

CENÁRIO DA FALSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL ENTRE OS ANOS DE 2015 E 2022

SCENARIO OF DRUG COUNTERFEITING IN BRAZIL BETWEEN 2015 AND 2022

LOMBARDO, Márcia¹

1 – Doutora em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Pesquisadora Científica do Instituto Adolfo Lutz, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Avenida Doutor Arnaldo, 355, CEP 01246-000, São Paulo-SP, Brasil. Contato: marcia.lombardo@ial.sp.gov.br

RESUMO

Introdução: A falsificação de medicamentos é uma prática criminosa frequente em situações de alta demanda, carência de produtos e preços elevados no mercado, gerando muitos riscos à saúde da população. **Objetivo:** Estabelecer o panorama da falsificação de medicamentos no Brasil entre os anos de 2015 e 2022. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo dos registros de apreensão de medicamentos com indícios de falsificação, disponibilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resultados:** 30 fármacos diferentes foram mencionados nos registros de falsificação do período estudado, com predomínio de medicamentos biológicos e controlados e das formas farmacêuticas de via parenteral. Os fármacos que apresentaram mais registros de falsificação foram somatropina, imunoglobulina, sofosbuvir/ledispavir, eculizumabe e defibrotida. **Conclusão:** Por muitos anos, a falsificação de medicamentos no Brasil foi caracterizada principalmente por estimulantes sexuais masculinos, anabolizantes e anorexígenos. Entretanto, nos últimos anos, os medicamentos de alto custo destinados ao tratamento de doenças crônicas e raras se sobressaíram. Este cenário pode estar relacionado a diversos fatores, como gravidade das doenças, avanços das terapias medicamentosas, elevada lucratividade, falta de acesso aos medicamentos e dificuldades sociais e econômicas associadas à pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19).

PALAVRAS-CHAVE: Preparações farmacêuticas; Produtos biológicos; Fraude; Apreensão de produtos; Vigilância sanitária.

ABSTRACT

Introduction: Drug counterfeiting is a common criminal practice in situations of high demand, lack of products and high market prices, which generates risks to the health of the population. **Objective:** To establish an overview of drug counterfeiting in Brazil between 2015 and 2022. **Method:** This is a descriptive and retrospective study of data on drugs arrest with evidence of counterfeiting made available by the Brazilian Health Surveillance Agency. **Results:** 30 different drugs were mentioned in counterfeiting records for the period studied with a predominance of biopharmaceuticals and controlled substances, and parenteral pharmaceutical forms. The drugs with the most falsification records were somatropin, immunoglobulin, sofosbuvir/ledispavir, eculizumab and defibrotide. **Conclusion:** For many years, drug counterfeiting in Brazil was mainly characterized by male sexual stimulants, anabolic steroids, and anorectic. However, high-cost drugs for treating chronic and rare diseases have recently gained prominence. This scenario may be related to several factors, such as the severity of the diseases, advances in drug therapies, high profitability, lack of access to drugs, and social and economic difficulties associated with the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

KEYWORDS: Pharmaceutical preparations; Biological products; Fraud; Products arrest; Health surveillance.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos fora do padrão são aqueles que apresentam qualidade inferior, ausência de registro e/ou falsificação, constituindo-se um problema de saúde mundial¹. O medicamento falsificado (MF) ou contrafeito caracteriza-se por alterações em sua identidade ou origem de forma

deliberada e fraudulenta, podendo conter ingredientes incorretos, ingredientes corretos em quantidade inadequada e/ou embalagem falsa².

Os medicamentos com irregularidades ou falsificação oferecem riscos para milhões de pessoas. Estes produtos podem não desempenhar o efeito terapêutico desejado e inutilizar tratamentos médicos. Em casos mais graves podem levar a complicações de saúde e à morte. Nos países em desenvolvimento, os medicamentos de qualidade inferior mais comumente relatados são os antibióticos e os antimaláricos^{3,4}.

A falsificação de medicamentos é uma atividade que pode ser estimulada pela oferta reduzida de produtos, preços elevados, regulação ou fiscalização deficiente e sanções penais brandas². Em comparação ao tráfico de drogas, esta prática apresenta menor risco de repressão, sendo assim considerada extremamente lucrativa às organizações criminosas⁵.

Os MF tendem a circular em locais onde a governança e a regulamentação está enfraquecida, existem empresas que adotam práticas antiéticas e o acesso da população a medicamentos é restrito, o que impulsiona a busca por soluções fáceis. A tendência de falsificação aumenta com altas demandas e carência de produtos, alimentando um mercado que deseja prosperar em meio à escassez de capacidade técnica e baixa detecção⁴.

A produção, distribuição e comercialização de MF são condutas criminosas previstas no código penal brasileiro. A ausência de registro do produto no órgão sanitário, a ausência de alvará de funcionamento das empresas e a fabricação em locais clandestinos, sem condições de higiene e capacidade de operação podem determinar interdições dos locais e prisão dos envolvidos⁵.

Segundo a lei nacional, casos flagrantes de alteração ou adulteração de produtos implicam em interdição de caráter preventivo. A medida cautelar durará o tempo necessário para a realização de testes, provas, análises ou outras providências, sem exceder noventa dias, quando o produto ou o

estabelecimento será automaticamente liberado. Se as ações fraudulentas forem provadas por análises laboratoriais ou exames de processos, a interdição do produto será obrigatória⁶.

Diversas medidas preventivas ou de interesse sanitário poderão ser adotadas diante da suspeita ou comprovação de falsificação de um produto, como apreensão e inutilização, suspensão de importação, interdição de estabelecimentos e proibição de importação, exportação, armazenamento, transporte, distribuição, comércio, propaganda e uso^{3,6,7}.

Apesar da extensão da fronteira brasileira e do difícil acesso a algumas regiões, quantidade expressiva de medicamentos irregulares é apreendida pela Polícia Rodoviária Federal (PRF) nos estados que fazem fronteira com países da América Latina⁸.

Os MF geram desconfiança e desacreditam sistemas de saúde, além de causar desperdícios de recursos e diversos problemas para o paciente, a depender dos ingredientes que os compõem. O medicamento que não contém ingredientes ativos prolonga doenças e ocasiona óbitos. No caso de antibióticos torna-se crítico o desenvolvimento de infecções resistentes, com piora do quadro e necessidade de outros esquemas terapêuticos^{1,9}.

O MF também pode apresentar concentração errada do ativo e resultar em ineficácia terapêutica e/ou efeitos adversos. A presença de ingredientes nocivos, como impurezas tóxicas e contaminações microbianas coloca em risco a vida do paciente. O MF pode conter ainda substâncias ativas diferentes daquelas declaradas no rótulo, levando a efeitos indesejáveis e interações com outros medicamentos utilizados pelo paciente⁹.

O aumento da demanda por medicamentos, produtos imunobiológicos e kits diagnósticos durante a pandemia de COVID-19 criou oportunidade de oferta de produtos médicos falsificados no mercado clandestino, reforçando a necessidade de uma vigilância generalizada, independente do país de origem. Neste sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) fez um alerta sobre o

crescimento de casos de falsificação de medicamentos no Brasil neste período, atuando em ações conjuntas com outros órgãos governamentais, agências reguladoras e autoridades policiais⁴.

Diante da importância do tema, o objetivo deste trabalho foi analisar dados relativos à falsificação de medicamentos no Brasil, visando estabelecer um panorama de ocorrências nos últimos oito anos e discutir sobre os principais medicamentos envolvidos, desde aspectos farmacológicos até contextos históricos, sociais e econômicos a eles relacionados.

MÉTODO

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo de ocorrências de falsificação de medicamentos no Brasil entre os anos de 2015 e 2022, a partir de dados de domínio público disponibilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), referentes à apreensão de produtos com indícios de falsificação.

A coleta de dados foi realizada por meio de buscas no sítio eletrônico oficial da ANVISA¹⁰, conforme os passos descritos a seguir. No menu principal Assuntos foi selecionado o item fiscalização e monitoramento, e em seguida, produtos irregulares. Duas ferramentas de pesquisa estavam disponíveis e foram utilizadas: Consulta de produtos irregulares anteriores a 2019 e consulta de produtos irregulares identificados após 2019 (todas as categorias).

Com a primeira ferramenta, foram selecionados os seguintes filtros: data de publicação no DOU (Diário Oficial da União) de 01/01/2015 até 31/12/2018; produtos falsificados; assuntos medicamentos. Foram obtidos 15 resultados de resolução específica. Com a segunda ferramenta, foram selecionados os seguintes filtros: período de publicação; data inicial 01/01/2019; data final 31/12/2022; tipos de produtos medicamento; mostrar somente falsificados. Foram obtidos 44 resultados de dossiê de fiscalização.

Após a recuperação dos registros, estes foram analisados um a um e todas as informações disponíveis foram organizadas e compiladas em planilhas. Todos os processos foram incluídos no estudo, independente da situação de medida cautelar. Um processo não descreveu quais eram os medicamentos envolvidos na apreensão, e, portanto, foi excluído do estudo.

Esta pesquisa apresentou como limitação a impossibilidade de mensurar quantos lotes/unidades de medicamentos estavam envolvidos em todas as ocorrências, por falta de informações nos dossiês de fiscalização. Desse modo, somente o número de ocorrências de apreensão foi quantificado em cada ano, discutindo-se os casos mais relevantes com base nas informações presentes nos registros.

RESULTADOS

Entre os anos de 2015 e 2022 foram totalizados 68 relatórios de falsificação de medicamentos, envolvendo um ou mais produtos. Destes relatórios, foram contabilizados 30 fármacos diferentes, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Ocorrências de falsificação de medicamentos no Brasil no período de 2015 a 2022

Produto	Forma farmacêutica	Classe terapêutica	Número de ocorrências/ano*							
			2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
ácido ascórbico	SOL INJ	suplemento vitamínico	-	-	-	-	-	-	1	-
adalimumabe	SOL INJ	anti-inflamatório e antirreumático	-	-	-	-	-	-	1	1
anfepramona	CÁPS ou COMP	anorexígeno	1	-	-	-	-	-	-	-
anfotericina B	PÓ P/ SOL INJ	antifúngico	-	-	1	-	-	-	1	-
atezolizumabe	SOL INJ	antineoplásico	-	-	-	-	-	-	1	-
azacitidina	PÓ P/ SOL INJ	antineoplásico	-	-	-	-	-	-	1	-
clonazepam	SOL ORAL	anticonvulsivante ansiolítico	-	-	-	-	-	1	-	-

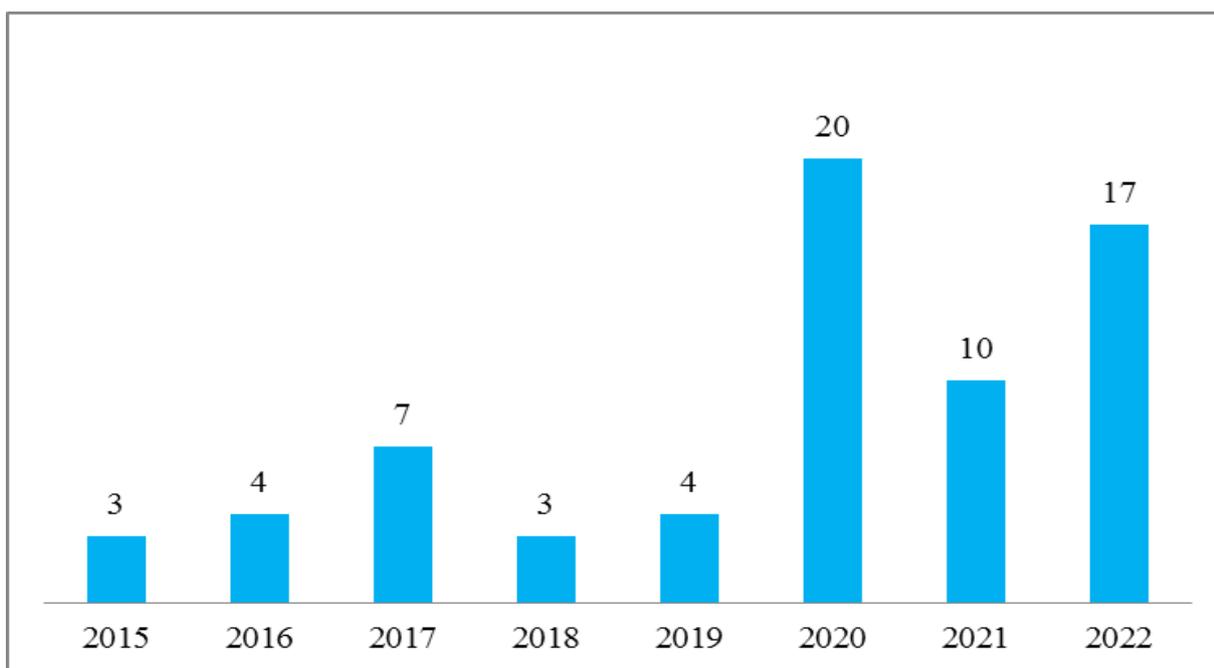
Produto	Forma farmacêutica	Classe terapêutica	Número de ocorrências/ano*								
			2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
defibrotida	SOL INJ	antitrombótico	-	-	-	-	-	3	-	-	
drostanolona	SOL INJ	esteroide anabolizante	-	-	-	-	-	-	-	1	
eculizumabe	SOL INJ	tratamento de doenças hematológicas	-	-	-	-	-	4	1	-	
enoxaparina	SOL INJ	antitrombótico	-	-	-	-	-	1	-	-	
femproporex	CÁPS	anorexígeno	1	-	-	-	-	-	-	-	
gases medicinais	GÁS	gases medicinais	-	-	-	-	-	-	-	2	
imunoglobulina G	SOL INJ	anticorpo contra agentes infecciosos	-	-	-	-	-	-	1	5	
iopromida	SOL INJ	meio de contraste para diagnóstico	-	-	-	-	-	-	-	1	
liraglutida	SOL INJ	antidiabético incretinomimético	-	-	-	-	-	2	-	-	

Produto	Forma farmacêutica	Classe terapêutica	Número de ocorrências/ano*								
			2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
lisdexanfetamina	CÁPS	psicoanalético	-	-	-	-	-	-	-	1	-
moxifloxacino	SOL INJ	antibacteriano	-	-	-	-	-	-	1	-	-
quetiapina	COMP	antipsicótico atípico	-	-	-	-	1	-	-	-	-
ruxolitinibe	COMP	antineoplásico	-	-	-	-	-	-	-	-	1
sibutramina	CÁPS	anorexígeno	-	1	1	-	-	-	-	-	-
sofosbuvir/ledipasvir	COMP	antiviral	-	1	-	-	-	-	4	-	-
somatropina	PÓ P/ SOL INJ ou SOL INJ	hormônio de crescimento	1	2	5	-	2	3	2	2	3
sulfametoxazol/ trimetoprima	SUSP ORAL	antibacteriano quimioterápico	-	-	-	-	1	-	-	-	-
sunitinibe	CÁPS	antineoplásico	-	-	-	1	-	-	-	-	-

Produto	Forma farmacêutica	Classe terapêutica	Número de ocorrências/ano*								
			2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
tadalafila	COMP	vasodilatador	-	-	-	1	-	-	-	-	
testosterona	SOL INJ	hormônio esteroide	-	-	-	-	-	-	-	2	
toxina botulínica A	PÓ P/ SOL INJ	paralisante neuromuscular	-	-	-	1	-	-	-	-	
trembolona	SOL INJ	esteroide anabolizante	-	-	-	-	-	-	-	1	
vacina influenza tetravalente	SUSP INJ	prevenção da influenza	-	-	-	-	-	1	-	-	

Fonte: Elaborado pela autora, com base nos dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁰. / **Legenda:** SOL INJ = solução injetável; PÓ P/ SOL INJ = pó para solução injetável; SUSP INJ = suspensão injetável; CÁPS = cápsula; COMP = comprimido; SOL ORAL = solução oral; SUSP ORAL = suspensão oral; *número de ocorrências registradas no ano, envolvendo uma ou mais unidades de um ou mais lotes de produto; - ausência de registros.

Figura 1. Número de ocorrências de falsificação de medicamentos registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária entre os anos de 2015 a 2022.

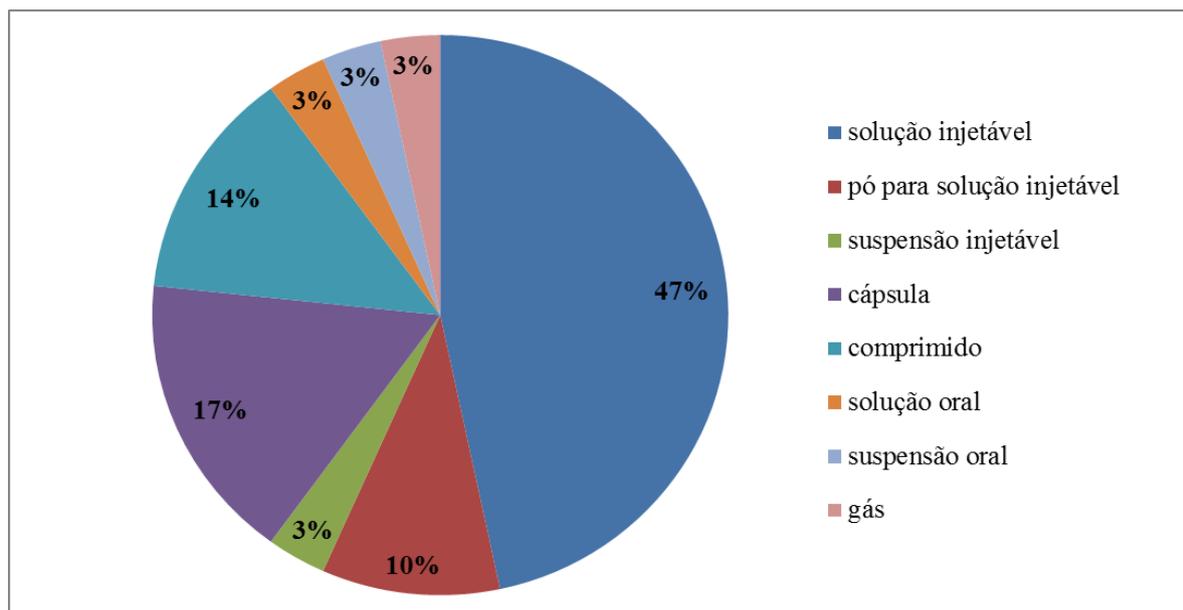


Fonte: Elaborado pela autora, com base nos dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁰

Além disso, observou-se que os anos de 2020, 2021 e 2022 apresentaram a maior variedade de MF ($n = 9$ ou 30% em relação ao total, em cada um destes anos), sendo que o ano de 2020 foi o que apresentou o maior número de ocorrências ($n = 20$ ou 29,4% em relação ao total), como ilustra a Figura 1.

De acordo com a Tabela 1, o perfil de ocorrências de falsificação do período caracterizou-se principalmente por biofármacos (30%) e medicamentos sujeitos a controle especial, incluindo substâncias psicotrópicas e anorexígenas (20%) e os antimicrobianos (13,3%). Destacaram-se ainda alguns antineoplásicos (5,9%). Além disso, observou-se que houve o predomínio de formas farmacêuticas de via parenteral (60%), como ilustra a Figura 2. As substâncias que apresentaram maior número de registros de falsificação foram somatropina (26,5%), imunoglobulina (8,8%), sofosbuvir/ledispavir (7,3%), eculizumabe (7,3%) e defibrotida (4,4%).

Figura 2. Formas farmacêuticas dos produtos mencionados nos relatórios de falsificação de medicamentos da Agência



Nacional de Vigilância Sanitária no período de 2015 a 2022.

Fonte: Elaborado pela autora, com base nos dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁰

Os registros de fiscalização dos MF referentes ao período de 2015 a 2022 mencionaram diversas evidências visuais de falsificação, sendo as principais delas descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo das principais evidências visuais da falsificação de medicamentos apreendidos no Brasil no período de 2015 a 2022

Indicador da falsificação	Evidência visual de falsificação
Característica desconhecida	nome da empresa nome do produto lote do produto lote de amostra grátis lote gravado na embalagem secundária
Lote conhecido com característica desconhecida	data de validade dosagem do produto embalagem/dispositivo de dosagem lote correspondente a outro produto da empresa lote restrito à aquisição por órgão público
Característica diferente	concentração declarada no rótulo

do produto original	<p>forma farmacêutica embalagem/dispositivo de dosagem nome comercial forma, conteúdo e idioma da rotulagem selo de lacre formato ou tamanho do frasco e da rolha disposição dos frascos no cartucho aspecto da formulação medicamentosa cor e tamanho das cápsulas ausência de gravação nas cápsulas ampolas com gravação em cor diferente e de difícil leitura ausência de embalagem secundária embalagem secundária em branco, sem rotulagem ausência do código de barras na embalagem secundária ausência do número de registro na embalagem secundária ausência de tinta reativa no selo de qualidade</p>
Outro	<p>ausência de número de lote e data de validade no lacre ausência de lacre na embalagem primária ausência de nota fiscal comercialização irregular na internet autorização de funcionamento ausente, irregular ou inverídica produto importado não autorizado no país de origem</p>

Fonte: Elaborado pela autora, com base nos dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁰

DISCUSSÃO

Estudos¹¹ mostram que os principais MF apreendidos pela Polícia Federal (PF) brasileira entre os anos de 2007 e 2010 foram sildenafil e tadalafila (tratamento da disfunção erétil) e esteroides anabolizantes como testosterona, oximetolona e nandrolona, seguidos de misoprostol (antiulceroso e estimulante uterino), imatinibe (quimioterápico) e substâncias antiobesidade, como orlistate e suplementos termogênicos. Segundo os autores, a maior parte das ocorrências foi oriunda dos estados do Paraná, São Paulo e Santa Catarina.

Tais achados também foram reportados por outros autores⁵, que destacaram a apreensão de milhares de unidades de medicamentos falsos, contrabandeados e de fitoterápicos sem registro na ANVISA entre os anos de 2007 e 2011. Análises químicas dos produtos revelaram ser comum a presença de substâncias não declaradas no rótulo e/ou ausência da substância ativa. Além disso, grande parte dos fitoterápicos prometia a cura milagrosa de doenças como câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida, hipertensão e artrose. Em relação aos medicamentos contrabandeados, muitos eram originários do Paraguai.

Corroborando, estudos³ verificaram que hormônios, anabolizantes, fármacos para disfunção erétil e estimulantes foram os medicamentos com maior frequência de falsificação no período de 2012 a 2017, sendo muitos deles com indicações terapêuticas não comprovadas quanto à eficácia e segurança.

Dados⁸ revelam que as apreensões de medicamentos realizadas no ano de 2018 pela Polícia Rodoviária Federal (PRF) incluíram produtos que não possuíam nota fiscal, registro no órgão regulador e/ou comprovação de eficácia e segurança, além de substâncias de venda proibida e itens contendo erros nos dizeres da rotulagem. Novamente, os principais fármacos envolvidos nestas operações incluíram estimulantes sexuais, anabolizantes, emagrecedores e abortivos.

Neste trabalho foi observada ocorrência de falsificação de tadalafila em 2018. Em relação aos anabolizantes, diversos lotes de solução injetável contendo derivados sintéticos de testosterona foram apreendidos no ano de 2020 (Tabela 1), os quais não foram reconhecidos pelo detentor do registro, por tratar-se de lotes desconhecidos ou unidades de lotes conhecidos, mas sem a embalagem secundária. Além disso, foi constatada venda na internet por estabelecimentos irregulares e ausência de nota fiscal.

A testosterona é utilizada para reposição hormonal em homens com hipogonadismo e deficiência, apresentando efeitos sobre a masculinização e função sexual. O uso do medicamento também promove o aumento da densidade óssea e da massa magra e a redução de gordura corporal¹².

Outros esteroides anabolizantes foram apreendidos em 2022, como drostanolona e trembolona (Tabela 1). Os medicamentos apresentavam marca de uma empresa conhecida que não reconheceu os produtos, cujas substâncias não são registradas na ANVISA.

Atualmente, os esteroides sintéticos derivados da testosterona não possuem aplicação clínica e se tornaram substâncias de abuso para melhorar o desempenho de atletas ou a aparência física. Infelizmente, existe um mercado negro de substâncias anabolizantes instalado na internet, academias e até mesmo a aquisição de formulações de uso veterinário. O uso de anabolizantes pode

causar sérios efeitos adversos, como alterações reprodutivas, metabólicas, cardiocirculatórias, psicológicas e risco de dependência¹³.

Em relação aos emagrecedores, foram observadas ocorrências de falsificação de anorexígenos como anfepramona, femproporex e sibutramina entre os anos de 2015 e 2017 (Tabela 1). Os anorexígenos atuam inibindo vias cerebrais estimuladoras do apetite e são substâncias sujeitas a controle especial. Um amplo debate acerca da segurança destes medicamentos persiste na comunidade médica e científica e os mesmos são alvo de restrições na Europa e nos Estados Unidos, já que podem causar efeitos adversos graves, como hipertensão, taquicardia, tremores, dores abdominais, ansiedade, depressão, insônia, além de elevado potencial para abuso, tolerância e dependência¹⁴.

Mais recentemente, alguns medicamentos novos e com diferentes mecanismos de ação foram aprovados no Brasil para o tratamento da obesidade, porém com custos bem mais elevados, tal como a liraglutida, que é um modulador do metabolismo e da digestão^{12,15}. Ocorrências de falsificação de liraglutida altamente críticas foram observadas no ano de 2020 (Tabela 1), havendo a apreensão de produtos na forma de cápsulas e de gotas, sendo que este medicamento é apresentado apenas como solução injetável para aplicação subcutânea.

A liraglutida é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon humano 1 (GLP-1) produzido por tecnologia de DNA (ácido desoxirribonucleico) recombinante. Este medicamento é utilizado para reproduzir os efeitos do GLP-1 endógeno, por via subcutânea, o que possibilita a maximização dos seus efeitos. A liraglutida atua no sistema nervoso central controlando o apetite e a saciedade e retarda o esvaziamento gástrico, levando à melhoria de parâmetros glicêmicos e lipídicos, pressão arterial e apneia do sono. Além disso, possui efeitos benéficos nas células pancreáticas, sendo útil no tratamento do diabetes tipo 2^{12,16,17}.

A Tabela 1, mostra que somatropina (hormônio de crescimento), imunoglobulina (anticorpo contra agentes infecciosos), sofosbuvir/ledispavir (agentes antivirais), eculizumabe (anticorpo monoclonal para o tratamento de doenças hematológicas) e defibrotida (agente antitrombótico) foram os

medicamentos que apresentaram maior número de ocorrências de falsificação entre os anos de 2015 e 2022. Uma discussão mais aprofundada destes casos será apresentada a seguir.

Os registros de falsificação de somatropina ocorreram durante todo o período avaliado (Tabela 1) e revelaram venda irregular na internet, número de lote com destinação exclusiva a órgãos públicos e produtos com características divergentes do original, inclusive conteúdo do frasco com aspecto visualmente alterado (pó cristalizado ao invés de pó fino).

A somatropina é a forma biossintética do hormônio de crescimento humano, obtido por tecnologia de DNA recombinante. Este medicamento é utilizado no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, principalmente no período da infância e da puberdade e em portadores de certas síndromes genéticas. A somatropina pode ser apresentada em diferentes dosagens, formas farmacêuticas para injetáveis e dispositivos de administração subcutânea. Desde 2020, o produto passou a ser distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS)^{18,19}.

A terapia com somatropina é aplicável quando existem evidências laboratoriais de deficiência na sua produção endógena, diminuição de marcadores da formação óssea e manifestações clínicas associadas à redução da massa corporal e da força muscular. Visto que este hormônio exerce funções anabólicas, a somatropina desperta o interesse de atletas como recurso ergogênico de alto custo, podendo causar doping no esporte^{19,20}.

As ocorrências de falsificação de imunoglobulina se deram em 2021 e 2022 (Tabela 1) e os registros revelaram diversas situações de irregularidade, das quais se destacam: a) o detentor do registro não reconheceu o produto como original e a importadora localizada no Peru, país que não estava autorizado a comercializar o medicamento; b) produto comercializado por empresa desconhecida contendo em seu rótulo o logotipo de uma empresa conhecida, que declarou não fabricar este medicamento; c) o detentor do registro de empresa localizada na Argentina não reconheceu o produto como original, identificando diferenças na rotulagem, lacre, codificação do lote, data de validade e na forma e tamanho das ampolas; d) irregularidades na autorização de funcionamento de empresas importadoras e distribuidoras.

A imunoglobulina é um medicamento biológico obtido a partir do plasma humano, indicado como terapia de substituição ou de imunomodulação para tratar e prevenir diversas doenças. Recentemente, a imunoglobulina tem sido utilizada no tratamento de complicações pós-COVID-19 e em protocolos da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) associada à COVID-19. A SIM-P é uma manifestação clínica grave e rara da infecção pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) em crianças e adolescentes e o seu tratamento baseia-se em terapias de suporte ventilatório e hemodinâmico e no uso de imunoglobulina intravenosa e glicocorticoides^{12,21,22}.

Durante a pandemia de COVID-19 a produção de imunoglobulina foi prejudicada pela redução de doações de sangue, havendo assim a necessidade de importação deste medicamento no país, conforme regras determinadas pela ANVISA²².

Neste estudo foi possível observar que houve um número elevado de falsificações de medicamentos a partir do ano de 2020, (Tabela 1), período que foi caracterizado pelas restrições da pandemia de COVID-19. Desse modo, é possível que a falsificação de imunoglobulina, assim como de outros medicamentos, como anticorpos monoclonais, antivirais, antirreumáticos, anticoagulantes, vacina e gases medicinais esteja relacionada a este contexto.

De acordo com a literatura⁴, uma operação global verificou aumento importante de falsificações de produtos médicos relacionados à COVID-19 e de relatos de automedicação, sendo realizada uma ação coletiva contra a venda ilícita de diversos medicamentos não autorizados. Um dos motivos para a configuração deste cenário foi a maior adesão às compras *online*, muitas vezes de medicamentos para doenças críticas, oferecidos por empresas que se apresentavam como assessoras de importação e distribuição a hospitais e planos de saúde.

Os registros de falsificação de sofobuvir associado à ledispavir ocorreram em 2016 e a maioria em 2020 (Tabela 1), sendo que no ano de 2016 houve a apreensão de produto importado do Egito, cuja empresa declarou não existir este medicamento em seu portfólio.

Sofosbuvir e ledispavir são antivirais aprovados em 2015 pela ANVISA e incorporados ao SUS como novo tratamento para hepatite C crônica em adultos. Segundo a literatura, diversos estudos clínicos de terapia antiviral da hepatite C crônica foram realizados no Egito, país que possui alta prevalência desta infecção, sobretudo pelo genótipo 4. Em 2017, as agências regulatórias americana e europeia aprovaram o uso de associações de antivirais para tratar jovens de 12 a 17 anos com hepatite C crônica, sendo sofosbuvir/ledispavir para os genótipos 1 e 4 e sofosbuvir/ribavirina para os genótipos 2 e 3^{23,24}.

Sofosbuvir e ledispavir apresentam ação direta e uso oral, trazendo diversas vantagens em relação ao esquema clássico de tratamento da hepatite C, que utiliza ribavirina, associada ao interferon alfa por via subcutânea. Estudos mostram que a associação de sofosbuvir e ledispavir proporciona maior adesão e melhor resposta virológica sustentada, com elevada efetividade, menor tempo de tratamento e efeitos adversos mais leves. Entretanto, o alto custo e a baixa disponibilidade do medicamento são as principais dificuldades encontradas^{24,25}.

Sofosbuvir é um análogo de nucleotídeo inibidor de enzimas que sintetizam o RNA (ácido ribonucleico) do vírus da hepatite C, ação que se estende a outros vírus. Devido à pandemia de COVID-19, é importante mencionar que muitas pesquisas foram conduzidas para investigar a eficácia de antivirais de ação direta contra SARS-CoV-2, incluindo sofosbuvir, ledispavir e sofosbuvir associado à daclatasvir^{26,27}, sugerindo o possível potencial terapêutico destes fármacos neste contexto, mas com a necessidade de mais estudos.

Os registros de falsificação de eculizumabe ocorreram nos anos de 2020 e 2021 (Tabela 1), havendo a apreensão de produtos importados com data de validade ou idioma da rotulagem diferente do lote original.

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado utilizado por via intravenosa para amenizar complicações da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e síndrome urêmica-hemolítica atípica, doenças raras com espectro heterogêneo de manifestações clínicas, como anemia hemolítica, falência da medula óssea, fenômenos tromboembólicos, trombocitopenia e dano renal progressivo.

O eculizumabe bloqueia a ativação de fatores do sistema complemento, evitando a ocorrência de reações inflamatórias e danos teciduais, o que reduz o risco de trombólise e a necessidade de transfusões sanguíneas²⁸⁻³⁰.

Este medicamento foi aprovado em 2007 pelas agências americana e europeia para o tratamento da HPN, com prerrogativas de medicamento órfão. As compras no Brasil se iniciaram em 2009, por dispensa de licitação e atendimento de demanda judicial, o que representou gastos extremamente significativos para o Ministério da Saúde. O eculizumabe é um medicamento de grande destaque na mídia por seu custo elevado, sendo que anos atrás foi considerado o medicamento mais caro do mundo³⁰.

O registro do eculizumabe na ANVISA só se deu em 2017 quando a proteção patentária estava finalizada, o que assegurou ao produtor durante anos o total controle nos preços de venda ao governo. Em 2018, o eculizumabe foi incorporado ao SUS para o tratamento da HPN. Os efeitos do registro no Brasil, as negociações e a possibilidade de futuras parcerias para a produção nacional podem ser considerados aspectos favoráveis à redução do seu preço^{30,31}. Os registros de falsificação de defibrotida ocorreram no ano de 2020 (Tabela 1) e envolveram produtos importados. Neste caso, uma comunicação oficial da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi realizada para informar quais eram os lotes falsificados e determinar a proibição da comercialização, importação e uso dos mesmos.

A defibrotida é um oligonucleotídeo obtido a partir do DNA da mucosa intestinal suína, utilizado no tratamento de pacientes portadores de uma doença hepática rara (síndrome veno-oclusiva ou síndrome de obstrução sinusoidal) e que apresentam disfunção renal ou pulmonar após realizarem o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Este medicamento desempenha mecanismos múltiplos e complexos, incluindo ações anti-inflamatórias, anti-ateroscleróticas, anti-isquêmicas e anti-trombóticas. Os casos graves da doença estão relacionados à insuficiência hepática, síndrome hepato-renal, falência múltipla dos órgãos e alta taxa de mortalidade, sendo que o único tratamento disponível consiste na infusão endovenosa de defibrotida associada a outras terapias de suporte³².

Diversas características visuais podem ser indicativas de falsificação de medicamentos, como mostra a Tabela 2. Durante o estudo, foi possível observar nos registros levantados que o lote impresso na rotulagem foi o principal indicador de falsificação, principalmente número de lote desconhecido, além de número de lote conhecido em produto com características desconhecidas ou número de lote conhecido, mas correspondente a outro produto da empresa. Tais ocorrências enfatizam a importância deste elemento na rastreabilidade e originalidade de produtos.

A rastreabilidade é um requisito fundamental às ações de Vigilância Sanitária de produtos para consumo humano, já que permite verificar se um produto é verdadeiro e acompanhar o caminho percorrido por ele desde a sua fabricação até a sua chegada ao consumidor final^{33,34}.

Os recursos que permitem a rastreabilidade e auxiliam na verificação da originalidade de medicamentos registrados no país estão previstos em normas para rotulagem. Estes recursos incluem a impressão legível e indelével do número de lote, data de fabricação e data de validade, a impressão de códigos de barras e o uso de tinta reativa no selo de qualidade. Além disso, lacres ou selos de segurança personalizados, irrecuperáveis e que permitam a detecção de rompimento devem ser utilizados para garantir a identidade de produtos e a inviolabilidade de embalagens³⁵⁻³⁸.

A falsificação de medicamentos é um problema de saúde pública em muitos países e as ações de Vigilância Sanitária são fundamentais para evitar ou mitigar riscos sanitários e sérias consequências ao sistema de saúde, especialmente em relação à circulação destes produtos, que são crimes contra a saúde pública. Para garantir a origem dos medicamentos e a não comercialização de MF ou roubados, a OMS recomenda fortemente a adoção de medidas que fortaleçam a integridade da cadeia de abastecimento^{34,39}.

Os desafios atuais da prática da Vigilância Pós-comercialização/uso implicaram em avanços e perspectivas positivas para a segurança da sociedade brasileira, como o desenvolvimento de um sistema nacional de controle da movimentação de medicamentos, que se encontra em fase de testes. Além de impedir a comercialização de medicamentos irregulares, a rastreabilidade possibilita o estabelecimento de um canal de comunicação entre os elos da cadeia, contribuindo com alertas

sanitários, notificação de eventos adversos graves ou recolhimento de produtos com problemas técnicos de produção^{34,39}.

CONCLUSÃO

Por muitos anos a falsificação de medicamentos no país foi caracterizada principalmente por estimulantes sexuais masculinos, anabolizantes e anorexígenos. Apesar de algumas destas substâncias ainda persistirem no mercado da falsificação, foi possível observar uma mudança no panorama mais recente, fortemente marcado pela falsificação de medicamentos de alto custo, indicados no tratamento de doenças crônicas e raras, e que são altamente críticos para segurança do paciente. Tal cenário pode ser atribuído aos avanços nas terapias medicamentosas e à alta lucratividade, além de fatores como falta de acesso, gravidade dos problemas enfrentados pelos pacientes e dificuldades sociais e econômicas durante o período da pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1 - Martins MAF, Scherer MD dos A. A fiscalização sanitária de medicamentos na sociedade de risco. Saude Soc. 2022;31(2):1-11.

2 - World Health Organization. Counterfeit medical products. Report by the Secretariat [Internet]. Sixty-third World Health Assembly A63/23. Provisional agenda item 11.20, 2010 [citado 6 out. 2022]. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_23-en.pdf

3 - Martins MAF, Galato D. Irregularidades dos medicamentos comercializados no Brasil: uma análise das notificações e das medidas sanitárias de 2012 a 2017. Vigil Sanit Debate. 2018;6(4):23-33.

4 - Monteiro MA, Novotný TS, Lima PC de, Ochs S de M. Vigilância sanitária de produtos e falsificações no combate à COVID-19: cloroquina e demais produtos. Braz J Hea Rev. 2020;3(4):8357-70.

5 - Hurtado RL, Lasmar MC. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. Cad. Saúde Pública. 2014;30(4):891-5.

6 - Poder legislativo (BR). Lei n. 6.437 de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas. Diário Oficial da União, Brasília (1977 ago. 24); Sec.1:11145.

- 7 - Poder legislativo (BR). Lei n. 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (1976 set. 24); Sec.1:12647.
- 8 - Silva Junior AO da, Silveira ROF da, Malaquias C. Falsificação de medicamentos no Brasil: a importância da rastreabilidade no controle. Anais dos Cursos de Pós-graduação Lato Sensu UniEVANGÉLICA. 2019;3(1):221-32.
- 9 - Blackstone EA, Fuhr JP Jr, Pociask S. The health and economic effects of counterfeit drugs. Am Health Drug Benefits. 2014;7(4):216-24.
- 10 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consulta de produtos irregulares [Internet]. Brasília: ANVISA; 2021 [citado 12 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/produtos-irregulares>
- 11 - Ames J, Souza DZ. Falsificação de medicamentos no Brasil. Rev. Saúde Pública. 2012;46(1):154-9.
- 12 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consultas/Bulário Eletrônico [Internet]. Brasília: ANVISA; 2020b [citado 9 jan. 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
- 13 - García F. Implicaciones andrológicas del abuso de esteroides androgénicos anabolizantes. Rev Int Androl. 2011;9(4):160-9.
- 14 - Duarte APNB, Govato TCP, de Carvalho RG, Pontes-Junior LCB, Rodrigues CL, Santos GMP, et al. Uso de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade: análise farmacológica e clínica. JHM Review. 2020;6(2):1-8.
- 15 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018 [citado 14 set. 2022]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3423550&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=sibutramina-e-remedios-para-emagrecer-entenda&inheritRedirect=true
- 16 - Assis LV de, Moraes AC da S, Meireles IS, Costa LF da, Guerra MLA, Novaes MG, et al. Obesidade: diagnóstico e tratamento farmacológico com liraglutida, integrado a terapia comportamental e mudanças no estilo de vida. REAS. 2021;13(5):1-7.
- 17 - Lopes GGC, Pullig E de A, Netto GPM, Matos IC, Ribeiro JM, Oliveira AM de. Liraglutida e outros análogos do GLP-1: nova perspectiva no tratamento do sobrepeso e obesidade. Rev. Atenas Higéia. 2020;2(3):36-42.

- 18 - Andrade WW, Duarte LF, Gonçalves TS. Análise farmacoeconômica das apresentações de somatropina. BJHP. 2019;1(2):40-5.
- 19 - Souza AB de, Ribeiro AL, Dantas AJA, Benedetti AC, Nishimori G, Dias HH, et al. Perfil dos usuários de somatropina em unidade básica de saúde. BJDV. 2020;6(12):103467-74.
- 20 - Medeiros RJD, Sousa M do SC de. Compreendendo o hormônio do crescimento nos âmbitos da saúde, desenvolvimento e desempenho físico. Conexões. 2008;6(3):68-77.
- 21 - Lima B, Carvalho ER. COVID-19 em pediatria: relato de um caso de síndrome inflamatória multissistêmica. Resid Pediatr. 2021;11(2):1-5
- 22 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Anvisa mantém regras para importação de imunoglobulina humana. [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2022 [citado 9 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-mantem-regras-para-importacao-de-imunoglobulina-humana>
- 23 - Indolfi G, Serranti D, Resti M. Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(4):298-304.
- 24 - Costa TCF, Almeida JB de. Avaliação do uso de antivirais de ação direta em crianças com hepatite C crônica. RICM. 2020;4(2):60-6.
- 25 - Velosa J, Serejo F, Ramalho F, Marinho R, Rodrigues B, Baldaia C, et al. A practical guide for antiviral therapy of chronic Hepatitis C. 2014;21(6):221-30.
- 26 - Lai C, Chao C, Hsueh P. Clinical efficacy of antiviral agents against coronavirus disease 2019: A systematic review of randomized controlled trials. J Microbiol Immunol Infect. 2021;54(5):767-75.
- 27 - Zein AFMZ, Sulistiyana CS, Raffaello WM, Wibowo A, Pranata R. Sofosbuvir with daclatasvir and the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis with GRADE assessment. Postgrad Med J. 2022;98(1161):509-14.
- 28 - Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013;162(1):62-73.
- 29 - Pelicano MB, Córdoba SR de, Plana JMC. Síndrome hemolítico urémico atípico. Med Clin (Barc). 2015;145(10):438-45.
- 30 - Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, Villardi P, Osorio-de-Castro CGS. O caso do eculizumabe: judicialização e compras pelo Ministério da Saúde. Rev. Saúde Pública. 2020;54:1-11.

- 31 - Ministério da Saúde (BR). Torna pública a decisão de incorporar o eculizumabe para tratamento de pacientes com hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Portaria n. 77, 14 dezembro 2018. Diário Oficial União n. 241, Brasília (2018 dez 17); Seção 1:76.
- 32 - Baker DE, Demaris K. Formulary Drug Reviews – Defibrotide. Hosp Pharm. 2016;51(10):847-54.
- 34 - Nogueira E, Vecina Neto G. Falsificação de medicamentos e a lei n. 11.903/09: aspectos legais e principais implicações. R. Dir. sanit. 2011;12(2):112-39.
- 35 - Martins MAF, Teixeira APCP. Desafios e perspectivas na vigilância sanitária pós-comercialização/uso. Vigil Sanit Debate. 2019;7(4):3-9. doi: 10.22239/2317-269X.01425
- 37 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Resolução RDC n. 71, 22 dezembro 2009. Diário Oficial da União n. 245, Brasília (2009 dez. 23); Sec.1:75
- 38 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Guia prático para identificação de medicamentos irregulares no mercado [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010 [citado 13 set. 2022]. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/Identifica%C3%A7%C3%A3o%20de%20medicamentos%20irregulares.pdf>
- 39 - Lombardo M. Rotulagem de medicamentos industrializados: uma análise das diretrizes legais brasileiras e contribuições para a qualidade de produtos. Rev. Adm. Saúde. 2020a;20(81):e225.
- 40 - Lombardo M. Rótulos de medicamentos comercializados no Brasil: uma discussão sobre não conformidades. Rev. Farmácia Generalista. 2020b;2(1):18-29.
- 41 - Melo VAZC, Beteto AL, Gregis C, Rebelo F, Curado V, Rodrigues A, et al. Rastreabilidade na cadeia de medicamentos brasileira: uma Nota Técnica com ênfase na fase experimental do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCMe). Bol Inst Saúde. 2020;21(1):211-23.