospitais, Clínicas, Hemocentros, Laboratórios, CIAT's, dentre outros), profissionais/técnicos da Anvisa, das Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais, das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, profissionais de Laboratórios de Saúde Pública, Universidades/Centros de pesquisa, profissionais que atuam em drogarias e farmácias, profissionais das empresas detentoras de registro de produtos sob vigilância sanitária (fabricantes, importadores e distribuidores), profissionais de saúde liberais e cidadãos - pacientes, familiares, acompanhantes, cuidadores e outros. No caso de cidadãos, a queixa técnica é registrada através de um formulário mais simples que vai para a ouvidoria avaliar (Anexo A – Formulário de Notificação para Cidadãos).

Os notificadores podem notificar casos confirmados ou suspeitos de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas. A notificação seguirá o fluxo abaixo:

### **Envio da Notificação**

- Recebimento e confirmação pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

### **Análise**

- O ente competente do SNVS analisa a notificação de acordo com a gravidade, previsibilidade (se o evento era esperado ou não), relação causal entre o evento descrito e o produto e o risco associado ao evento adverso/queixa técnica.

### **Ações**

- Agrupamento das notificações até que mais informações (ou outras notificações) sejam recebidas;
  - Abertura de processo de investigação;
- Realização de inspeções nos estabelecimentos envolvidos;
  - Coleta de amostras para análise fiscal;
- Elaboração e divulgação de alertas e informes;
  - Alteração nas bulas/rótulos dos produtos;
  - Restrição de uso ou comercialização;
- Interdição de lotes ou cancelamento de registro.

Além do próprio notificante, terão acesso à notificação a ANVISA e Vigilâncias Sanitárias Municipais e Estaduais.

As informações recebidas pelo NOTIVISA servem para:

- Subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) na identificação de reações adversas ou efeitos não-desejados dos produtos;
- Aperfeiçoar o conhecimento sobre os efeitos dos produtos e, quando indicado, alterar recomendações sobre seu uso e cuidados e promover ações de

proteção à Saúde Pública por meio da regulação dos produtos comercializados no País.

Diante disto, propõe-se uma discussão sobre o panorama atual das notificações de queixas técnicas a medicamentos no Brasil a partir da apresentação da distribuição e dos tipos das mesmas ao longo dos anos, além de uma comparação do número de resoluções/sanções expedidas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Este trabalho tem como objetivo apresentar o panorama das queixas técnicas a medicamentos e suas notificações no Brasil.

### **2.2. Objetivo Específico**

- Apresentar os tipos de queixas técnicas e como estas se distribuem ao longo dos anos;
- Discutir a relação de queixas técnicas com o número de Resoluções/sanções expedidas pela Anvisa.

## **3. METODOLOGIA**

A Anvisa divulga através do Diário Oficial da União (DOU) as Resoluções – RE. Estas são entendidas como um ato normativo para fins autorizativos, homologatórios, certificatórios, cancelatórios, de interdição, de proibição ou de definição, detalhamento, orientação ou organização de procedimentos

administrativos dentro de cada diretoria desta agência. A Resolução RE é elaborada e aprovada pelo Diretor-Presidente. Geralmente no texto destas resoluções consta o que as embasou e quais as outras normas às quais elas estão subordinadas. Diferentemente da Resolução – RDC que é elaborada pela Diretoria Colegiada, submetida a consulta pública e geralmente tem fim normativo.

Esta análise situacional tomou como base as publicações de Resoluções - RE realizadas pela Anvisa através do seu endereço de internet na área dos “produtos irregulares”, mas a contabilização se restringiu a queixas técnicas de medicamentos. Foi realizada a coleta e a sistematização de dados desde 20/01/2009 data da primeira publicação realizada pela Agência, até 11/05/2017. Esses dados foram compilados e classificados de acordo com cada situação em uma planilha do Excel, a partir de um documento extraído neste mesmo formato (.xls) do site da Anvisa, que continha algumas informações básicas como: o número, data e resumo do conteúdo da Resolução.

#### **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

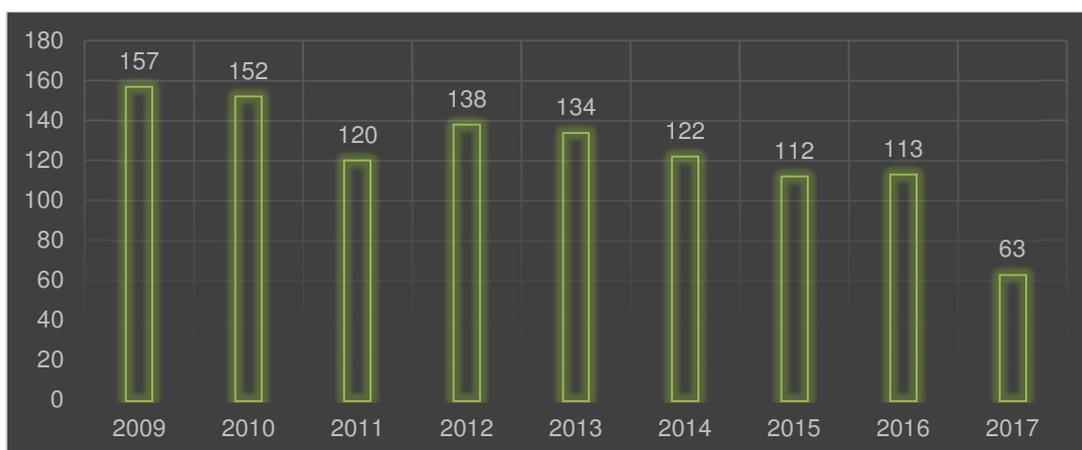
A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) através de seu endereço eletrônico informa aos cidadãos e profissionais de saúde a lista com os “produtos irregulares”, com o objetivo principal de prevenir a utilização de medicamentos, insumos, alimentos, saneantes, produtos para a saúde e cosméticos que estejam em situação irregular com o órgão. Seja por ausência de registro, falsificação, propaganda irregular, desvio de qualidade, entre outros. Para cada produto ou grupo de “produtos irregulares” (desde que sejam de uma mesma empresa), é publicada uma Resolução no Diário Oficial da União (DOU). Esta tem o objetivo de informar quais as medidas sanitárias tomadas mediante uma irregularidade encontrada por um órgão da vigilância sanitária, por solicitações voluntárias dos fabricantes ou por laboratórios oficiais.

Todas as Resoluções foram analisadas minuciosamente através do acesso ao seu conteúdo total pela página do Diário Oficial da União (DOU), e foram inseridos novos campos para melhor classificação na planilha previamente extraída do site. A planilha então ficou com as seguintes colunas: número da Resolução, data da publicação, motivação geral, motivação resumida, motivo principal, motivos 1, 2 e 3, quem verificou o problema, ação da fiscalização, ação da fiscalização 2, nome comercial, nome comercial - detalhes, princípio ativo, classe terapêutica / indicação, lote fabricação, empresa fabricante, importador, ocorrências e *link* das Resoluções.

#### 4.1. Total de Publicações Legais

O levantamento realizado identificou 1.111<sup>1</sup> Resoluções publicadas pela Anvisa que continham queixas técnicas sobre medicamentos desde 2009. Acrescenta-se ainda que o ano de 2017 encontra-se em curso. O gráfico abaixo demonstra a distribuição do número de Resoluções de acordo com o ano de publicação das mesmas (Gráfico 1 – Número de Resoluções com Queixa Técnica / Ano).

Gráfico 1 – Número de Resoluções com queixa técnica / ano

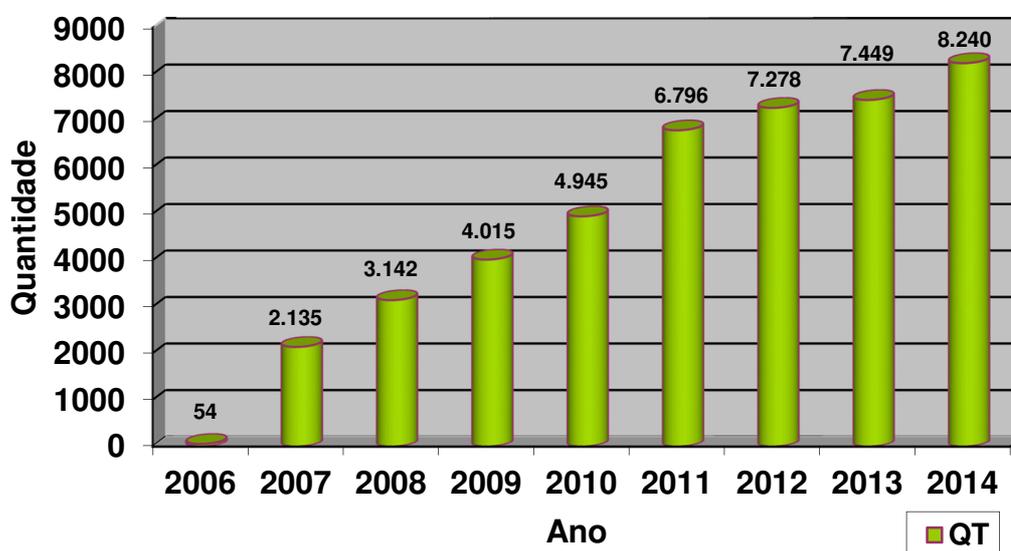


<sup>1</sup> Foram excluídas do levantamento as Resoluções que continham liberação para fabricação, comercialização e uso dos medicamentos.

## 4.2. Ações da Anvisa *versus* Notificações

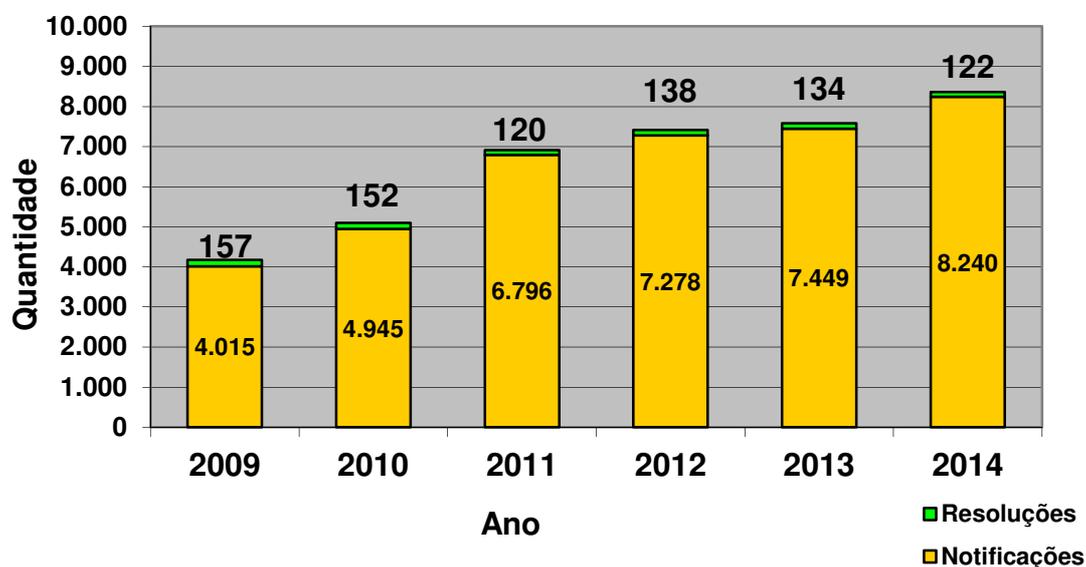
Em um levantamento feito pela Anvisa com base no banco de dados do sistema Notivisa foi possível verificar o número de queixas técnicas recebidas desde seu início em 2006 (Gráfico 2 - Total de Notificações de Queixas Técnicas – Notivisa), onde é possível verificar 44.054 casos com aumento gradual através dos anos.

Gráfico 2 - Total de notificações de queixas técnicas - Notivisa



Esta pesquisa foi até o ano de 2014, mas é possível prever que este número continuou aumentando com o passar dos anos. Sem contar que queixas técnicas pontuais e que não afete toda a população consumidora de um medicamento, pode não ser notificada à Anvisa e resolvida internamente com o fabricante.

Quando comparado o número de Resoluções com o número de notificações no sistema Notivisa em seis anos, é possível verificar que a quantidade de notificações é, pelo menos, 25 vezes maior que o de Resoluções publicadas (Gráfico 3 – Notificações *versus* Resoluções – QT).

Gráfico 3 - Notificações *versus* Resoluções – QT

É importante lembrar que nem toda notificação gera uma medida sanitária, seja ela regulatória ou não. Muitas vezes é necessário um conjunto de notificações para que as informações geradas sejam consistentes a ponto de desencadear ações por parte do SNVS. Por isso, é importante notificar sempre que houver suspeita de um incidente, evento adverso ou queixa técnica.

Além disso, em uma auditoria realizada ano passado pelo Tribunal de Contas da União nesta área da Anvisa foram detectadas inúmeras falhas, prejudicando o processo de notificação, análise, divulgação dos resultados e a visão nacional pela Anvisa e entes da Vigilância Sanitária acerca das notificações de queixas técnicas inseridas no sistema. O Notivisa não contempla todos os dados de notificações do país, uma vez que o estado de São Paulo possui um sistema próprio de notificação de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos, o sistema Periweb, que contempla mais notificações que o sistema nacional.

Adicionalmente, as notificações que são inseridas no sistema do Estado de São Paulo não compõem a base de dados nacional, não permitindo, assim, uma avaliação de risco mais condizente com a realidade, ou até mesmo mascarando sinais de riscos. A Rede Sentinela, que funciona como observatório

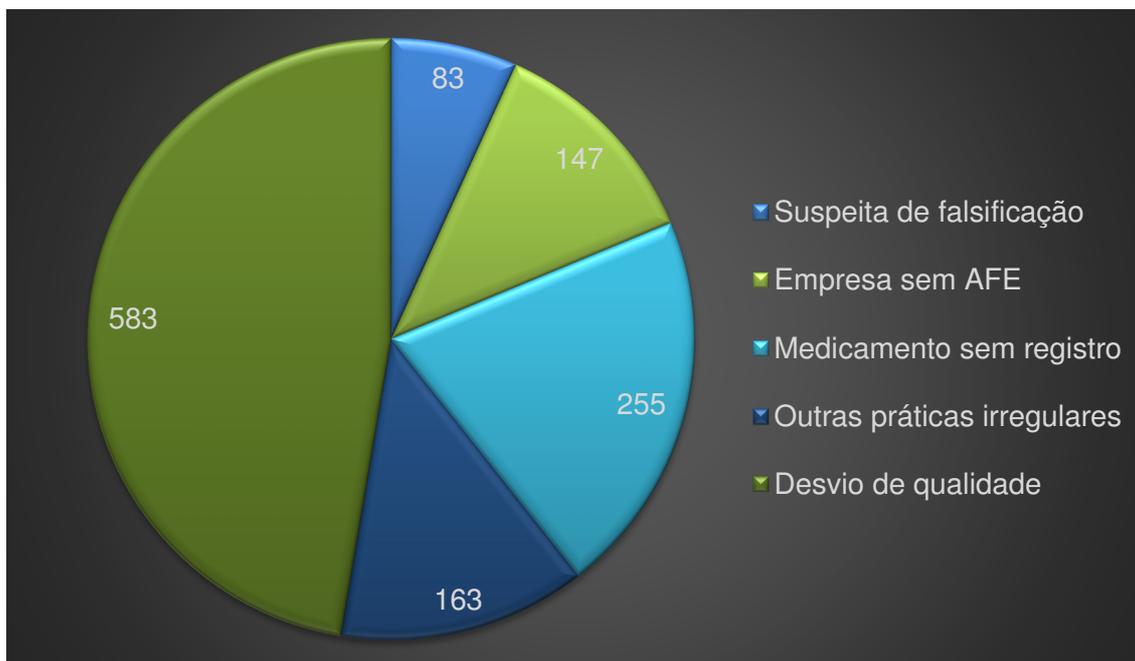
no âmbito dos serviços para o gerenciamento de riscos à saúde, é responsável por 50% das notificações de eventos adversos e 40% das notificações de queixas técnicas, enquanto as empresas e profissionais de saúde respondem por 16,57% de eventos adversos e 14,70% de queixas técnicas. Esses números refletem a importância da Rede, que atualmente contempla apenas 3% dos hospitais e instituições de saúde do país, e não possui representação nos estados do Piauí, Roraima e Amapá.

A conclusão das investigações realizadas por essa Rede pode resultar em diversas decisões, como a retirada do produto do mercado, a restrição de uso e de comercialização, entre outras intervenções. Constatou-se, também, a descontinuidade do Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (Proveme), além de fragilidades nos programas estaduais de avaliação da qualidade dos medicamentos, bem como na estrutura e capacidade operacional dos laboratórios estaduais de saúde pública (Lacens), responsáveis pela promoção de ações de vigilância em saúde na área laboratorial. Além disso, foram detectadas deficiências nas ações de coordenação exercidas pela Gerência de Laboratórios de Vigilância Sanitária/Gelas/Anvisa.

### **4.3. Tipos de Queixas Técnicas**

Em uma mesma Resolução é possível encontrar dois ou mais tipos de queixas técnicas, este viés foi mais observado nas Resoluções que continham queixas relacionadas ao registro e a AFE. Portanto o gráfico 4 – Quantidade *versus* Tipo de Queixas Técnicas irá demonstrar um maior número de casos quando comparado ao número de Resoluções.

Gráfico 4 – Distribuição das queixas técnicas por tipo



Abaixo é possível verificar o aumento do número:

- Suspeita de Falsificação: Inicialmente – 79; Final: 83
- Empresa sem AFE: Inicialmente – 31; Final: 147
- Medicamento sem registro: Inicialmente: 139; Final: 255

#### 4.3.1. Falsificação

Destaca-se o problema de falsificação de medicamentos que aumenta a cada dia, acentuado pela globalização e vantagem financeira inerente a essa atividade. Diversos tipos de medicamentos têm sido alvo de falsificações, tornando-se um grave problema de saúde e segurança públicas (HURTADO, 2014).

A pirataria, de modo geral, é um problema relacionado ao crime organizado, evasão fiscal, acirra o problema do desemprego e põe a saúde e a segurança do consumidor em risco.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), um medicamento falsificado é um produto embalado e etiquetado indevidamente, de maneira deliberada e fraudulenta, em que não se respeita sua fonte ou identidade. A falsificação pode ocorrer em produtos de marca ou genéricos, estes podem conter ingredientes corretos ou errados, estarem sem o princípio ativo ou com insuficiência do mesmo, demonstrando assim, alterações e adulterações em sua fórmula original (WHO, 2017). Diferente dos medicamentos contrabandeados, que são produtos importados, que não possuem registro no Brasil e não foi autorizada a sua entrada. Já os medicamentos sem registro são produtos sem o devido registro pela autoridade reguladora e os medicamentos impróprios são aqueles vencidos ou que não tiveram suas condições obrigatórias de acondicionamento e transporte respeitadas conforme indicado na bula.

Casos de falsificação aumentaram cerca de 800% no mundo entre os anos de 2000 e 2006. Autoridades estimam 800 mil mortes nesse período em todo o mundo em virtude do consumo desses medicamentos e que 10% dos medicamentos comercializados são falsificados. (HURTADO, 2014).

Apesar de haver esta estimativa de casos de óbito é impossível, segundo a Anvisa, quantificar o número de óbitos em função do uso de medicamentos falsificados, principalmente porque o uso de um medicamento falsificado pode simplesmente não causar nenhuma reação no indivíduo (pode ser apenas água adicionada de corante), pode causar um agravamento do estado de saúde da pessoa pela falta do princípio ativo ou ainda causar problemas pela presença de substâncias desconhecidas adicionadas pelo fabricante clandestino. Mas para se chegar a um óbito, seria necessário que o paciente usasse o medicamento falsificado por tempo prolongado e não percebesse nenhuma alteração em sua eficiência, aspecto, efeitos adversos etc. Felizmente, isso quase nunca acontece, porque rapidamente os medicamentos falsificados “acusam”, no organismo da pessoa, que algo está errado ou a falsificação é rapidamente detectada e todos os lotes são recolhidos.

Segundo a Anvisa a categoria dos medicamentos que encabeça os casos de falsificação é a de medicamentos para disfunção erétil, da qual o Viagra® e o

Cialis® são exemplos. Em seguida vêm os medicamentos de alto valor agregado (como os medicamentos para câncer, os chamados antineoplásicos). Tais produtos têm diversas origens, podendo ser fabricados no Brasil, vir de países que fazem fronteira ou até mesmo de países mais distantes.

No Brasil quando é detectada uma falsificação, os lotes são apreendidos e inutilizados. As investigações geralmente são fruto de parcerias entre os laboratórios fabricantes, a Vigilância dos estados, a Anvisa e as Polícias Civil e Federal.

Falsificação de medicamentos é crime hediondo conforme o artigo 273 do Código Penal com penas previstas no Código. As penalidades sanitárias vão de multas (entre R\$ 2 mil reais e R\$ 1,5 milhão previstas na Lei nº 6.437/77) até o cancelamento da licença e da autorização de funcionamento de estabelecimentos, isso para o caso de farmácias e drogarias que supostamente estejam comercializando estes medicamentos.

O crime de falsificação de substância alimentícia ou medicinal, já era previsto no Código Penal, porém, após uma série de escândalos que ocorreram no Brasil, relacionados à falsificação de medicamentos, foi editada a Lei nº 9.677, de 02 de julho de 1998 (conhecida como a Lei dos Remédios), que trouxe diversas modificações ao texto anterior, onde, o legislador pátrio, buscou por meio da nova lei, acalmar as pressões sociais reforçadas pela crescente repercussão midiática.

Com as alterações, o novo texto legal, passou a tipificar as condutas falsificar, corromper, adulterar ou alterar produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais (artigo 273 do CPB – Código Penal Brasileiro), cuja pena alcançou o patamar máximo de 15 (quinze) anos de reclusão (antes a pena máxima era de 06 anos de reclusão). Além disso, foram incluídas diversas figuras típicas equiparadas e sujeitas às mesmas penas (LIMA, 2017).

Posteriormente, foi editada a lei 9.695/98, que incluiu o crime de falsificação, corrupção, adulteração ou alteração de produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais (na modalidade dolosa), no rol dos crimes hediondos (artigo 1º, VII-B da lei 8.072/1990).

Como se sabe, os crimes hediondos são aqueles considerados de maior reprovação, que causam repulsão social, cuja lesividade é acentuadamente expressiva, e que, por esses motivos, recebem um tratamento diferenciado e aplicação de medidas mais rígidas (regime prisional inicialmente fechado, progressão de regime em 2/5 ou 3/5, prisão temporária de trinta dias).

Além disso, o legislador incluiu, no §1º, do artigo 273 do CPB, algumas figuras típicas equiparadas, sujeitas às mesmas penalidades, onde se vincula as condutas de importar, vender, expor à venda, ter em depósito para vender, distribuir e entregar a consumo produtos: a) sem registro (não é falsificado, porém não possui registro junto ao órgão competente); b) em desacordo com a fórmula registrada no órgão competente (apesar de registrado, foi produzido em desacordo com sua fórmula constante no registro); c) sem as características de identidade e qualidade (não corresponde exatamente ao autorizado pelo órgão competente, principalmente quanto à forma de apresentação); d) com redução do valor terapêutico (não possui eficácia no combate das doenças, perdendo sua capacidade terapêutica); e) procedência ignorada (sem origem, sem nota); f) adquiridos em estabelecimento sem licença possivelmente originários do comércio clandestino (LIMA, 2017).

A falsificação de medicamentos e sua comercialização é uma atividade extremamente lucrativa, com risco menor de repressão pelas autoridades policiais em comparação ao tráfico de drogas, estando ligadas diretamente a organizações criminosas internacionais (HURTADO, 2014).

Seu crescimento anual é de 13%, gerando receitas da ordem de 75 bilhões de dólares (HURTADO, 2014).

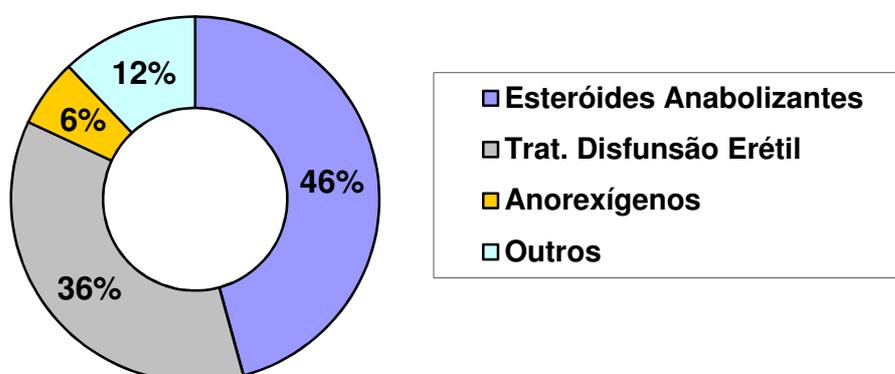
No levantamento realizado foram verificados 79 casos que repercutiram em alguma sanção da Anvisa, no decorrer de quase 8 anos. Acrescenta-se aos 79, quatro casos em que dois ou mais medicamentos do mesmo laboratório são citados em uma só publicação. Esse número torna-se ínfimo quando comparado com um estudo realizado entre janeiro de 2007 e setembro de 2010 com base em documentos da Polícia Federal, onde constatou-se que 610 medicamentos

foram declarados como falsos após análises laboratoriais e visuais feitas por peritos criminais federais (AMES, 2012).

No estudo conduzido por. Ames / 2012, os medicamentos com maior número de apreensões foram inibidores seletivos da fosfodiesterase 5, utilizados para tratar a disfunção erétil masculina (Cialis® e Viagra®, em média 66%), seguidos por esteroides anabolizantes (Durateston® e Hemogenin®, 8,9% e 5,7%, respectivamente). A maior parte dos medicamentos falsos foi apreendida nos estados do Paraná, São Paulo e Santa Catarina, com incremento superior a 200% no número de medicamentos inautênticos encaminhados à perícia no período. Houve aumento nas apreensões de medicamentos contrabandeados arrecadados em conjunto com os falsos; 67% das apreensões incluíram no mínimo um medicamento contrabandeado.

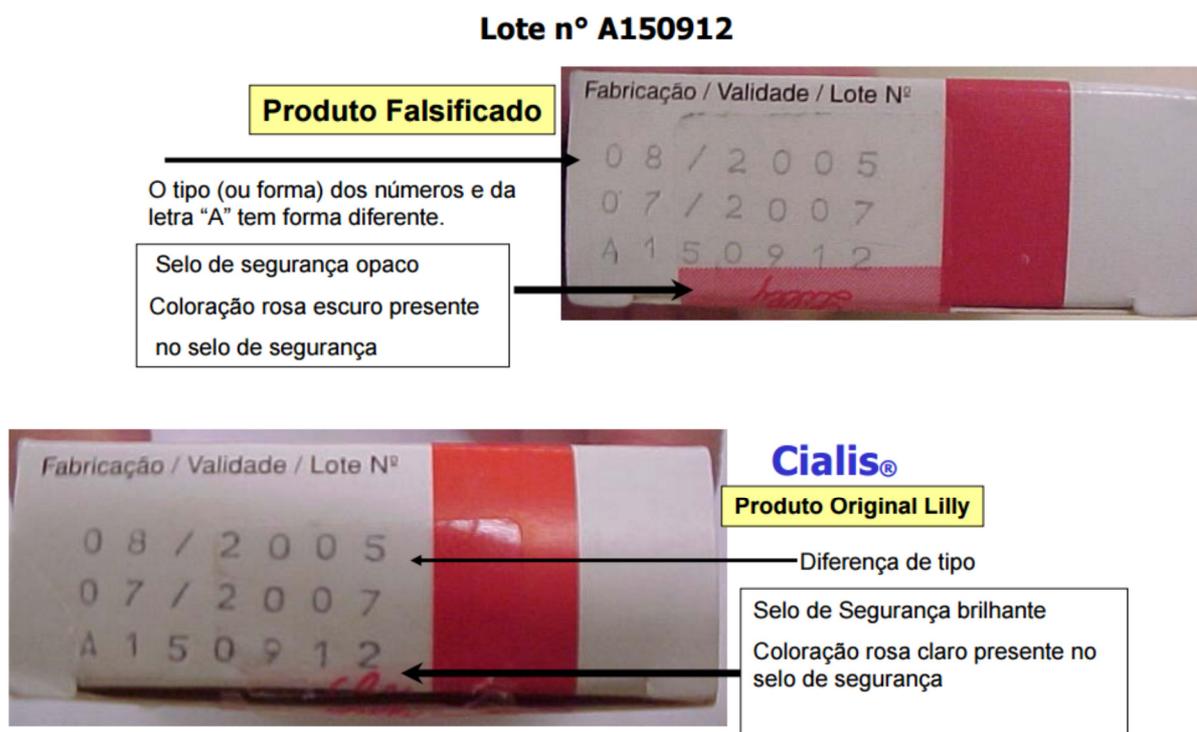
O perfil dos medicamentos irregulares declarados como falsos através da publicação das Resoluções foi bem parecido com o estudo realizado por. Ames, 2012. Sendo eles: Esteróides anabolizantes (38), anorexígenos (5), antibióticos (2), antirreumáticos (1), contrastes (1), vacinas (2), antipsicóticos (1), quimioterápicos (1), além de medicamentos para o tratamento de hepatite C (1), para disfunção erétil masculina (30) e não identificado (1). É possível verificar em percentual através do Gráfico 5 – Distribuição dos Medicamentos Falsificados.

Gráfico 5 - Distribuição dos medicamentos falsificados por classe



Abaixo é possível verificar um caso de falsificação do produto Cialis® (Utilizado para o tratamento da disfunção erétil masculina). As evidências visuais são muito sutis, fazendo com que o consumidor não perceba o problema:

Figura 1 - Falsificação do medicamento Cialis®



Fonte: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/falsificados/cialis\\_A150912.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/falsificados/cialis_A150912.pdf)

Além das ações investigativas, a Anvisa procura disseminar entre o público, por meio de eventos e da própria mídia, orientações e dicas para se prevenir da compra de um medicamento falso. O consumidor nunca deve, por exemplo, comprar medicamentos em estabelecimentos não credenciados, como bares, feiras e similares. É preciso também que o consumidor se atente à faixa de tinta reativa. Reativa ao ar e ao metal, a chamada “raspadinha”, uma espécie de selo na embalagem do medicamento que deve ser raspado pelo usuário com um objeto de metal, ainda não conseguiu ser falsificada.

Abaixo é possível verificar o mesmo lote do medicamento Cialis®, citado acima, quando comparado o campo da “raspadinha” com o produto falso:

Figura 2 - Falsificação do medicamento Cialis® - Tinta Reativa

### Lote nº A150912



Fonte: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/falsificados/cialis\\_A150912.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/falsificados/cialis_A150912.pdf)

A Anvisa faz uma série de recomendações para combater o mercado informal de medicamentos e reduzir o risco de a população adquirir remédios falsos. Entre eles: Nunca comprar medicamentos em feiras ou de camelôs, comprar medicamentos em farmácias e drogarias conhecidas, exigir a nota fiscal, em caso de falta de eficácia o paciente deve procurar o médico, verificar se há data de validade, se o nome do medicamento pode ser lido facilmente e se há rasgos, rasuras ou alguma informação aparentemente apagada, se o lacre está intacto, se existe o número de registro no Ministério da Saúde, e se a bula é original, nunca xerox. A Anvisa também recomenda que o consumidor observe se a embalagem contém o número do SAC (Serviço de Atendimento ao

Consumidor), e se ele de fato funciona, além do aspecto do medicamento, da cor e formatação da embalagem. Uma boa dica é comparar a embalagem sobre a qual se tem suspeita com outra de lote diferente.

#### 4.3.1.1. Código de Barras Bidimensional

Uma parceria entre a Anvisa e a Casa da Moeda pretendia criar um dispositivo nos moldes da raspadinha que seria usado por todos os laboratórios. Este dispositivo daria também ao medicamento, além da segurança, um caráter de rastreabilidade.

Em janeiro de 2009 foi publicada a Lei 11.903/09 que determinou a criação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos, pela Anvisa, com implantação gradual em três anos. Assim, no mesmo ano, por meio da Resolução RDC 59, a Anvisa estabeleceu o sistema de rastreamento de medicamentos em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos, da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados, como parte integrante do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos.

Em janeiro de 2010, por meio da Instrução Normativa nº 1, estabeleceu que o desenvolvimento da tecnologia, a produção e o controle de distribuição das etiquetas autoadesivas de segurança para o Sistema de Rastreamento de Medicamentos seria de responsabilidade da Casa da Moeda do Brasil. Mas em 2013 a Anvisa publicou a Resolução RDC 54, que trata da implantação do sistema nacional de controle de medicamentos e os mecanismos e procedimentos para rastreamento de medicamentos na cadeia dos produtos farmacêuticos. Criando assim o Identificador Único de Medicamento – IUM que consiste em uma série de caracteres numéricos, alfanuméricos, ou especiais, criada através de padrões de identificação e codificação, que permita a identificação exclusiva e inequívoca de cada unidade específica de medicamento comercializada no mercado.

A tecnologia utilizada para a captura, armazenamento e transmissão dos dados seria o código de barras bidimensional (Data Matrix). A partir da publicação desta resolução foi estabelecido um prazo de 3 anos para que as empresas implantassem a nova tecnologia.

Em complementação a RDC 54 foi publicada a Lei nº 13.410/2016 que altera a Lei no 11.903, de 14 de janeiro de 2009, para dispor sobre o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. Devido à dificuldade da implantação da nova tecnologia os prazos da Resolução RDC 54 foram revogados através da Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 114, de 29 de setembro de 2016. Recentemente foi publicada uma Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 157, de 11 de maio de 2017 que propõe a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCM) e os mecanismos e procedimentos para rastreamento de medicamentos, a partir desta resolução a agência publicará novas instruções normativas para a completa implementação do SNCM. Com essas alterações, o sistema deverá estar totalmente implementado em 2021.

#### 4.3.1.2. Mais sobre QR Codes e Data Matrix

A utilização de codificações 2D (bidimensional) está em ascensão. Os mais frequentemente utilizados são o *Quick Responses Codes* ou *QR Codes* (criado em 1994) e o *Data Matrix* (criado em 1989).

Um código QR é um tipo de código 2D que consiste em módulos pretos dispostos em uma matriz quadrada em um fundo branco. As informações codificadas podem ser constituídas por qualquer tipo de dados, tais como binários ou alfanuméricos (até 4.296). Também suportam caracteres do idioma japonês (PONTIUS, 2017).

Criado pela primeira vez para a indústria automotiva para acompanhar os veículos durante o processo de fabricação, os códigos QR tornaram-se mais populares recentemente para usos mais comerciais, como entretenimento e marketing, que tem como alvo usuários de telefones celulares. Os códigos QR

que armazenam endereços da internet aparecem em revistas, em placas, etc. Os usuários com um aplicativo de scanner de código de barras em seu telefone digitalizam a imagem do código QR para exibir texto, informações de contato ou abrir uma página da internet no navegador do telefone.

Embora não sejam normalmente utilizados em aplicações tradicionais de captura de dados, os códigos QR podem ser úteis quando os programas de software não estão disponíveis através de um scanner, mas podem ser alcançados através de um website. Ao digitalizar o código QR, os dados são transferidos para o local onde ele é inserido (Figura 3 – Exemplo de código QR).

Figura 3 - Exemplo de código QR



Fonte: <http://barcode-coder.com/en/datamatrix-specification-104.html>

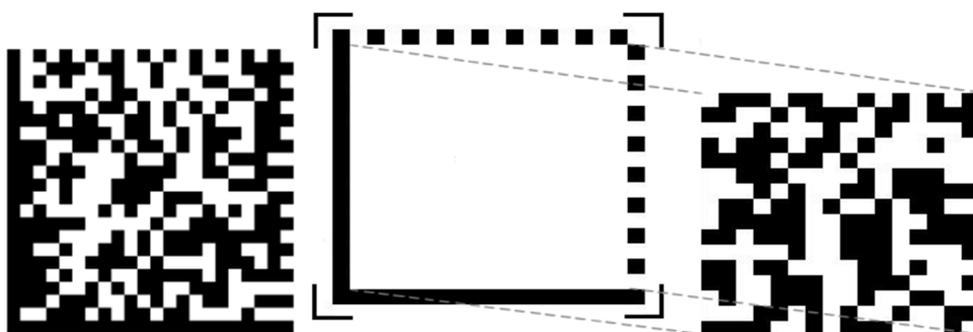
O Código de Matriz de Dados também é bidimensional (2D) e é composto de "células" ou módulos pretos e brancos dispostos em um padrão quadrado ou retangular, também conhecido como uma matriz. As "células" quadradas representam bits. Dependendo da codificação utilizada, uma célula branca representa um 0 e uma célula preta é um 1, ou vice-versa. Cada Matriz de dados é composta por duas bordas adjacentes sólidas em forma de "L" (chamada "padrão de localizador" – que determina direção e orientação dos dados) e duas outras bordas que alternam células ou módulos escuros e claros (chamados de "padrão de tempo" – determinam o tamanho do módulo, e logo, do símbolo). Dentro dessas bordas estão linhas e colunas de células que codificam informações. À medida que mais dados são codificados no símbolo, o número de módulos (linhas e colunas) aumentam. Um símbolo *Data Matrix* inteiro pode armazenar até 2.335 caracteres alfanuméricos. Os dados alfanuméricos dos

códigos *Data Matrix* identificam detalhes do componente no qual são colocados, incluindo a identificação do fabricante, o número da peça e um número de série exclusivo.

A aplicação mais popular para *Data Matrix* é a marcação de pequenos itens, devido à sua capacidade de codificar uma grande quantidade de dados em uma pequena quantidade de espaço.

Para rastreamento de ativos, identificação e aplicativos baseados em dados, os Códigos de Matriz de Dados tradicionais são geralmente a melhor escolha. Embora geralmente pequeno em tamanho, o *Data Matrix Code* pode armazenar grandes quantidades de dados para codificação, tornando-os adequados para uma ampla variedade de aplicações, além de ser mais seguro (Figura 4 – Exemplo de código Data Matrix).

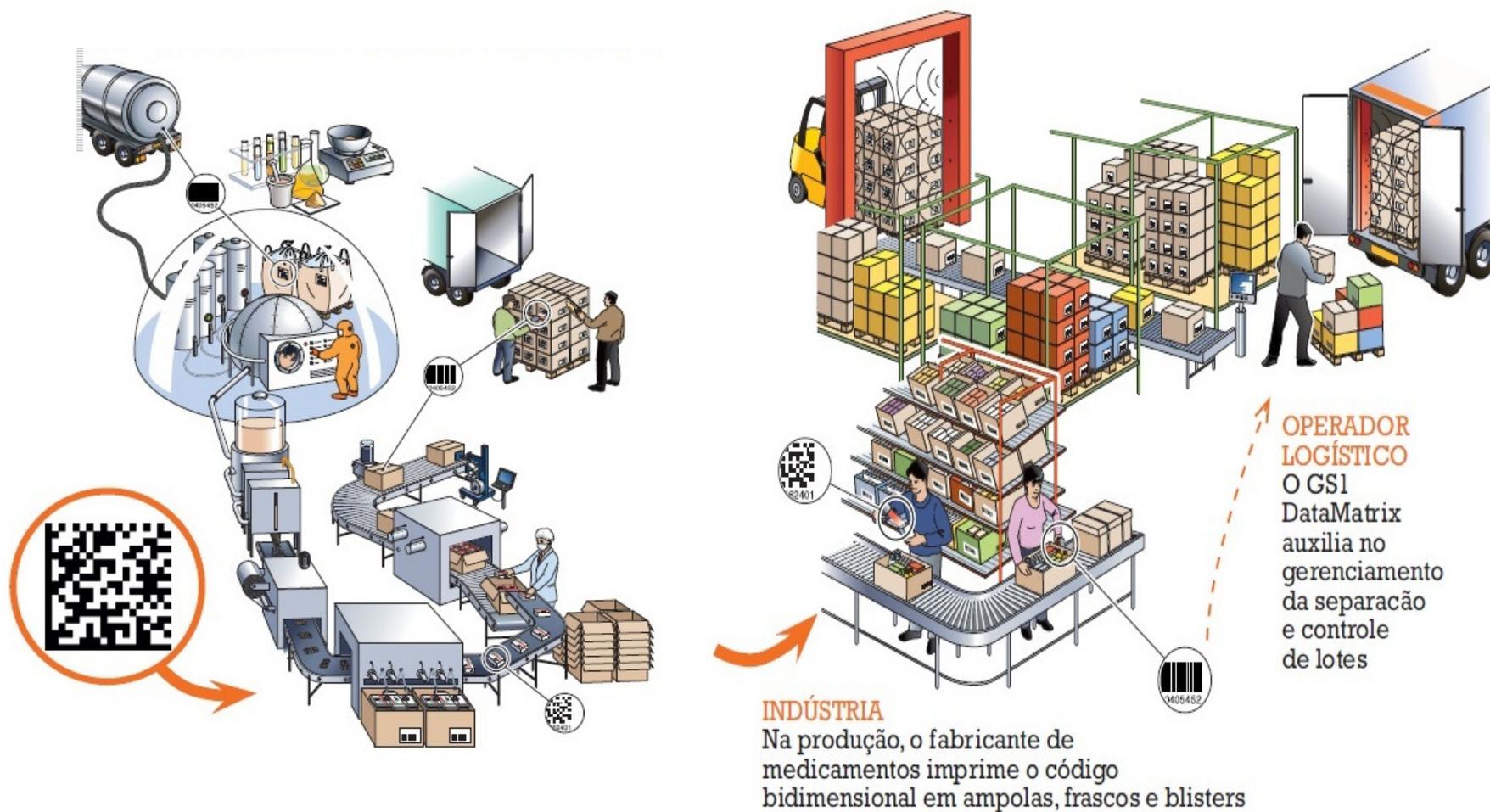
Figura 4 - Exemplo de código Data Matrix

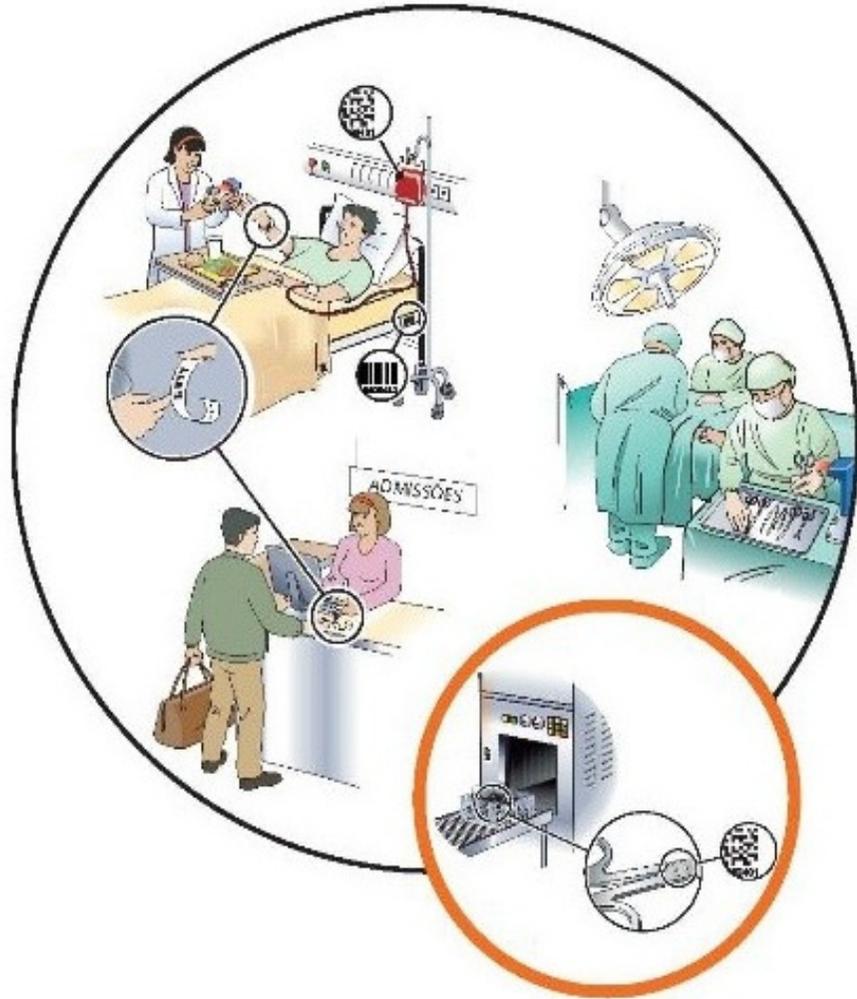
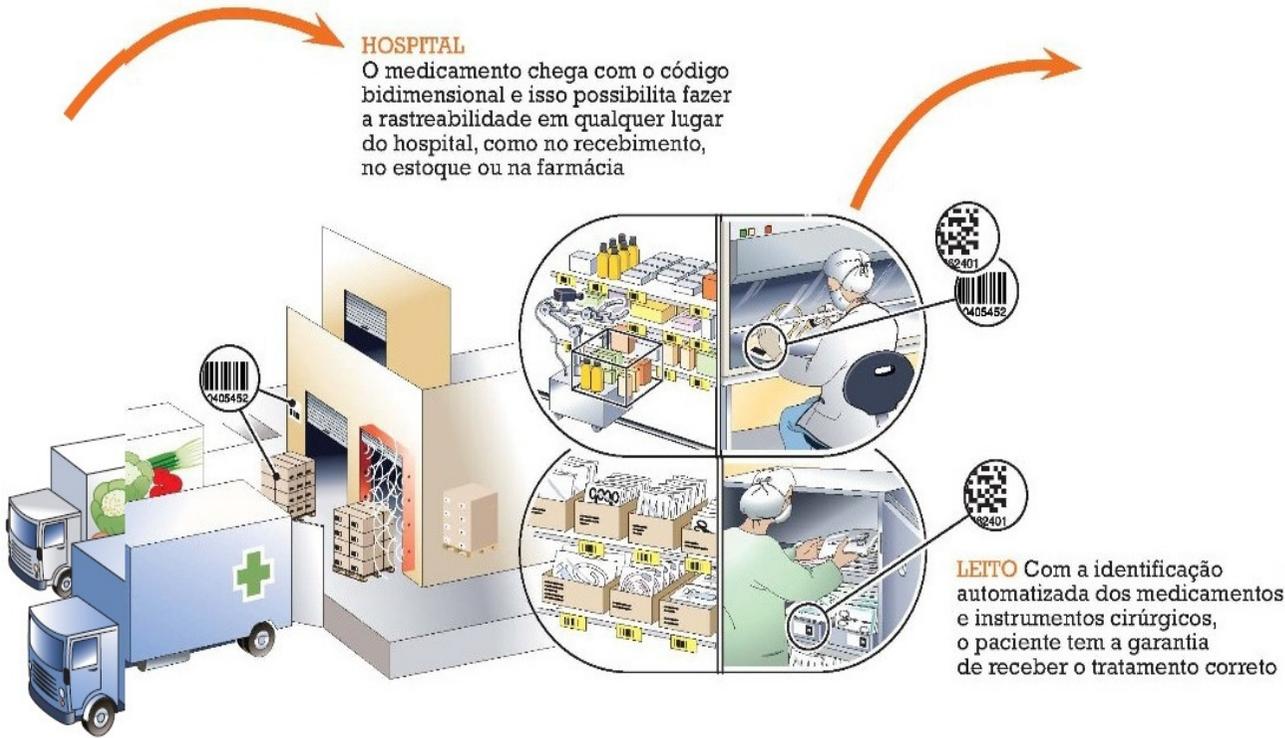


Fonte: <http://barcode-coder.com/en/datamatrix-specification-104.html>

No esquema abaixo é possível verificar como funcionará o Sistema desde a indústria até o consumidor / paciente final.

Figura 5 - Esquema de distribuição código 2D





#### 4.3.2. Autorização de Funcionamento (AFE)

Autorização de Funcionamento (AFE) é o ato de competência da Anvisa que permite o funcionamento de empresas ou estabelecimentos, instituições e órgãos, mediante o cumprimento dos requisitos técnicos e administrativos constantes da RDC nº 16/2014.

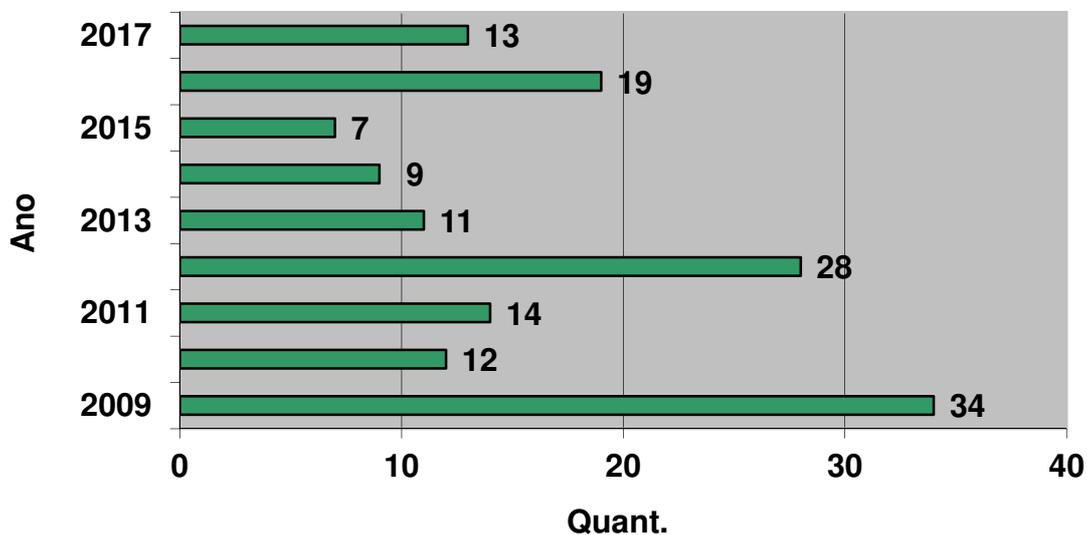
A Autorização de Funcionamento (AFE) é exigida de empresas que realizem atividades de armazenamento, distribuição, embalagem, expedição, exportação, extração, fabricação, fracionamento, importação, produção, purificação, reembalagem, síntese, transformação e transporte de medicamentos e insumos farmacêuticos destinados a uso humanos, produtos para saúde, cosméticos, produtos de higiene pessoal, perfumes, saneantes e envase ou enchimento de gases medicinais.

A empresa que não tiver a autorização de funcionamento do órgão sanitário competente cometerá infração sanitária e estará sujeita a pena de advertência, interdição, cancelamento de autorização e de licença e/ou multa, de acordo com os termos da Lei nº 6.437/1977.

Foram verificados 147 casos de fabricação, comercialização ou até mesmo divulgação de medicamentos sem a AFE (Gráfico 6 – Publicações – AFE). As sanções variam desde a suspensão até a proibição da distribuição, comercialização e uso, com possível recolhimento dos medicamentos.

As empresas que mais sofreram sanções neste tema foram fabricantes de medicamentos fitoterápicos. Provavelmente por se aproveitarem da crença da maioria das pessoas de que esses produtos não apresentam risco à saúde e que podem ser utilizados para os mais variados males (VIEIRA, 2013).

Gráfico 6 - Publicações – Autorização de Funcionamento



#### 4.3.3. Registro de Medicamentos

Para que haja a comercialização e propaganda de um medicamento no Brasil é necessário o registro do mesmo nos órgãos competentes. O quadro abaixo demonstra como é composta a numeração do registro, que no caso de medicamentos começa com o algarismo 1 (Quadro 1 – Exemplos de Números de Registro). Os demais dígitos constantes no número de registro dos produtos se referem à Autorização de Funcionamento de Empresa – AFE (quatro primeiros dígitos), ao produto (quatro próximos dígitos), à apresentação do produto (três próximos dígitos) e ao código verificador (último número) conforme Figura 6 – Estrutura do número de registro de medicamentos.



**Medicamentos Novos** - No âmbito da regulação sanitária do Brasil, os medicamentos novos são os medicamentos inovadores, com ou sem patente, que são registrados no País pela primeira vez. Geralmente, seus princípios ativos são moléculas novas, sintéticas ou semissintéticas, associadas ou não a outros princípios ativos. Porém, também podem conter um princípio ativo que já foi registrado no País, desde que apresentem uma forma farmacêutica, uma concentração, uma via de administração, uma indicação ou uma associação ainda não registrada para aquele princípio ativo. Quando o termo "medicamento novo" é utilizado sem outro complemento, este se refere apenas aos medicamentos sintéticos ou semissintéticos.

**Medicamentos Genéricos** - Os medicamentos genéricos são os similares a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, sendo comprovadas a eficácia, segurança e qualidade e designados pela denominação comum brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela denominação comum internacional (DCI). (Lei 9787)

**Medicamentos Similares** - São aqueles que contêm os mesmos princípios ativos, na mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação que o medicamento de referência, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos. Devem ser sempre identificados por nome comercial ou marca. (Lei 9787)

**Medicamentos Fitoterápicos** - Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26 de 13/05/2014 - Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

**Medicamentos Dinamizados** - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26 de 13/05/2014 - Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.

**Medicamentos Notificados** - A notificação simplificada consiste na comunicação à Anvisa da fabricação, importação e comercialização de

medicamentos de baixo risco à saúde quando observadas todas as características de uso e qualidade da categoria em que se enquadrem.

As categorias de medicamentos que podem ser notificados são:

- Medicamentos de baixo risco constantes no Anexo I da RDC nº 107 de 05/09/2016.
- Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), desde que cumpram o disposto na RDC nº 26/2014.
- Medicamentos dinamizados que se enquadrem nos critérios previstos para a notificação.

A notificação não exige as empresas do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e das demais regulamentações sanitárias. Os medicamentos sujeitos à notificação são isentos de prescrição médica.

**Produtos Biológicos / Medicamentos Alérgenos** - A norma da Anvisa que dispõe sobre produção e controle de qualidade para registro, alteração pós-registro e revalidação dos Extratos Alergênicos e dos Produtos Alergênicos é a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 233 de 17/08/2005.

**Produtos Biológicos / Medicamentos Probióticos** – A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 323 de 10/11/2003 - Dispõe sobre o registro de medicamentos probióticos.

**Produtos Biológicos / Medicamentos Biológicos** - A norma da Anvisa que dispõe sobre o registro de produtos biológicos é a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55/2010.

Os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada.

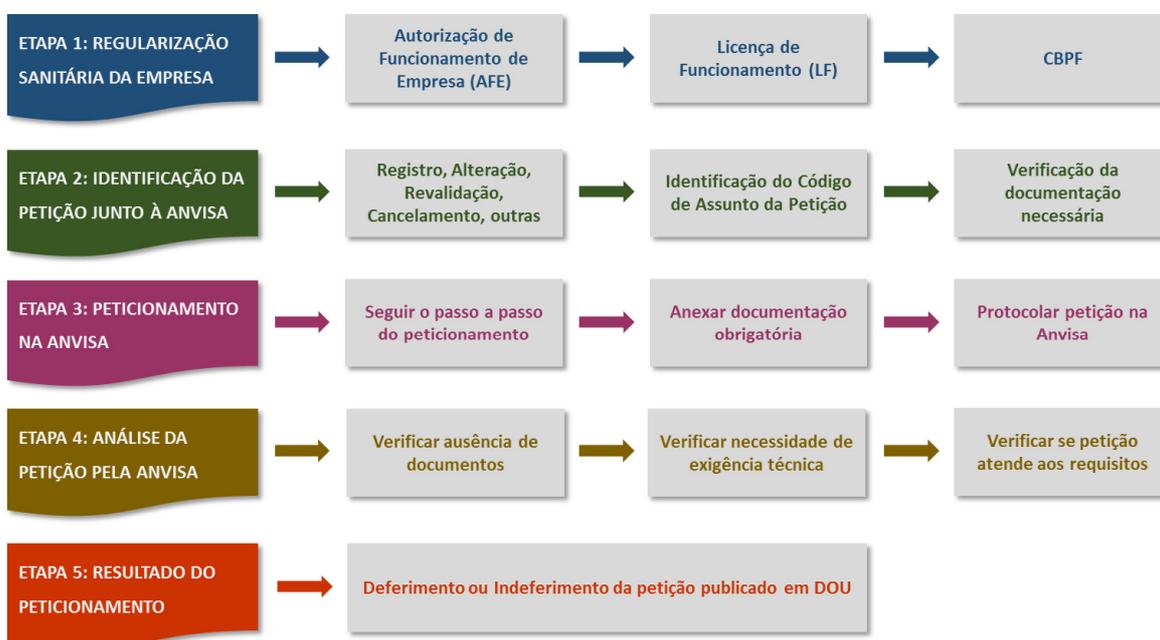
**Medicamentos específicos** – são registrados com base na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 24/2011.

**Medicamentos Isentos de Prescrição Médica (MIP)** - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 98 de 01/08/2016 - Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição.

**Radiofármacos** - A norma da Anvisa que dispõe sobre registro de Radiofármacos é a RDC nº 64 de 18/12/2009.

No estudo foram verificadas 255 publicações em que o tema geral foi registro. Dentro deste número estão: modificações não autorizadas (apresentação, forma farmacêutica, entre outros), comercialização sem registro, com registro cancelado e sem estudos clínicos, fabricação e propaganda de medicamentos sem o registro, além da importação também sem registro.

Quadro 1 - Fluxo para registro na Anvisa

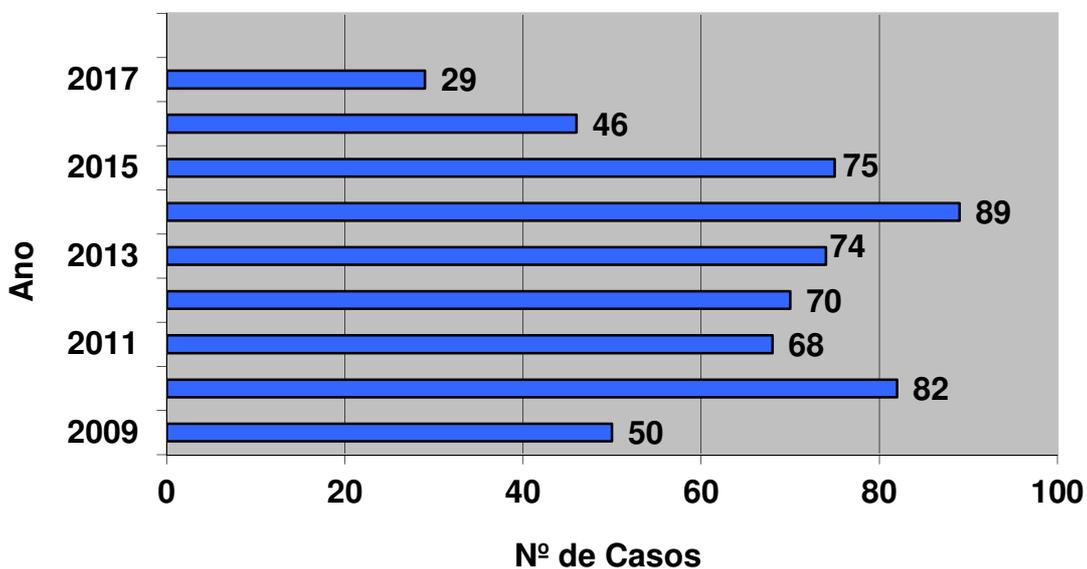


Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos>

#### 4.3.4. Desvios de Qualidade

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17/2010 o desvio de qualidade é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo. Através do gráfico abaixo é possível verificar os 588 casos distribuídos ao longo de aproximadamente 8 anos.

Gráfico 7 - Desvios de qualidade / ano



Um desvio de qualidade pode ser por:

- Alterações Organolépticas;
- Alterações Físico-químicas e;
- Alterações Gerais.

#### 4.3.4.1. Alterações Organolépticas

Os medicamentos modernos exigem que haja aceitabilidade das formas farmacêuticas por parte do paciente. Infelizmente, muitos fármacos utilizados nos dias de hoje são desagradáveis ao paladar e nada atrativos em sua forma natural. Por esse motivo, as formas farmacêuticas que contêm esses tipos de fármaco, em particular as preparações de uso oral, podem exigir a adição de flavorizantes e/ou corantes (AULTON, 2005).

Embora a análise dos aspectos organolépticos seja, em geral, empregada como parâmetro auxiliar de identificação ou mesmo como ensaio de pureza quando se avalia sujidades em matérias-primas vegetais. A análise visual é um ensaio de qualidade, quando se aplica a produtos acabados ou materiais de acondicionamento e embalagem.

No caso de comprimidos são avaliados a uniformidade da coloração e revestimento (se revestidos), presença de trincas e legibilidade (se impressos).

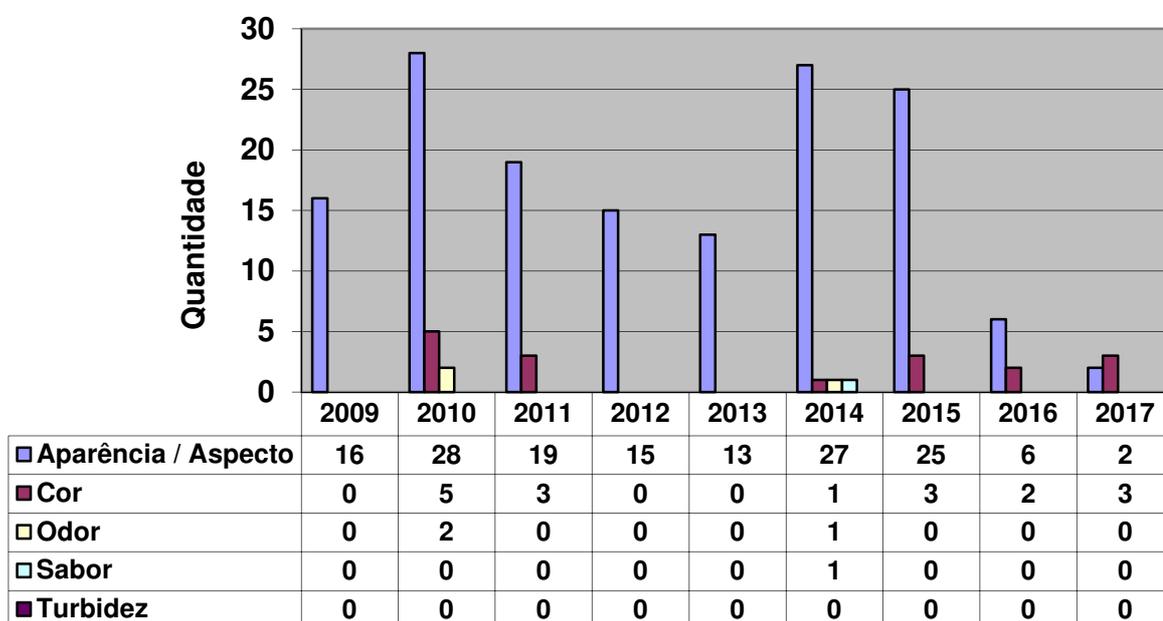
Na verificação visual das cápsulas são avaliados fatores como limpeza, deformações das cápsulas, enchimento e se a trava dela está de acordo. Já para supositórios e óvulos são avaliados a presença de bolhas, sedimentos e homogeneidade de cor. Estes aspectos também são verificados para pomadas, cremes e géis, além de análise sensorial como: grau de pegajosidade e espalhamento, tipo de toque (seco, molhado, rubefaciente) e brilho.

As formas líquidas são avaliadas quanto a uniformidade, espalhabilidade e arenosidade. Para suspensões são testados ainda a sedimentação e estado de divisão; para emulsões: equilíbrio entre fases; e soluções: coacervação, transparência, sedimentação e coloração.

Entre os atributos avaliados na inspeção de embalagens, estão dimensões, formatos, cor, flexibilidade, riscos, aspectos gráficos e de diagramação, e outros. Na inspeção de embalagens, o número de defeitos é contado e classificado, a fim de que se aceite ou não o lote (GIL, 2010).

Em suma, são consideradas características organolépticas de um medicamento a aparência / aspecto, cor, odor, sabor e turbidez. Foram registradas 172 publicações que envolviam alterações organolépticas. Dentro deste número há situações em que um mesmo produto apresentou diversos problemas. No gráfico abaixo é possível verificar a quantidade de alterações organolépticas de acordo com o ano.

Gráfico 8 - Alterações organolépticas por ano



#### 4.3.4.2. Alterações Físico-químicas

Para obter um medicamento estável e eficaz, cada tipo de forma farmacêutica exige um estudo cuidadoso das propriedades físicas e químicas do fármaco. (Aulton – cópia). Mesmo com todo o controle de produção podem ocorrer alterações físico-químicas, como: precipitação, dificuldade de solubilização (pós para suspensão), dificuldade de homogeneização (suspensões, emulsões), problemas de desintegração e dissolução, formação

de gases, fotosensibilidade, termosensibilidade, entre outros. As alterações organolépticas, citadas acima, podem ser um efeito secundário a uma alteração físico-química da formulação.

Todos os desvios encontrados podem impactar na qualidade do medicamento, mas desvios no teor e na dissolução podem causar maiores danos pelo fato do primeiro estar diretamente ligados à quantidade, e do segundo a disponibilidade do princípio ativo.

Foi possível notar no estudo que, em todos os anos, ocorreram casos de desvio no teste de dissolução. Este ensaio possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo.

O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido. (Farmacopéia Brasileira). A dissolução é um fator que está diretamente relacionado com a biodisponibilidade do medicamento. (GIL, 2010). O ensaio de dissolução é realizado pelo laboratório de controle de qualidade do fabricante, e é um dos requisitos para liberação do produto para o mercado.

Também nos nove anos que este estudo contempla foi possível verificar desvios no teor, principalmente pela concentração insuficiente do princípio ativo, o que pode causar ineficácia terapêutica.

Dentre os desvios de qualidade citados um dos mais importantes é que a concentração do princípio ativo esteja dentro dos limites estabelecidos pela monografia do fabricante ou pela farmacopéia. E quando se trata de medicamentos líquidos o volume está diretamente ligado à concentração de princípio ativo, apesar de, por si só não ser tratado como um desvio físico-químico.

Em uma pesquisa de qualidade realizada pelo Programa de Monitoramento da Qualidade de Contraceptivos do Instituto Adolfo Lutz entre 2007 e 2010 com os anticoncepcionais fornecidos pelo Programa Saúde da Mulher de São Paulo, evitou que cerca de 1,3 milhão de unidades irregulares fossem entregues a pacientes atendidos pelo programa (MARKMAN, 2011).

Foram analisadas 154 amostras, dessas 28 % com resultados insatisfatórios em análises físico-químicas e 1 % com problemas de rotulagem. Os desvios de qualidade encontrados foram mais frequentes em apresentações injetáveis, com alterações no volume, seguido do aspecto. Para os comprimidos os problemas maiores foram no teor e na dissolução (MARKMAN, 2011).

De acordo com informação da imprensa à época, os lotes com problemas foram interditados. No total eram 10 lotes de Nociclin<sup>®</sup>, do laboratório EMS; cinco lotes eram de Norestin<sup>®</sup>, da Biolab Sanus; e outros cinco lotes eram de Contracep<sup>®</sup>, do laboratório Germed. Também foram interditados 14 lotes de Noregyna<sup>®</sup>, do laboratório Cifarma.

Como este levantamento foi realizado entre os anos de 2009 e 2017, foram verificadas 4 publicações diretamente vinculadas ao estudo citado, com desvio de qualidade no volume para o medicamento Noregyna<sup>®</sup>. Uma publicação de desvio de qualidade não especificado envolvendo o medicamento Norestin<sup>®</sup>. E duas publicações de desvio (corpo estranho e aspecto) envolvendo dois lotes do medicamento Contracep<sup>®</sup>. Para os demais medicamentos supracitados não foi encontrada nenhuma publicação.

A lista abaixo demonstra os tipos de desvios físico-químicos encontrados no levantamento das Resoluções:

- Teor abaixo do especificado;
- Problemas na uniformidade de conteúdo;
- Peso acima da especificação;
- Problemas na dissolução (diferentes formas farmacêuticas);
- Formação de cristais;

- Presença de pontos escuros em solução incolor;
- Comprimidos friáveis;
- Presença de impureza;
- Presença de precipitado, cristais;
- Dificuldade de resuspensão, solubilização;
- pH fora da especificação;
- Comprimidos com problemas de dureza;
- Produtos de degradação acima do especificado;
- Quebra de emulsão;
- Comprimidos com problemas na desintegração.

#### 4.3.4.3. Alterações Gerais

O que não se enquadra como desvio organoléptico e nem físico-químico será listado abaixo. Neste caso alguns desvios são mais preocupantes, como por exemplo: a troca de embalagens e a contaminação microbiológica.

Os desvios encontrados foram:

- Problemas nos dispositivos dosadores;
- Acondicionamento em frascos não aprovados;
- Troca de embalagens (primária e secundária);
- Alteração da formulação sem comunicar à Anvisa;
- Presença de partículas, corpo estranho ou até mesmo insetos;
- Descrição ilegível ou incorreta na embalagem;
- Contaminação microbiológica;
- Contaminação cruzada;
- Vazamento.

#### 4.3.4.3.1. Presença de corpo estranho

Em 2014 uma denúncia de um parafuso encontrado no blíster do medicamento, no lugar do comprimido, encaminhada por um consumidor ao Procon, levou a Anvisa a determinar a suspensão do lote. A empresa responsável também enviou um comunicado de recolhimento voluntário à agência. O lote reclamado teria sido distribuído nos estados de Goiás, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Bahia.

As punições variam desde a advertência até o cancelamento da autorização de funcionamento da empresa ou do registro do produto. Na época estavam previstas ainda a aplicação de multas que oscilavam entre R\$ 2 mil e R\$ 1,5 milhão.

No ano seguinte foi publicada uma denúncia em uma rede social sobre a presença de um parafuso dentro de um antibiótico para uso pediátrico. A consumidora fez o seguinte relato: “Ouvimos um tilintar dentro do frasco, mas achamos que era padrão desse laboratório incluir algum pesinho para ajudar a misturar o pó com a água. Adicionamos a água e quando agitamos com mais força o frasco explodiu, voou antibiótico pela cozinha e encontramos o parafuso banhado na medicação”. Conforme figura abaixo:

Figura 7 - Reclamação de consumidor – parafuso no frasco



Fonte: <http://portalnoar.com.br/natalense-encontra-parafuso-em-frasco-de-remedio-e-denuncia-nas-redes-sociais/>

Como resposta ao desvio, o laboratório fabricante enviou um comunicado à Anvisa que publicou a Resolução – RE nº 824 de 16/03/2015. Nesta publicação ficou resolvida a suspensão da distribuição, comercialização e uso, assim como o recolhimento de todas as unidades do lote.

#### 4.3.5. Outras Práticas Irregulares

##### 4.3.5.1. Propaganda de Medicamentos no Brasil

A propaganda de medicamentos no Brasil não é um assunto contemporâneo, no século XIX já havia anúncios em jornais e em praças públicas sobre elixires e “remédios secretos”. Os medicamentos não são bens de consumo comuns, e sim, bens de saúde, por isso sua propaganda está sujeita a regras específicas.

Ainda no século XIX com o objetivo de combater a febre amarela e também auxiliar os médicos nas brigas contra os anúncios dos curandeiros nasceu em 1851 a Junta Central de Higiene, uma “ancestral” da Anvisa. Muito tempo passou e com a criação da Anvisa tornou-se necessário a regulamentação para melhor controle das peças publicitárias que envolviam medicamentos.

Foi então que em 1º de dezembro de 2000 ocorreu a publicação da RDC nº 102 - Regulamento sobre propagandas, mensagens publicitárias e promocionais e outras práticas, cujo objeto era a divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos. Outras legislações complementares surgiram até ser publicada a Resolução mais atual que é a RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008 e suas atualizações - Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.

Para o público em geral, só é permitida a publicidade de medicamentos de venda isenta de prescrição médica, ou seja, propagandas de medicamentos que não possuem tarja vermelha ou preta em suas embalagens. Os medicamentos que exigem prescrição médica (tarja vermelha ou preta) só podem ser anunciados aos profissionais de saúde que podem receitar (médicos ou dentistas) ou dispensar (farmacêuticos) medicamentos.

As propagandas de medicamentos devem apresentar informações completas, claras e equilibradas, evitando que as mesmas se tornem tendenciosas ao destacar apenas aspectos benéficos do produto, quando se sabe que todo medicamento apresenta riscos inerentes ao seu uso.

Foram verificados 9 casos de propaganda irregular, principalmente em sites na internet, de medicamentos que não possuem ou que estão com o registro e/ou AFE cancelados. Como ação a estas irregularidades, a Anvisa

geralmente propõe a suspensão ou em casos que julgue mais graves, a proibição da fabricação, distribuição, divulgação, comercialização e uso do produto com propaganda irregular. Dentre os casos supracitados está uma propaganda pela internet de uma formulação injetável subcutânea contendo chá verde ou associações para emagrecimento. Sendo que não há comprovação científica da eficácia e segurança de tal formulação.

#### 4.3.5.2. Autorização Especial

Autorização Especial de Empresa (AE) é o ato de competência da Anvisa que permite o exercício de atividades que envolvam insumos farmacêuticos, medicamentos e substâncias sujeitas a controle especial, bem como o plantio, cultivo e colheita de plantas das quais possam ser extraídas substâncias sujeitas a controle especial, mediante comprovação de requisitos técnicos e administrativos específicos constantes da RDC nº 16 / 2014.

A Autorização Especial (AE) é exigida para as atividades de armazenamento, distribuição, embalagem, expedição, exportação, extração, fabricação, fracionamento, importação, produção, purificação, reembalagem, síntese, transformação e transporte, ou qualquer outra, para qualquer fim, envolvendo substâncias sujeitas a controle especial ou com os medicamentos que as contenham, segundo o disposto na Portaria SVS/MS nº 344/1998, e na Portaria SVS/MS nº 6/1999.

Assim como a AFE, a empresa que não tiver a autorização especial do órgão sanitário competente cometerá infração sanitária e estará sujeita a pena de advertência, interdição, cancelamento de autorização e de licença e/ou multa, de acordo com os termos da Lei nº 6.437/1977.

Como citado no campo anterior, foram verificados diversos casos de propaganda irregular e dentre os produtos havia medicamentos controlados que só devem ser comercializados em lojas físicas, infringindo assim a legislação.

#### 4.3.5.3. Boas Práticas de Fabricação (BPF)

De acordo com a RDC 17/2010 - Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro.

O cumprimento das BPF está orientado primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são constituídos essencialmente por contaminação - cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

As BPF determinam que:

I – Todos os processos de fabricação devam ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;

II - Sejam realizadas as qualificações e validações necessárias;

III - Sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo: a) pessoal qualificado e devidamente treinado; b) instalações e espaço adequados e identificados; c) equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados; d) materiais, recipientes e rótulos apropriados; e) procedimentos e instruções aprovados e vigentes; f) armazenamento e transporte adequados; e g) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo.

IV - As instruções e os procedimentos devam ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;

V - Os funcionários devam ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;

VI - Devam ser feitos registros (manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estejam em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;

VII - Os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;

VIII - O armazenamento seja adequado e a distribuição dos produtos minimize qualquer risco à sua qualidade;

IX - Esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua comercialização ou distribuição; e

X - As reclamações sobre produtos comercializados devam ser examinadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

Para a verificação do cumprimento do conteúdo do regulamento técnico que trata de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, é necessária a realização de inspeções sanitárias de duração variável de acordo com o escopo da inspeção. A prerrogativa da condução de inspeções em empresas situadas em território nacional é responsabilidade da vigilância sanitária de cada Estado da federação onde a empresa está localizada, podendo também ser exercida pelo município, dependendo do grau de descentralização dessas ações naquele Estado.

Nessas inspeções, aplica-se como instrumento de trabalho a RDC nº 17/2010. A Anvisa pode participar dessas inspeções, caso o Estado ou município solicite a participação de seus inspetores para compor a equipe de inspeção, observando também o motivo da inspeção.

Os motivos que levam uma empresa a ser inspecionada podem variar bastante. A empresa pode ser inspecionada no momento da renovação da licença sanitária, para obtenção de autorização de funcionamento de empresa (AFE), para concessão de certificado de boas práticas de fabricação (CBPF), para verificação do cumprimento de não conformidades apontadas em uma inspeção anterior (reinspeção) ou, simplesmente, pode ser inspecionada de forma rotineira para verificação do *status* de cumprimento das BPF.

No entanto, o objetivo da inspeção é sempre o mesmo: verificar o cumprimento das BPF. Independentemente do documento emitido ao final do processo de inspeção (AFE, CBPF, licença sanitária, entre outros), em todas essas situações é necessária a verificação, integral ou parcial, do cumprimento do regulamento que trata das BPF.

Todos os marcos regulatórios que dispõem sobre AFE, CBPF e licença sanitária, sejam eles nacionais, estaduais ou municipais, exigem como condição primordial para concessão/renovação desses documentos que a empresa apresente condições operacionais satisfatórias de funcionamento. Essas condições somente podem ser avaliadas confrontando a realidade da empresa e seus processos com o regulamento que trata das BPF.

A única situação que pode não se encaixar exatamente no contexto supracitado são as inspeções investigativas. Por serem denúncias ou prováveis problemas ocorridos durante o desenvolvimento, a fabricação ou a distribuição do produto, esse tipo de inspeção exige um abrangente conhecimento técnico da equipe de inspeção que não se limita ao conhecimento estrito das BPF. A inspeção investigativa, muitas vezes, é pontual, e, para sua realização, utiliza-se o conhecimento mais amplo acerca das ciências farmacêuticas.

Contudo, algumas vezes, o problema verificado é sistêmico e não se restringe a um produto ou a uma etapa de fabricação. Nesses casos, o objetivo dessa inspeção pode ser desvirtuado, e a inspeção, que antes apresentava caráter investigativo, pode tornar-se, imediatamente ou em um segundo momento, uma inspeção para verificação do cumprimento das BPF.

No Brasil, como o certificado é emitido por linha de produção (p. ex., sólidos, semissólidos, líquidos e injetáveis) e forma farmacêutica (p. ex., comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, xaropes, suspensões, cremes, pomadas, entre outras), as inspeções seguem essa mesma lógica, ou seja, são realizadas por linha/forma farmacêutica. (Livro A Regulação de med no Brasil)

Foram verificadas 55 publicações a respeito do descumprimento das BPFs. Grande parte detectada durante inspeções realizadas pelos órgãos sanitários.

#### 4.3.5.4. Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) - documento emitido pela Anvisa atestando que determinado estabelecimento cumpre com as Boas Práticas de Fabricação dispostas na legislação sanitária em vigor.

O Certificado é emitido por unidade fabril, contemplando as linhas de produção, formas farmacêuticas, classes terapêuticas especiais e/ou classes de risco de produtos para as quais a empresa foi inspecionada.

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação se aplica a empresas fabricantes de Medicamentos, Produtos para Saúde, Cosméticos, Perfumes, Produtos de Higiene Pessoal, Saneantes e Insumos Farmacêuticos localizadas em território nacional, no Mercosul ou em outros países.

A norma que regulamenta a Certificação de Boas Práticas de Fabricação e de Distribuição e/ou Armazenagem é a RDC nº 39/2013. A inobservância ou desobediência ao disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, na forma da Lei nº 6.437/1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

A validade do Certificado de Boas Práticas de Fabricação será de dois anos, contados a partir da data de sua publicação no Diário Oficial da União (DOU).

Foram verificados na pesquisa apenas três casos envolvendo CBPF. As empresas não possuíam ou tiveram o certificado cancelado por motivos sanitários.

## **5. CONCLUSÃO**

Diante do panorama demonstrado, conclui-se que a quantidade de Resoluções aqui apresentadas não atende a necessidade da fiscalização com sanções mais eficazes às inúmeras queixas que, na maioria das vezes, não vão além do consumidor do medicamento.

Também é necessário categorizar os tipos de queixas técnicas por gravidade, como ocorre para farmacovigilância. Isso porque apenas considerar como relevante uma queixa que tenha maior frequência pode omitir um caso de maior gravidade.

Mais estudos são necessários com o objetivo principal da unificação do banco de dados das notificações. Além do acesso às queixas que são informadas aos fabricantes.

É necessário ainda promover mais educação em saúde e incentivo à notificação tanto para profissionais de saúde como para cidadãos.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRI, Alexandra Morais de et al. Propaganda de medicamentos: um desafio para todas as profissões. **Rev. Bras. Farm**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 2, p. 66-70, abr. 2011. Disponível em: <<http://rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-2-5.pdf>>. Acesso em 25 mai. 2017.

ALLEN, Loyd; POPOVICH, Nicholas; ANSEL, Howard. *Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

AMES, Joseane; SOUZA, Daniele Zago Souza. Falsificação de medicamentos no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 154-159, fev. 2012. Disponível em:< [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102012000100019&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000100019&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 20 fev. 2017.

AULTON, Michael. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AZULINO, ARIANA et al. Queixas técnicas realizadas pelos profissionais da saúde, relacionadas aos produtos utilizados em Hospital sentinela de Belém – Pará. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 13-16, jul./set. 2013. Disponível em:<<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2013040302000442BR.pdf>>. Acesso em 13 jun. 2017.

BIANCHIN, Mariana Domingues et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 491-498, fev. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?script>

=sci\_arttext&pid=S1413-812320120002\_00022&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 15 ago. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 29, 11 fev. 2009; Seção 1. p. 42-43. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=42&data=11/02/2009>>. Acesso em 01 dez. 2016.

BRASIL. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 140, 24 jul. 2009; Seção 1. p. 45-46. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=45&data=24/07/2009>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Portaria nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 62, 2 abr. 2013; Seção 1. p. 43-44. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=02/04/2013&jornal=1&pagina=43&totalArquivos=120>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 143, 26 jul. 2013; Seção 1. p. 32-33. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=26/07/2013&jornal=1&pagina=33&totalArquivos=112>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 dez. 1973; p. 13049. Disponível em:< <http://www.planalto.gov.br/ccivil03/leis/L5991.htm>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Lei nº 9677, de 02 de julho de 1998. Altera dispositivos do Capítulo III do Título VIII do Código Penal, incluindo na classificação dos delitos considerados hediondos crimes contra a saúde pública, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 125, 03 jul. 1998; Seção 1. p. 1. Disponível em:< <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=03/07/1998&jornal=1&pagina=57&totalArquivos=180>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Lei nº 11.903, de 14 de janeiro de 2009. Dispõe sobre o rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 10, 15 jan. 2009; Seção 1. p. 1. Disponível em:< <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=15/01/2009&jornal=1&pagina=2&totalArquivos=80>>. Acesso em 13 fev. 2017.

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**, Brasília, DF, nº 250, 29 dez. 2016; Seção 1. p. 3-4. Disponível em:< <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=29/12/2016&jornal=1&pagina=3&totalArquivos=800>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Lei nº 11.903, de 14 de janeiro de 2009. Dispõe sobre o rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 10, 15 jan. 2009; Seção 1. p. 1. Disponível em:< <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=15/01/2009>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 59, de 24 de novembro de 2009. Dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de medicamentos e definição dos mecanismos para rastreamento de medicamentos, por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 225, 25 nov. 2009; Seção 1. p. 58. Disponível em:< <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=58&data=25/11/2009>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 114, de 29 de setembro de 2016. Dispõe sobre a alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 54, de 10 de dezembro de 2013, para suspensão da eficácia dos prazos de implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 189, 30 set. 2016; Seção 1. p. 98. Disponível em:< <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=30/09/2016&jornal=1&pagina=98&totalArquivos=200>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 157 de 11 de maio de 2017. Dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos e os mecanismos e procedimentos para rastreamento de medicamentos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 91, 15 mai. 2017; Seção 1. p. 40-41. Disponível em:< <http://pesquisa.in.gov>.

[br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=15/05/2017&jornal=1&pagina=40&totalArquivos=232](http://br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=15/05/2017&jornal=1&pagina=40&totalArquivos=232)>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 197, 13 out. 2014; Seção 1. p. 660-661. Disponível em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=660&data=13/10/2014>>. Acesso em 13 fev. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – 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**, Brasília, DF, nº 90, 14 mai. 2014; Seção 1. p. 52-56. Disponível em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/05/2014&jornal=1&pagina=52&totalArquivos=100>>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 323 de 10 de novembro de 2003. Aprovar o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 220, 12 nov. 2003; Seção 1. p. 153-156. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=12/11/2003&jornal=1&pagina=153&totalArquivos=>>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 220, 17 dez. 2010; Seção 1. p. 110-113. Disponível em:<

<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=110&data=17/12/2010>>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 107 de 5 de setembro de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006, que dispõe sobre os medicamentos de notificação simplificada. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 172, 6 set. 2016; Seção 1. p. 31. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=31&data=06/09/2016>>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 233 de 17 de agosto de 2005. Aprovar o regulamento técnico de produção e controle de qualidade para registro, alteração pós-registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos, conforme Regulamento Técnico anexo a esta resolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 161, 22 ago. 2005; Seção 1. p. 1-5. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC\\_233\\_2005.pdf/9490c069-94ce-4eb6-b184-8175f876a3c0](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_233_2005.pdf/9490c069-94ce-4eb6-b184-8175f876a3c0)>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 323 de 10 de novembro de 2003. Aprova o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos, conforme Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 220, 09 nov. 2003; Seção 1. p. 153. Disponível em:< [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC\\_323\\_2003\\_COMP.pdf/7ab9782b-eccb-4e67-87e6-043f5c389c63](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_323_2003_COMP.pdf/7ab9782b-eccb-4e67-87e6-043f5c389c63)>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 24 de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 116, 12 jun. 2011; Seção 1. p. 79. Disponível em:<

[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2921710/%281%29RDC\\_24\\_2011\\_COMP.pdf/88137c7e-7e58-45dc-b8b7-4638873f9cd8](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2921710/%281%29RDC_24_2011_COMP.pdf/88137c7e-7e58-45dc-b8b7-4638873f9cd8)>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 64 de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o registro de radiofármacos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 245, 21 dez. 2009; Seção 1. p. 81. Disponível em:<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC\\_64\\_2009\\_COMP.pdf/fe7eed0f-c50a-44a0-83d1-e255b05c4da1](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_64_2009_COMP.pdf/fe7eed0f-c50a-44a0-83d1-e255b05c4da1)>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 16 de 01 de abril de 2014. Dispõe sobre os Critérios para Peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE) de Empresas. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 63, 02 abr. 2014; Seção 1. p. 58. Disponível em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=58&data=02/04/2014>>. Acesso em 20 mai. 2017.

BRASIL. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília DF, nº 91, 15 mai. 1998; Seção 1. p. 3. Disponível em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=3&data=15/05/1998>>. Acesso em 21 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 96 de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília DF, nº 246, 18 dez. 2008; Seção 1. p. 102-105. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp>

[?data=18/12/2008&jornal=1&pagina=102&totalArquivos=176](http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=18/12/2008&jornal=1&pagina=102&totalArquivos=176)>. Acesso em 21 mai. 2017.

BRASIL. Resolução – RE nº 824 de 16 de março de 2015. **Diário Oficial da União**, Brasília DF, nº 51, 17 mar. 2015; Seção 1. p. 79-80. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=17/03/2015&jornal=1&pagina=79&totalArquivos=128>>. Acesso em 25 mai. 2017.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 64 de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o Registro de Radiofármacos. **Diário Oficial da União**, Brasília DF, nº 245, 23 dez. 2009; Seção 1. p. 81-84. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=23/12/2009&jornal=1&pagina=81&totalArquivos=160>>. Acesso em 21 mai. 2017.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia Prático para Identificação de Medicamentos Irregulares no Mercado / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 24 p. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/Identifica%C3%A7%C3%A3o%20de%20medicamentos%20irregulares.pdf>>. Acesso em 25 mai. 2017.

CAON, Suhélen; FEIDEN, Ilda Rosa; SANTOS, Marlise Araújo. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 23-26, jan./mar. 2012. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/201205030105BR.pdf>>. Acesso em 20 mai. 2017.

CVS. Centro de Vigilância Sanitária. Oficina Regional de Vigilância Pós-Comercialização de Produtos de Interesse à Saúde – VIGIPÓS. Módulo I – Farmacovigilância e QT Medicamentos. Disponível em: <<http://www.cvs.saude>

[sp.gov.br/up/Oficina%20BotucatuQT%20Med. pdf](http://www.saude.sp.gov.br/up/Oficina%20BotucatuQT%20Med.pdf)>. Acesso em 20 mai. 2017.

CVS. Centro de Vigilância Sanitária. Oficina Regional de Vigilância Pós-Comercialização de Produtos de Interesse à Saúde – VIGIPÓS. Sistema Eletrônico de Notificação – Periweb. Disponível em:< [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Oficina%20Botucatu PERIWeb.pdf](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Oficina%20Botucatu_PERIWeb.pdf)>. Acesso em 20 mai. 2017.

FRANCELINO, Eudiana Vale. **Centro de Farmacovigilância do Ceará: Análise do perfil de reação adversa a medicamento e queixa técnica**. 2007. 136 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

GIL, Eric S. Controle Físico-Químico de Qualidade de *Medicamentos*. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOMES, Maria; REIS, Adriano. *Ciências Farmacêuticas – uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2001.

HURTADO, Renato Lopes; LASMAR, Marcelo Carvalho. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p. 891-895, jan. 2014. Disponível:< <http://www.scielo.br/pdf/csp/v30n4/0102-311X-csp-30-4-0891.pdf>>. Acesso em 15 ago. 2017.

LIMA, Paula Ferraz de et al. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.22, n.4, p.679-686, dez.

2013. Disponível em:<[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742013000400014&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000400014&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 25 ago. 2017.

LIMA, Elisangela da Costa. Queixas Técnicas em Farmacovigilância. Como lidar com elas?. *Boletim Informativo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / UFRJ*, (20), p. 1-2. 2010. Disponível em: [www.hucff.ufrj.br/download-de-arquivos/category/3-gerencia-de-risco%3Fdownload%3D5:boletim-2010+&cd1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br](http://www.hucff.ufrj.br/download-de-arquivos/category/3-gerencia-de-risco%3Fdownload%3D5:boletim-2010+&cd1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br). Acesso em 15 mar. 2017.

LIMA, Thiago. Aspectos penais relacionados à falsificação de medicamentos e a inconstitucionalidade da pena prevista para venda de medicamento de procedência ignorada. Disponível em: <<http://www.migalhas.com.br/dePeso/16,MI229186,81042-Aspectos+penais+relacionados+a+falsificacao+de+medicamentos+e+a>>. Acesso em: 15 mar. 2017.

MARCOLONGO, Raquel. **Dissolução de Medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. 127 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamento)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARKMAN, Blanca et al. Monitoramento da qualidade de contraceptivos hormonais distribuídos pela SES - São Paulo, no período de 2007 a 2010. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 8, n. 90, p. 5-15, jun. 2011. Disponível em:<<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/2011/bepa90-junho2011.pdf>>. Acesso em 25 nov. 2017.

NOTIVISA. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por Ano de 2006 a 2014. Disponível em:<

<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm>>. Acesso em 20 fev. 2017.

OLIVEIRA, Cheila Gonçalves de; RODAS, Andrea Cecilia Dorion. Tecnovigilância no Brasil: panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de cateteres vasculares. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3247-3257, out. 2017. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S141381232017021003247&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232017021003247&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 13 nov. 2017.

PONTIUS, Nicole. *Data Matrix Codes vs. QR Codes*. Disponível em: <<https://www.camcode.com/asset-tags/barcodes-data-matrix-vs-qr-codes/>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

ROSA, Bruna Estefanelo. **Desvios de qualidade detectados em medicamentos da farmácia escola da UFRGS**. 2013. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)-Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SANTOS, Luciana et al. Descrição das notificações de queixas técnicas de medicamentos recebidas pela farmacovigilância do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Rev. Hosp. Clin. Porto Alegre**, Rio Grande do Sul, v. 32, n. 4, p. 490-495, nov. 2012. Disponível em:< <http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/31885/23937>>. Acesso em 15 ago. 2017.

SOARES, Luiz Alberto Lira; PETROVICK, Pedro Ros. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, Rio Grande do Sul, v. 15, n. 2, p. 65-79, out. 1999. Disponível em:<[https://www.researchgate.net/publication/290430658FISICADA\\_COMPRESSAO](https://www.researchgate.net/publication/290430658FISICADA_COMPRESSAO)>. Acesso em 20 mai. 2017.

VIEIRA, Fernanda Pires; REDIGUIERI, Camila Fracalossi; REDIGUIERI, Carolina Fracalossi. A Regulação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed, 2013.

WHO. World Health Organization. Definitions of Substandard and Falsified (SF) Medical Products. Disponível em: < <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/definitions/en/>>. Acesso em 20 nov. 2017.

YANO, NHelena Miyoco et al. Alterações no aspecto e odor de medicamentos: indicativos de desvio de qualidade. **Bol. Inst. Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 13-15. 2014. Disponível em:< [http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/bial/bial\\_241/bial\\_24\\_1-3.pdf](http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/bial/bial_241/bial_24_1-3.pdf)>. Acesso em 20 mai. 2017.

## ANEXO A - FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO PARA CIDADÃOS



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Formulário para: Denúncias, reclamações, sugestões, solicitações ou elogios.

Este é um canal de comunicação entre você e a Ouvidoria da Anvisa.

Os campos marcados com asterisco (\*) são de preenchimento obrigatório.

DADOS PARA CONTATO - ? <span>Pessoa Física</span> ▼	
Nome *:	<input type="text"/>
CPF/CNPJ:	<input type="text"/>
Endereço:	<input type="text"/>
O Endereço informado é no Brasil ? <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não (Caso o endereço não seja no Brasil, não é necessário informar os campos <b>Bairro</b> , <b>Estado</b> , <b>Cidade</b> e <b>CEP</b> )	
Bairro :	<input type="text"/>
Estado *:	<span>-- Selecione --</span> ▼
Cidade *:	<input type="text"/> <span>Cidade</span>
CEP :	<input type="text"/>
Fone *:	<input type="text"/>
Fax:	<input type="text"/>
Fone 2:	<input type="text"/>
Fax 2:	<input type="text"/>
e-mail*:	<input type="text"/>
Caso considere seu assunto extremamente confidencial, clique em "Sim". Neste caso, manteremos seus dados em sigilo. <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não	

DADOS DO RECLAMADO/DENUNCIADO (Apenas para reclamações e denúncias) - ? <span>Pessoa Física</span> ▼	
Nome *:	<input type="text"/>
CPF/CNPJ:	<input type="text"/>
Endereço:	<input type="text"/>
Bairro:	<input type="text"/>
Estado:	<span>-- Selecione --</span> ▼
Cidade:	<input type="text"/> <span>Cidade</span>
CEP:	<input type="text"/>
Fone:	<input type="text"/>
e-mail:	<input type="text"/>

DADOS DO PROCEDIMENTO	
Assunto :	<input type="text"/>
Nºs Processos ou Expedientes Anteriores (se houver)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Nºs Demandas Ouvidori@tende Anteriores (se houver)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Resumo *:	<input type="text"/>

Fonte: [www10.anvisa.gov.br/ouvidoria/CadastroProcedimentoInternetACT.do?metodo=inicio](http://www10.anvisa.gov.br/ouvidoria/CadastroProcedimentoInternetACT.do?metodo=inicio).