

# Vigilância e controle de medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados: revisão integrativa

Mary Anne Fontenele Martins,<sup>1</sup> Magda Duarte dos Anjos Scherer<sup>2</sup> e Geraldo Lucchese<sup>3</sup>

## Como citar

Martins MAF, Scherer MDA, Lucchese G. Vigilância e controle de medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados: revisão integrativa. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e36. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.36>

## RESUMO

**Objetivo.** Identificar as estratégias de atuação dos sistemas regulatórios na vigilância e controle de medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados em nível regional-global, especialmente quanto aos processos de *recall*.

**Métodos.** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase e SciELO. Foram selecionados estudos publicados no período de 2007 a 2019, em inglês, português e espanhol, que abordavam estratégias desenvolvidas pelos sistemas regulatórios dos países, com foco no *recall* de medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados.

**Resultados.** Dos 483 estudos inicialmente identificados, foram incluídas 21 publicações de alcance global, regional ou nacional. As estratégias de prevenção, detecção e resposta, incluindo o *recall*, foram agrupadas em dois modelos (passivo-reativo e proativo) de atuação dos sistemas regulatórios na vigilância e controle de medicamentos. Esses modelos parecem combinar estratégias passivas e proativas, complementares ou concorrentes, variando conforme o nível de desenvolvimento dos países e a capacidade regulatória. Embora seja considerado a resposta mais eficaz de proteção da população, o *recall* não foi implementado de forma uniforme no âmbito dos sistemas regulatórios, segundo os estudos.

**Conclusões.** A complexidade e a magnitude do problema dos medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados exigem esforços, investimentos e mudanças profundas na abordagem, nos processos e nas capacidades dos sistemas regulatórios, podendo as estratégias de vigilância e controle do mercado convergir para um modelo híbrido, multisetorial, multidisciplinar, global e sistêmico de proteção da saúde humana.

## Palavras-chave

Vigilância de produtos comercializados; recall de medicamentos; medicamentos falsificados; medicamentos abaixo do padrão.

O consumo de medicamentos abaixo do padrão ou falsificados (SF) e de medicamentos não registrados (NR) é um problema de saúde pública complexo e multicausal, que coloca em risco a saúde da população em todas as regiões do mundo. Esses produtos são de difícil identificação, pois se assemelham fisicamente aos originais; no entanto, sua composição é

desconhecida, podendo conter impurezas, contaminantes e substâncias tóxicas ou ter sofrido desvios na fabricação, entre outros problemas que podem acarretar sérios danos à saúde, incluindo óbito (1, 2). Conforme define a Organização Mundial da Saúde (OMS) (3), os medicamentos abaixo do padrão são produtos regularizados, mas que estão “fora das especificações”

<sup>1</sup> Universidade de Brasília (UnB), Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Brasília (DF), Brasil. ✉ [maryannefmab@gmail.com](mailto:maryannefmab@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília (DF), Brasil.

<sup>3</sup> Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Saúde Coletiva, Brasília (DF), Brasil.

ou não atendem aos padrões de qualidade exigidos pelos sistemas regulatórios (2, 3); os medicamentos falsificados são produzidos intencionalmente, de forma fraudulenta, sendo desconhecida sua origem e composição (1); e os produtos não registrados, por sua vez, não foram previamente avaliados/aprovados pela autoridade reguladora nacional (ARN) para o mercado onde são comercializados/utilizados (1).

Estudo realizado pela OMS (1) em 2017 apresenta uma série de evidências que comprovam o crescimento anual dos medicamentos irregulares e expõem as possíveis consequências da circulação e uso desses medicamentos na sociedade. Há impactos na saúde pública, com o aumento da morbimortalidade e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana; nos serviços de saúde, com o desperdício de recursos e declínio da confiança dos pacientes nos tratamentos e serviços; e nas economias das famílias, dos sistemas de saúde e dos países (1, 3). Com base em suas análises, a OMS (1) estima que 10,5% dos produtos médicos (medicamentos, vacinas e dispositivos médicos) comercializados nos países de baixa e média renda, onde os sistemas regulatórios estão menos estruturados, apresentam algum grau de irregularidade (1, 4).

Após várias iniciativas e a constatação de que seria impossível para cada país resolver isoladamente o problema desses medicamentos, a OMS implantou, em 2012, o Mecanismo dos Estados-Membros (3) — um fórum internacional para a harmonização de conceitos e promoção de ações colaborativas globais, centradas nas estratégias de prevenção, detecção e resposta a medicamentos SF/NR comercializados no mundo (3). Desde então, a OMS publicou dois estudos (1, 3) sobre o tema, elaborou indicadores e fichas técnicas (5) e vem coordenando o Sistema Global de Vigilância e Monitoramento (GSMS) (6) e a Rede de Pontos Focais. O GSMS registra, avalia e emite alertas de medicamentos SF/NR, bem como presta suporte técnico nas emergências, buscando proteger a saúde e promover o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade (3, 6).

O objetivo da vigilância e do controle do mercado é a proteção da saúde humana pela melhoria da qualidade, segurança e eficácia dos produtos disponíveis para consumo. Também configura um macroprocesso de ação, compreendendo um conjunto de estratégias que devem ser desenvolvidas e implantadas pelos países após o registro ou a autorização de comercialização dos medicamentos (3). No universo de suas funções, destaca-se a atuação específica voltada para prevenção, detecção e reposta aos medicamentos SF/NR, organizada pelos sistemas regulatórios (3, 5). Por sua vez, o *recall* é uma importante medida de resposta regulatória, um subprocesso que implica a retirada imediata de produtos suspeitos com potencial de causar danos à saúde (7, 8).

Considerando os aspectos relacionados à globalização — tais como movimento intenso de mercadorias e pessoas, fabricantes que preferem países onde o controle é fraco ou há mais impunidade, cadeias produtivas fragmentadas — e a magnitude e complexidade do problema dos medicamentos irregulares, alguns estudiosos (9-11) questionam a efetividade e a capacidade técnica das ARNs em atuar na vigilância e no controle de medicamentos SF/NR, recolhendo, de fato, através do *recall*, os produtos potencialmente prejudiciais à saúde humana. Frente ao exposto, este artigo objetiva identificar, em nível regional-global, as estratégias de vigilância e controle de medicamentos SF/NR, com foco nos processos de *recall* desenvolvidos pelos sistemas regulatórios.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, modelo analítico que possibilita articular pesquisas teóricas e empíricas com diferentes abordagens metodológicas para uma maior aproximação do objeto de pesquisa e melhor compreensão dos resultados encontrados (12, 13). O protocolo de pesquisa seguiu cinco etapas, delineadas por Whittemore e Knafl (12): identificação do problema e formulação da pergunta e do objetivo de pesquisa, definição e coleta dos dados, avaliação e seleção dos estudos, análise e síntese dos dados e apresentação dos resultados.

A construção da pergunta de pesquisa adotou a estratégia PCC (população, conceito e contexto) (14). A população/problema (P) foi definida como “medicamentos SF/NR”; o conceito/intervenção (C), como “processos/métodos de *recall* de medicamentos”; e o contexto (C), como “vigilância e controle de sistemas regulatórios/nível regional-global”. Assim, elaborou-se a seguinte pergunta: “Quais estratégias de vigilância e controle, desenvolvidas pelos sistemas regulatórios, podem ser identificadas na literatura científica em relação ao *recall* de medicamentos SF/NR em nível regional-global?”. Definiu-se como “estratégia” toda iniciativa desenvolvida pelos sistemas regulatórios que caracterize a atuação da vigilância e controle de medicamentos SF/NR.

Foram realizadas buscas sistematizadas nas bases de dados Embase, MEDLINE via PubMed e SciELO, no período de agosto a setembro de 2020. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base e idioma, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Embase Subject Headings* (Emtree) com base no objetivo e na pergunta de pesquisa. Em inglês, os descritores foram: “drug recall”; “product surveillance, postmarketing”; “counterfeit drug”; “counterfeit medicines”; “substandard medicines”; “falsified drugs”; “substandard drugs”.

Buscaram-se estudos em português, inglês e espanhol publicados no período de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2019. O ano de 2007 foi definido para o início da busca por ser o ano seguinte à publicação do relatório do Grupo de Trabalho Internacional Anti-Contrafação de Produtos Médicos (IMPACT), presidido pela OMS, que reuniu várias partes interessadas para debater o problema, em novembro de 2006 (15). Os operadores booleanos AND e OR foram combinados com os descritores e o período para uma busca mais específica dos estudos. Todos os dados extraídos foram inseridos no *software* Mendeley® (16) para seleção e avaliação das publicações.

Foram selecionados para a revisão estudos publicados com diferentes abordagens metodológicas, completos e acessíveis, que incluíssem informações sobre o *recall* de medicamentos SF/NR e que descrevessem ao menos uma estratégia de vigilância e controle desenvolvida pelo sistema regulatório, em diferentes países/regiões/continentes. Foram excluídos os estudos que abordavam somente medicamentos falsificados, validação de tecnologias de teste ou análises laboratoriais de qualidade para uma ou mais classe de medicamentos, bem como pesquisas relacionadas ao *recall* de medicamentos regulares por razões de segurança na pós-comercialização. Foram também excluídos editoriais, resenhas, comentários, cartas ao editor, relatórios institucionais e estudos publicados em formato de resumo. Não foram incluídos estudos publicados após 2020 devido ao risco de viés, visto que as ações de vigilância e controle do mercado

podem ter sido alteradas durante a pandemia de COVID-19. Todas as etapas de busca e seleção dos dados foram realizadas duas vezes para validação dos resultados, conforme protocolo adaptado do *PRISMA for Scoping Reviews* (17).

Para a organização dos estudos selecionados, foi adaptada uma matriz síntese de dados (18, 19) contendo informações como fonte, ano da publicação, título, autor(es), abrangência do estudo, objetivo e delineamento metodológico, bem como os principais achados relativos ao objetivo da presente revisão. As informações dos estudos escolhidos (*corpus*) foram tratadas pela análise temática utilizando o programa ATLAS.ti® 9 (20), resultando na sistematização dos dados em duas categorias: 1) atuação do sistema de vigilância e controle de medicamentos SF/NR e 2) processos de *recall* desses medicamentos no âmbito dos sistemas regulatórios. A primeira categoria engloba o mapeamento de modelos de atuação e a aplicação das estratégias em três níveis da OMS (3): prevenção da fabricação, venda e consumo de medicamentos SF/NR; detecção precoce daqueles que já estão disponíveis para consumo; e resposta rápida e efetiva a qualquer produto suspeito que coloque em risco a saúde das pessoas (3, 9).

## RESULTADOS

A busca inicial resultou em 483 artigos, dos quais 58 foram excluídos por duplicidade entre as bases de dados, totalizando 425. Após a leitura dos títulos e resumos, 373 artigos foram excluídos, restando, assim, 52 para análise com base nos critérios de elegibilidade. Na sequência, 14 publicações foram adicionadas, provenientes das referências bibliográficas dos estudos selecionados, totalizando 66 artigos para leitura na íntegra. Ao final, 21 estudos foram incluídos na revisão (7-9, 11, 21-37); os motivos das exclusões estão descritos no fluxograma de seleção de estudos (figura 1).

Das 21 publicações selecionadas, 19 eram em inglês e duas, em português. Quanto à abrangência, oito estudos foram realizados no continente americano, três na Ásia e dois na Europa. Três artigos realizaram análise de abrangência global; um artigo teve foco regional (Malásia, Filipinas, Tailândia, Cingapura, Vietnã – Associação de Nações do Sudeste Asiático [ASEAN]); e quatro compararam mais de um país ou região (tabela 1).

Quanto ao desenho do estudo, oito eram análises retrospectivas e nove, estudos descritivos (incluindo revisões narrativas), que utilizaram dados de *recalls*, alertas, notificações, registros e documentos dos *sites* das autoridades reguladoras, da OMS ou da Organização das Nações Unidas, entre outros. Foram incluídos, também, um estudo multidimensional e três pesquisas avaliativas.

Com respeito ao ano de publicação, os artigos concentraram-se na década de 2009 a 2019. Seis estudos foram publicados de 2009 a 2014 e 15, de 2015 a 2019, sendo cinco em 2019. Oito estudos retrospectivos (8, 23, 25, 26, 28, 31, 36, 37) incluíram dados com intervalos dos últimos 20 anos.

### Atuação do sistema de vigilância e controle de medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados

Todos os estudos mencionaram, de alguma forma, que a finalidade da vigilância e controle dos medicamentos no mercado é melhorar a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos

e proteger a saúde da população. Além disso, busca garantir a conformidade dos produtos com os regulamentos e padrões estabelecidos, a segurança do paciente, a proteção legal e econômica, a reputação das empresas e a confiança da sociedade nos medicamentos.

Alguns estudos (9, 26, 27, 29, 30, 32, 37) destacaram a estrutura regulatória e o desempenho das ARNs como pontos positivos para a atuação efetiva da vigilância e controle de medicamentos SF/NR. Por outro lado, a fragilidade estrutural (legislação, equipe, infraestrutura, tecnologias, laboratórios analíticos, entre outros) dos sistemas regulatórios foi apontada (9, 11, 33-35) como fator limitante da atuação, podendo levar ao aumento da prevalência de medicamentos SF/NR no país ou na região (11, 38).

A análise das estratégias adotadas pelas ARNs permitiu agrupá-las em dois modelos de atuação da vigilância e controle do mercado: o modelo “passivo-reativo” e o modelo “proativo”, com ações implantadas nos níveis de prevenção, detecção e resposta (figura 2).

Quanto às ações de prevenção, os estudos (8, 9, 11, 23, 26, 28, 29, 33-35, 37) destacaram a importância dos dispositivos legais e regulamentos, das inspeções de boas práticas de fabricação (BPF), da qualificação/certificação de empresas e dos mecanismos de rastreabilidade dos medicamentos em ambos os modelos (passivo-reativo e proativo).

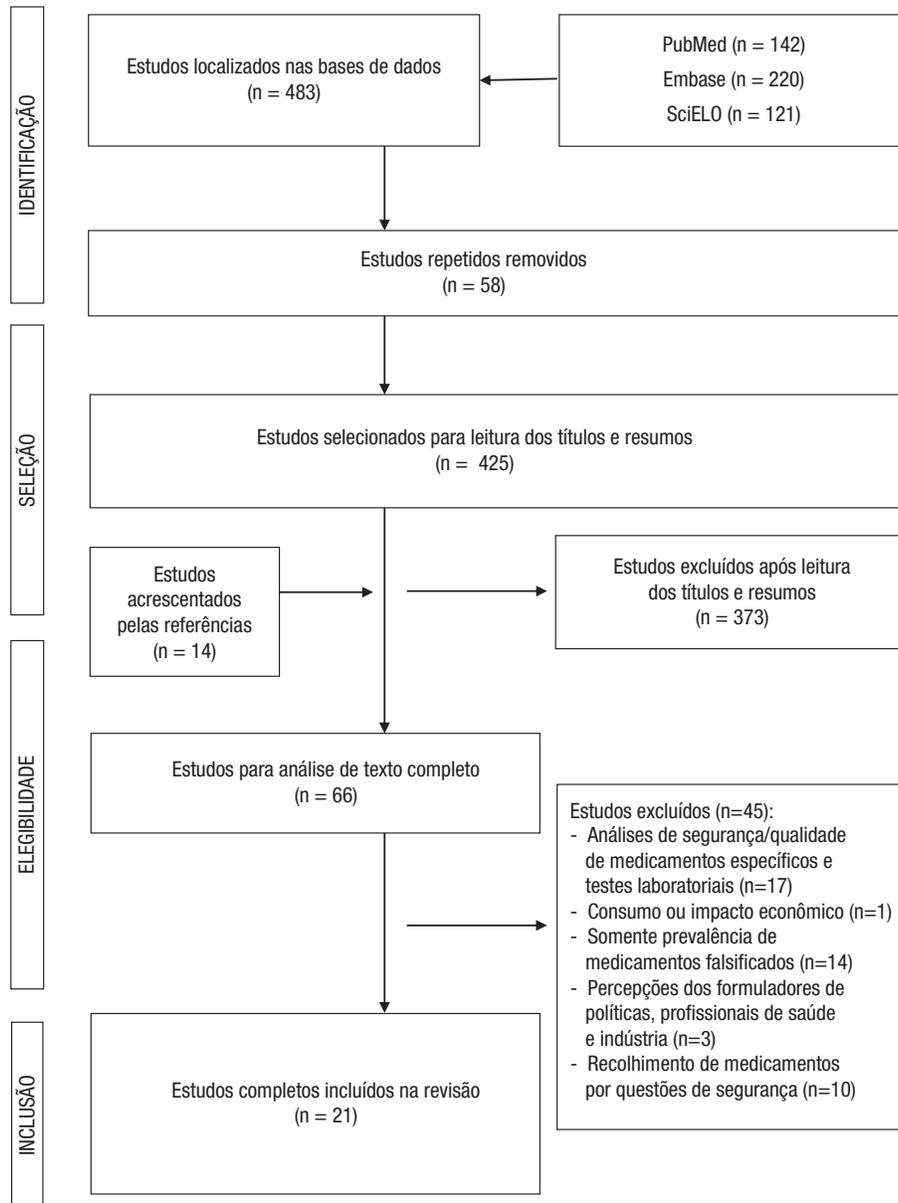
Em relação à detecção, os estudos (7, 9, 11, 21-35, 37) apresentaram ações que caracterizam a principal diferença entre os dois modelos. O passivo-reativo atua mediante recebimento de denúncias ou notificações por meio de vários canais de atendimento e geralmente dispõe de poucos dados/informações e limitada capacidade de investigação. O modelo proativo envolve um conjunto de ações destinadas à busca ativa de medicamentos suspeitos no mercado, compreendendo pesquisas nas bases de dados da farmacovigilância e nas redes sociais e o desenvolvimento de algoritmos, ferramentas e outras estratégias que identifiquem rapidamente produtos potencialmente nocivos no mercado (24, 28, 31). Ainda estão incluídos nessa categoria (9, 11, 25, 28, 33, 34) o controle das importações e exportações, os programas de verificação da qualidade e as demais ações de monitoramento e investigação de medicamentos suspeitos que caracterizam cada modelo.

As ações de resposta (7, 8, 11, 21-23, 25-30, 32-37) englobam as medidas regulatórias aplicadas pela ARN, como o *recall* de medicamentos com falhas ou desvios e ilegais, a proibição ou suspensão da fabricação ou de outras etapas da cadeia produtiva desses produtos e as implicações legais e criminais, com aplicação de penalidades aos infratores (no caso de medicamentos falsificados). Compreendem, ainda, ações de comunicação e cooperação (8, 9, 11, 26, 27, 29, 30, 34, 36, 37), como sistema de alerta rápido, níveis de alertas adequados ao público-alvo e à gravidade do risco e troca de informações em redes internacionais no modelo proativo.

### Processos de recall dos medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados

Para os medicamentos abaixo do padrão, segundo os artigos (7, 8, 21, 23, 25-30, 32, 34, 36, 37), o processo de *recall* pode ser iniciado voluntariamente pela empresa responsável, que notifica a respectiva ARN e aciona a cadeia produtiva para a retirada do produto defeituoso. O *recall* compulsório acontece

FIGURA 1. Fluxograma de seleção dos estudos que compuseram a revisão integrativa, 2007 a 2019



por determinação da ARN, após investigação e comprovação da irregularidade.

Considerando os dados quantitativos apresentados por alguns estudos, o *recall* voluntário foi mais frequente no Canadá (23), em Portugal (36), nos Estados Unidos (25, 27) e no Reino Unido (37). No estudo sobre o Brasil (21) predominou o *recall* compulsório, determinado pela ARN. Identificou-se que os medicamentos abaixo do padrão podem ser recolhidos por vários motivos (7, 8, 21, 23-28, 33-37), inclusive rotulagem/embalagem incorreta, problemas na estabilidade, ineficácia terapêutica, contaminação e desvios na dosagem, entre outros.

Os medicamentos falsificados são produzidos como “cópia” do produto original, mas em condições geralmente insalubres, e podem conter substâncias químicas desconhecidas, impurezas e contaminantes, entre outros (9, 11, 33-37, 37). A fabricação

desses produtos é caracterizada em muitos países como um ato criminoso, que pode causar um enorme prejuízo não só financeiro e social, mas também impacto na saúde pública, inclusive o aumento da morbidade e mortalidade (11, 37).

Em decorrência do aumento no número de farmácias *on-line*, a internet foi apontada como um canal que facilita o acesso a medicamentos SF/NR (11, 32, 37). No entanto, esses produtos também foram detectados em cadeias de abastecimento oficiais, como a do Reino Unido, que registrou 11 casos em farmácias e atacadistas no período de 2001 a 2011 (37).

Foram identificadas diferentes terminologias (por exemplo, sistema, processo, procedimento, método, prática, estratégia) para designar a sistemática de ação de *recall* de medicamentos (7, 8, 21, 22, 25-27, 29, 30, 32-34, 36, 37). Também foram identificadas diversas ações que compõem um *recall*, realizadas pelas

TABELA 1. Estudos selecionados na revisão integrativa, 2007 a 2019\*

Objetivo/delineamento <sup>b</sup>	Referência	Abrangência	Principais achados <sup>b</sup>
Comparar os procedimentos de <i>recall</i> dos países da ASEAN. Estudo descritivo.	Jabeen et al. (7)	Regional; Ásia	Atuação semelhante entre os países. Compara com os Estados Unidos. Destaque para as funções das ARNs e das empresas.
Identificar a relação entre vigilância sanitária, <i>recall</i> e bioética. Estudo descritivo.	Macedo et al. (21)	Brasil	Papel protetor do Estado. Atuação reativa da ARN e responsabilização das empresas que descumprem a legislação e expõem a população a riscos.
Comparar o sistema de <i>recall</i> de medicamentos entre Brasil e Portugal. Estudo descritivo.	Alves e Kallas Filho (22)	Brasil e Portugal	As legislações e os processos de <i>recall</i> são semelhantes, mas, no Brasil, a falta de informação e transparência compromete a efetividade.
Analisar a qualidade e segurança dos medicamentos no Canadá. Estudo retrospectivo.	Almuzaini et al. (23)	Canadá	Melhorias nas políticas e nos regulamentos; monitoramento eficaz da ARN e ciclos de inspeções das BPF.
Aplicar ferramenta estatística para analisar os dados de <i>recall</i> da FDA. Estudo multidimensional.	Eissa (24)	Estados Unidos	Solução eficaz para monitorar e detectar desvios, prever tendências de <i>recalls</i> e orientar as ARNs nas ações de controle.
Analisar as características dos <i>recalls</i> de medicamentos nos Estados Unidos. Estudo retrospectivo.	Hall et al. (25)	Estados Unidos	Atuação da ARN, com monitoramento via painel de <i>recalls</i> e inspeções. Detalhamento dos motivos e decisão baseada na gravidade do risco.
Demonstrar as definições, as responsabilidades e os procedimentos de <i>recall</i> . Estudo retrospectivo.	Nagaich e Sadhna (26)	Estados Unidos	Atuação mediante notificação da empresa, reclamação do consumidor ou monitoramento da ARN. Plano, classificação de risco, supervisão, cronograma, alertas e avaliação de eficácia.
Descrever os processos de <i>recall</i> de medicamentos. Estudo descritivo.	Terrie (27)	Estados Unidos	Medidas para fortalecer e modernizar o processo. Atuação da ARN que supervisiona e avalia as empresas. Plano de ação, comunicação, avaliação de eficácia e eficiência do plano.
Identificar frequência, causas e extensão dos <i>recalls</i> e avaliar a comunicação de risco. Estudo retrospectivo.	Wang et al. (8)	Estados Unidos	Classificação de risco, tipo, alerta e comunicação. Atuação da ARN na proposta de melhorias de comunicação na rastreabilidade.
Demonstrar a viabilidade de detecção dos medicamentos SF/NR na internet. Estudo retrospectivo.	Yom-Tov (28)	Estados Unidos	Abordagem proativa, com aplicação do algoritmo para monitorar os dados da internet e detectar rapidamente possíveis produtos defeituosos.
Comparar as diretrizes de <i>recall</i> de medicamentos entre os Estados Unidos e a União Europeia. Pesquisa avaliativa.	Dharmesh et al. (29)	Estados Unidos e União Europeia	Poucas diferenças nas diretrizes: regulamentos, notificação, tipo, classificação de riscos, sistema de alerta rápido e avaliação. Atuação das ARNs.
Comparar os procedimentos de <i>recall</i> entre os Estados Unidos e a Índia. Pesquisa avaliativa.	Gopal et al. (30)	Estados Unidos e Índia	Atuação das ARNs, incluindo a farmacovigilância. Monitoramento das empresas que devem realizar simulações de <i>recall</i> e implantar o sistema de gestão da qualidade de medicamentos.
Avaliar a eficácia de algoritmo que identifica medicamentos SF/NR. Estudo retrospectivo.	Juhlin et al. (31)	Global	O uso do algoritmo possibilita a detecção de alguns casos de medicamentos SF/NR no sistema de farmacovigilância global, coordenado pela OMS.
Avaliar a circulação dos medicamentos recolhidos na internet e comparar o estado do registro desses medicamentos na China e na Índia. Pesquisa avaliativa.	Mackey et al. (32)	Global	Vários <i>sites</i> comercializando medicamentos recolhidos/proibidos e ainda registrados na China e Índia. Harmonização internacional para aprovação/remoção de medicamentos e restrição/regulamentação do comércio eletrônico.
Descrever as ações de prevenção, detecção e resposta da OMS. Estudo descritivo.	Nayyar et al. (9)	Global	Desenvolver cooperação, compartilhar dados, ser transparente e atuar em redes/parcerias com as instituições ligadas ao problema. Atuação da OMS e estratégias globais.
Apresentar as características dos medicamentos SF nos países em desenvolvimento e na Índia. Estudo descritivo.	Gautam et al. (11)	Índia	Atuação macro: cooperação internacional, multissetorial e multidisciplinar. Atuação micro: regulamentação, fiscalização, conscientização e vigilância. Fortalecer o sistema regulatório: rastreabilidade, inovações técnicas, laboratórios e envolvimento das partes interessadas.
Investigar a extensão dos medicamentos SF/NR na Índia. Estudo descritivo.	Khan e Khar (33)	Índia	Fortalecer o sistema regulatório: contratação de inspetores; melhorias nos regulamentos e laboratórios; rastreabilidade; inspeção de BPF no exterior; entre outras.
Analisar o procedimento de <i>recall</i> na Índia, África do Sul e China e avaliar as ações das ARNs. Estudo descritivo.	Venkatesh et al. (34)	Índia, África do Sul e China	Normas, classificação de risco, tipo, cronograma, monitoramento, avaliação da eficácia, alerta e comunicação. Desenvolver qualificação, inspecionar BPF; laboratórios; e tecnologias. Melhorar o processo de <i>recall</i> e controle das importações.

(Continua)

TABELA 1. (Cont.)

Objetivo/delineamento <sup>a</sup>	Referência	Abrangência	Principais achados <sup>b</sup>
Descrever as características da estrutura regulatória e analisar a qualidade dos medicamentos no Paquistão. Estudo descritivo.	Rasheed et al. (35)	Paquistão	Estrutura regulatória recente. Desenvolver qualificação; cooperação internacional; rastreabilidade; atuação baseada em riscos e padrões internacionais para BPF; aprimorar laboratórios analíticos; entre outras.
Analisar os <i>recalls</i> de medicamentos em Portugal. Estudo retrospectivo.	Reis et al. (36)	Portugal	Atuação da ARN. Sistema de Alerta Rápido da UE. Demonstra a relação entre o tempo de detecção e o tempo de exposição.
Determinar a extensão de medicamentos SF no Reino Unido. Estudo retrospectivo.	Almuzaini et al. (37)	Reino Unido	Notificações, classificação de risco e alertas. Intensificação da farmacovigilância e implantação do programa de comunicação, colaboração e regulamentação contra os falsificados.

<sup>a</sup> 21 estudos incluídos.

<sup>b</sup> ARN: autoridade reguladora nacional; ASEAN: Associação de Nações do Sudeste Asiático; BPF: boas práticas de fabricação; FDA: *Food and Drug Administration*; OMS: Organização Mundial da Saúde; SF/NR: medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados.

ARNs, como planejamento, definição de cronograma, acompanhamento/supervisão, métodos de alertas e comunicados, auditoria, encerramento e avaliação da eficácia, entre outras. São destacadas a classificação de riscos e a análise de causa raiz, que foram citadas pela maioria dos estudos (7, 8, 21, 23, 25-30, 32-34, 36, 37).

Alguns estudos (7, 9, 23, 29, 30, 34) compararam o processo de *recall* e algumas estratégias desenvolvidas pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos com os processos e estratégias utilizados em outros países/regiões. Verificou-se que poucas ARNs realizam avaliação da eficácia do *recall*, restringindo sua atuação ao acompanhamento do cronograma de recolhimento dos produtos e/ou à aplicação das penalidades previstas aos infratores, características de uma abordagem passiva-reativa.

## DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que a principal finalidade da vigilância e controle dos medicamentos na pós-comercialização é proteger a saúde da população; porém, a atuação é bastante diversificada e desigual entre os países (1). O agrupamento das estratégias descritas em dois modelos, passivo-reativo e proativo, representa um esquema didático de síntese dos resultados, pois, na prática, as estratégias são dinâmicas, cíclicas, convergentes e complementares, refletindo o aperfeiçoamento das ações existentes ou a concepção de novas ações para enfrentamento do problema.

Os estudos com abrangência global (9, 31, 32) revelaram uma preocupação com o comércio eletrônico de medicamentos falsificados e não registrados, sugerindo inovações tecnológicas, como a validação de algoritmo para detecção precoce através do sistema internacional de farmacovigilância da OMS (31). Apenas um estudo comparativo (34) envolveu representante do continente africano, apesar da preocupação da OMS com o fortalecimento dos sistemas regulatórios nessa região. Nas Américas, as publicações se originaram nos Estados Unidos, Canadá e Brasil, sendo dos Estados Unidos a maior produção científica sobre a temática. Os estudos descritivos e retrospectivos foram os mais frequentes, pois analisaram o problema pós-*recall* e forneceram dados para avaliar tendências, propor estratégias e antecipar futuros *recalls* (24, 28).

Em virtude da forte atuação do sistema regulatório estadunidense, muitos países usam a FDA como referência na implantação de ações, embora haja também o esforço concentrado dos Estados-Membros da OMS em orientar os países sobre as diferentes formas de atuação na vigilância e no controle do mercado. Vale destacar o crescimento do número de publicações nos últimos 5 anos e a adoção das definições estabelecidas em 2017 pela OMS (3) para os termos “abaixo do padrão”; “falsificados” e “não registrados”, sugerindo tentativa de consenso entre os países.

O Paquistão, por exemplo, estabeleceu uma ARN somente em 2012 e implementou um sistema nacional de farmacovigilância. Em 2018, o país tornou-se membro do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos da OMS e passou a trocar informações sobre medicamentos SF/NR (35).

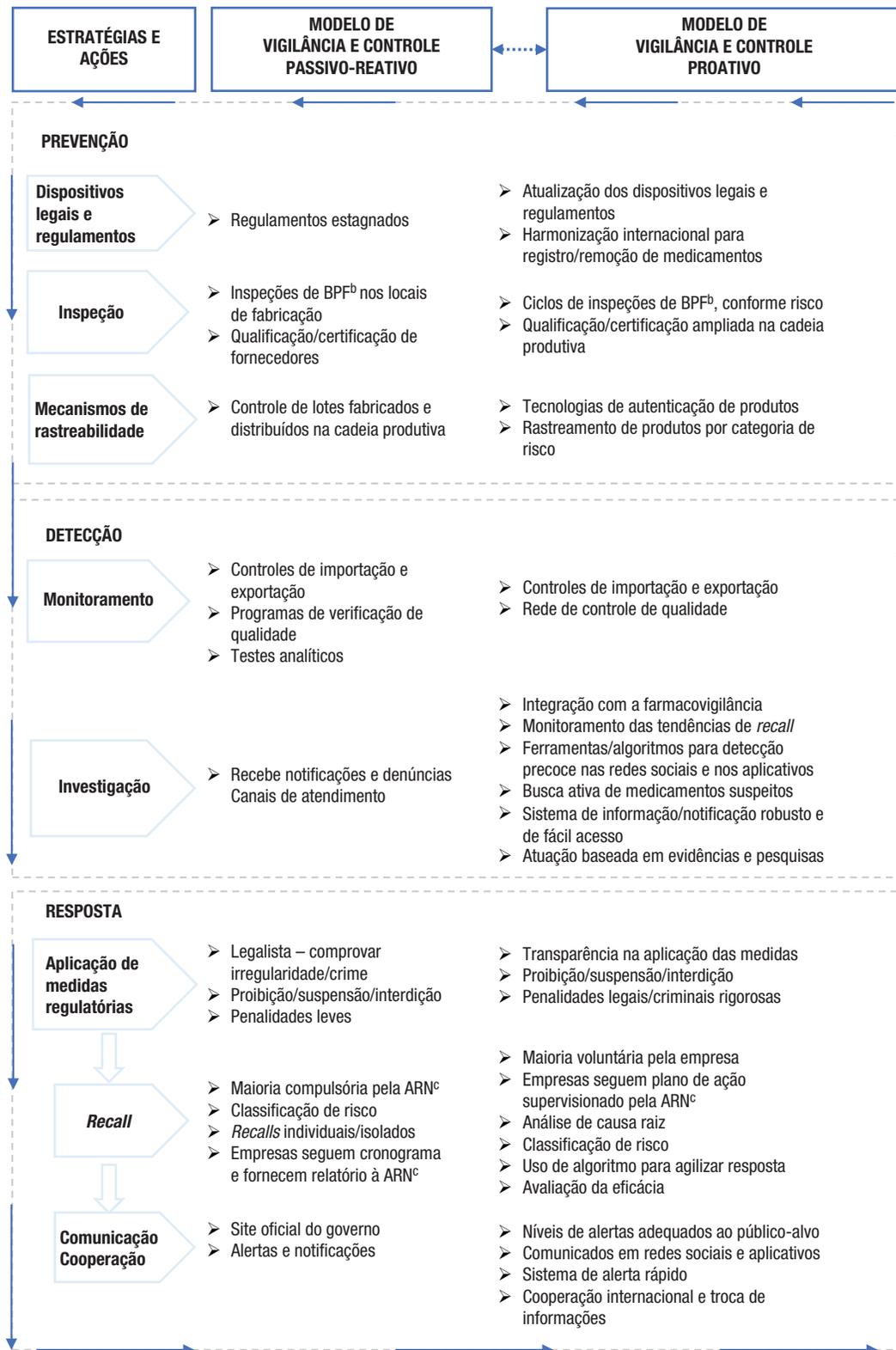
Na prevenção, constata-se que o modelo proativo busca convergir estratégias de pré- e pós-comercialização, tanto nacionais quanto internacionais, para manter a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos no mercado. A harmonização internacional para aprovação/remoção de medicamentos e os ciclos de inspeção das BPF são exemplos que contribuem para a prevenção e a detecção de medicamentos abaixo do padrão e para a inibição dos falsificados e não registrados, que tentam entrar na cadeia normal de abastecimento do país (32, 39, 40).

Destaca-se que as notificações das empresas ou dos profissionais de saúde, somadas às denúncias dos consumidores, são fontes de evidências no que se refere à detecção dos produtos suspeitos, sendo um aspecto típico, mas não exclusivo, do modelo passivo-reativo. A Índia, por exemplo, implantou um programa de recompensa financeira para denúncias válidas de produtos suspeitos como estratégia para redução da subnotificação no país (33).

A complementariedade dos modelos pode ser observada no fato de que uma ARN não pode deixar de receber denúncias (atitude mais típica do modelo passivo-reativo), por exemplo, mesmo depois de implantar um sistema de busca ativa dos produtos suspeitos no mercado (estratégia mais comum no modelo proativo). No entanto, a subnotificação pode causar atrasos na investigação e resposta pelas ARNs (41), o que exige uma abordagem proativa do sistema regulatório.

Na estratégia de resposta, o *recall* de medicamentos parece ser a medida mais eficaz (21, 27) de proteção da saúde da população. Embora haja diferentes termos para designar os processos

**FIGURA 2. Modelos de atuação da vigilância e controle de medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados identificados na revisão integrativa<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Incluídos 21 artigos.

<sup>b</sup> BPF: Boas práticas de fabricação.

<sup>c</sup> ARN: Autoridade reguladora nacional.

de *recall* dos medicamentos SF/NR, fica evidente a preocupação com a gravidade, a natureza e a extensão do problema quando a maioria dos sistemas regulatórios realiza algum tipo de classificação dos riscos para subsidiar a decisão e estabelecer prioridades.

O modelo passivo-reativo é mais simples e comum, aparelhado para receber denúncias e notificações espontâneas por diversos canais de atendimento. Dessa forma, fica limitado na sua capacidade para investigar, testar amostras e responder satisfatoriamente ao problema, tomando decisões com base em dados pouco confiáveis, mesmo que o *recall* compulsório seja a medida mais frequente. Esse modelo parece ser mais frequente em países onde os sistemas regulatórios se apresentam mais fracos, ou seja, países de baixa renda ou menos desenvolvidos (1, 3, 9, 35, 37).

O modelo proativo é mais completo, robusto e sofisticado. São desenvolvidas estratégias, inovações e tecnologias para realizar pesquisas e rastrear dados, em uma busca ativa por produtos suspeitos no mercado. A abordagem proativa permite que as ARN tomem decisões baseadas em fortes evidências e informações confiáveis (3, 24), proporcionando um ambiente regulatório favorável ao *recall* voluntário. Esse modelo está mais ligado aos países desenvolvidos, que dispõem de sistemas regulatórios bem estruturados, pessoal qualificado, autonomia e governança para melhor desempenhar a função de proteção da saúde da população (3).

Considerando a magnitude e a complexidade do problema, as estratégias coordenadas pela OMS buscam potencializar a rede internacional de pontos focais para *benchmarking*, suporte técnico, produção de dados e indicadores, harmonização de procedimentos/requisitos e promoção de capacitações para os representantes de cada país (3). Entretanto, poucos avanços são percebidos, uma vez que alguns países não dispõem de recursos para se estruturar e possuem capacidade técnica limitada para responder de maneira satisfatória ao que a OMS propõe no seu sistema global de vigilância e controle (9). São indispensáveis ações coordenadas e integradas que fortaleçam as capacidades dos sistemas regulatórios de medicamentos, visando a uma resposta mais efetiva ao grave problema de saúde pública (3).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão contribui para a atualização do conhecimento sobre vigilância e controle de medicamentos na pós-comercialização ao identificar estratégias que possam ser implantadas pelos países e caracterizar os processos de *recall* de medicamentos SF/NR desenvolvidos pelos sistemas regulatórios.

Entre as limitações deste estudo, aponta-se a inclusão apenas de artigos publicados e completos, sem acrescentar dados dos *sites* das ARNs ou da literatura cinzenta, o que pode ter desconsiderado achados mais próximos da realidade de cada país. Nesse sentido, não foi possível identificar os modelos de atuação predominantes por país/região/continente, considerando o pequeno número de estudos da África e da Ásia e a ausência de estudos na Oceania. Também há predominância das estratégias de resposta, podendo haver outros estudos que aprofundem a análise sobre a prevenção e a detecção de medicamentos SF/NR. Acrescenta-se o fato de que algumas estratégias podem ter sofrido alterações após a publicação do estudo ou até mesmo ter sido inativadas em virtude da pandemia de COVID-19.

O estudo permitiu a identificação de estratégias de vigilância e controle voltadas às ações de prevenção, detecção e resposta, incluindo o *recall* de medicamentos SF/NR, desenvolvidas pelos sistemas regulatórios. Foi possível agrupar as estratégias em dois modelos de atuação (um proativo e outro passivo-reativo), que se diversificam conforme o nível de desenvolvimento, a capacidade regulatória e a realidade de cada país/região/continente. Em geral, as estratégias são dinâmicas, cíclicas e parecem transitar entre os dois modelos, às vezes se complementando e às vezes concorrendo entre si.

A complexidade e a magnitude do problema exigem esforços, investimentos e mudanças profundas na abordagem, nos processos e nas capacidades dos sistemas regulatórios. Nesse sentido, as estratégias de vigilância e controle de medicamentos SF/NR poderiam convergir para um modelo híbrido, combinando a variabilidade das ações aqui apresentadas com uma abordagem sistêmica, global, multisetorial e multidisciplinar, o que poderia ser objeto de novos estudos para avaliar o desempenho e a tendência de cada modelo.

**Contribuição dos autores.** MAFM e MDAS conceberam a ideia original e o protocolo de pesquisa. MAFM foi responsável pela coleta e sistematização dos dados; MAFM, MDAS e GL analisaram os dados; interpretaram os resultados, redigiram e revisaram o manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final.

**Conflitos de interesse.** Nada declarado pelos autores.

**Declaração.** As opiniões expressas no manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPSP/PAJPH ou da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. Genebra: WHO; 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513432> Acessado em 12 de julho de 2019.
- World Health Organization (WHO). Substandard and falsified medical products. 2018. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/substandard-and-falsified-medical-products#tab-tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/substandard-and-falsified-medical-products#tab-tab_1) Acessado em 15 de novembro de 2021.
- World Health Organization (WHO). Global surveillance and monitoring system for substandard and falsified medical products. Genebra: WHO; 2017. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMSreport\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMSreport_EN.pdf?ua=1) Acessado em 22 de agosto de 2019.
- World Health Organization (WHO). 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified. Genebra: WHO; 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified> Acessado em 15 de novembro de 2021.
- World Health Organization (WHO). Market surveillance and control (MC): indicators and fact sheets. Em: WHO Global

- Benchmarking Tool Plus (Gbt+) for Evaluation of National Regulatory System of Medical Products. Geneva: WHO; 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/04-gbt-mc-rev-ver-1nov2018-final-adjusted> Acessado 10 de novembro de 2021. Pp. 51.
6. World Health Organization (WHO). Global surveillance and monitoring system. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/who-global-surveillance-and-monitoring-system> Acessado em 24 de novembro de 2021.
  7. Jabeen S, Sridhar S, Balamuralidhara V. Drug recall procedure in ASEAN countries. *Res J Pharm Technol.* 2019;12(12):6041-8. doi: 10.5958/0974-360X.2019.01049.7
  8. Wang B, Gagne JJ, Choudhry NK. The epidemiology of drug recalls in the United States. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1110-1. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2013
  9. Nayyar GML, Breman JG, Mackey TK, Clark JP, Hajjou M, Littrell M, et al. Falsified and substandard drugs: stopping the pandemic. *Am J Trop Med Hyg* 2019;100(5):1058–65. doi: 10.4269/ajtmh.18-0981
  10. Newton PN, Green MD, Fernández FM. Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(3):99–101. doi: 10.1016/j.tips.2009.11.005
  11. Gautam CS, Utreja A, Singal GL. Spurious and counterfeit drugs: a growing industry in the developing world. *Postgrad Med J.* 2009;85(1003):251–6. doi: 10.1136/pgmj.2008.073213
  12. Whitemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546–53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
  13. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Context Enferm.* 2008;17(4):758–64. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&tlng=pt). Acessado em 21 de julho de 2020.
  14. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Baldini Soares C, Khalil H, Parker D. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). Em: *Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis.* JBI; 2020. doi: 10.46658/JBIMES-20-12
  15. World Health Organization (WHO). Counterfeit medicines: an update on estimates. Geneva: WHO; 2006. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf> Acessado em 7 de fevereiro de 2022.
  16. Mendeley. Mendeley Desktop. Disponível em: <https://www.mendeley.com/reference-management/mendeley-desktop> Acessado em 12 de julho de 2017.
  17. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467. doi: 10.7326/M18-0850
  18. Botelho LLR, Cunha CC de A, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gest Soc.* 2011;5(11):121-36. doi: 10.21171/ges.v5i11.1220
  19. Phillips AB, Merrill JA. Innovative use of the integrative review to evaluate evidence of technology transformation in healthcare. *J Biomed Inform.* 2015;58:114–21. doi: 10.1016/j.jbi.2015.09.014
  20. Friese S, Soratto J, Pires D. Carrying out a computer-aided thematic content analysis with ATLAS.ti. *MMG Work Pap* 18–02. 2018. Disponível em: [http://www.mmg.mpg.de/62142/WP\\_18-02\\_Friese-Soratto-Pires\\_AtlasTI.pdf](http://www.mmg.mpg.de/62142/WP_18-02_Friese-Soratto-Pires_AtlasTI.pdf) Acessado em 12 de setembro de 2020.
  21. Macedo I, Reis S, Garrafa V. Vigilância sanitária: recolhimento de medicamentos na legislação brasileira. *Rev Bioet.* 2010;18(3):623–35. Disponível em: [https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/issue/view/36](https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/issue/view/36). Acessado em 22 de agosto de 2020.
  22. Alves AM, Kallas Filho E. Recall de medicamentos. *Rev Direito Sanit.* 2017;18(2):157-74. doi: 10.11606/issn.2316-9044.v18i2p157-174
  23. Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Quality of medicines in Canada: a retrospective review of risk communication documents (2005-2013). *BMJ Open.* 2014;4(10):e006088. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006088
  24. Eissa ME. Drug recall monitoring and trend analysis: a multidimensional study. *Glob J Qual Saf Healthc.* 2019;2(2):34–9. doi: 10.4103/JQSH.JQSH\_3\_19
  25. Hall K, Stewart T, Chang J, Freeman MK. Characteristics of FDA drug recalls: a 30-month analysis. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(4):235-40. doi: 10.2146/ajhp150277
  26. Nagaich U, Sadhna D. Drug recall: an incubus for pharmaceutical companies and most serious drug recall of history. *Int J Pharm Investig.* 2015;5(1):13-9. doi: 10.4103/2230-973X.147222
  27. Terrie YC. Overview of the FDA's drug-recall process. *US Pharm.* 2019;44(9):28–31. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/overview-of-the-fdas-drugrecall-process> Acessado em 30 de agosto de 2020.
  28. Yom-Tov E. Predicting drug recalls from internet search engine queries. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2017;5:4400106. doi: 10.1109/JTEHM.2017.2732945
  29. Dharmesh B, Venkatesh MP, Kumar TMP. Pharmaceutical product recall in USA and EU: comparative analysis. *Int J Pharm Clin Res.* 2018;10(4):102–6.
  30. Gopal PNV, Anusha P, Lakshmi T, Nagabhushanam MV, Reddy DN. Contingent analysis and evaluation of pharmaceutical product recall procedure of USA and India. *World J Pharm Sci.* 2014;2(12):1728–35.
  31. Juhlin K, Karimi G, Andér M, Camilli S, Dheda M, Har TS, et al. Using VigiBase to identify substandard medicines: detection capacity and key prerequisites. *Drug Saf.* 2015;38(4):373-82. doi: 10.1007/s40264-015-0271-2
  32. Mackey TK, Aung P, Liang BA. Illicit internet availability of drugs subject to recall and patient safety consequences. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(6):1076-85. doi: 10.1007/s11096-015-0154-8
  33. Khan AN, Khar RK. Current scenario of spurious and substandard medicines in India: a systematic review. *Indian J Pharm Sci.* 2015;77(1):2-7. doi: 10.4103/0250-474x.151550
  34. Venkatesh MP, Bigoniya D, Pramod Kumar TM. Pharmaceutical product recall procedures in India, South Africa and China. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2017;46(2):98–104.
  35. Rasheed H, Hoellein L, Bukhari KS, Holzgrabe U. Regulatory framework in Pakistan: situation analysis of medicine quality and future recommendations. *J Pharm Policy Pract.* 2019;12:23. doi: 10.1186/s40545-019-0184-z
  36. Reis ATM, Berardo BFR, Loureiro R. Quality of medicines in Portugal: a retrospective review of medicine recalls (2000-2015). *PDA J Pharm Sci Technol.* 2018;72(1):44-9. doi: 10.5731/pdajpst.2017.007567
  37. Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Substandard and falsified medicines in the UK: a retrospective review of drug alerts (2001-2011). *BMJ Open.* 2013;3(7):e002924.
  38. Rojas-Cortés R. Substandard, falsified and unregistered medicines in Latin America, 2017-2018. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e125. doi: 10.26633/RPSP.2020.125
  39. El-Jardali F, Akl EA, Fadlallah R, Oliver S, Saleh N, El-Bawab L, et al. Interventions to combat or prevent drug counterfeiting: a systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(3):e006290. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006290
  40. Fadlallah R, El-Jardali F, Annan F, Azzam H, Akl EA. Strategies and systems-level interventions to combat or prevent drug counterfeiting: a systematic review of evidence beyond effectiveness. *Pharmaceut Med.* 2016;30(5):263-276. doi: 10.1007/s40290-016-0156-4
  41. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2.

Manuscrito recebido em 17 de setembro de 2021. Aceito em versão revisada em 30 de novembro de 2021.

---

## Market surveillance and control of substandard, falsified and unregistered medicines: integrative review

### ABSTRACT

**Objective.** To identify the strategies employed by regulatory systems for the market surveillance and control of substandard, falsified, and unregistered medicines at the regional-global levels, especially regarding drug recall procedures.

**Method.** An integrative literature review was performed. Searches were performed in MEDLINE via PubMed, Embase, and SciELO to select articles published from 2007 to 2019 in English, Portuguese, and Spanish, covering national regulatory system initiatives, with a focus on the recall of substandard, falsified, and unregistered medicines.

**Results.** Of 483 articles initially identified, 21 global, regional, or national scope studies were selected. Prevention, detection, and response strategies, including drug recall, were grouped according to two broad market surveillance and control models (passive-reactive and proactive) used by regulatory systems. These models seem to combine passive and proactive, complementary or concurring actions that varied according to country development level and regulatory capacity. Although considered the most effective response for protection of populations, medicine recall was not implemented in a uniform manner in different regulatory systems as indicated by the studies.

**Conclusions.** Addressing the complexity and magnitude of the problem of substandard, falsified, and unregistered medicines will demand effort, investment, and profound changes in the approaches, processes, and capacity of regulatory systems, with market surveillance and control strategies possibly converging toward a hybrid, multisectoral, multidisciplinary, global, and systemic model of human health protection.

### Keywords

Product surveillance, postmarketing; drug recalls; counterfeit drugs; substandard drugs.

---

---

## Vigilancia y control de medicamentos subestándar, falsificados y no registrados: una revisión integral

### RESUMEN

**Objetivo.** Identificar las estrategias de actuación de los sistemas regulatorios en la vigilancia y control de los medicamentos subestándar, falsificados y no registrados a nivel regional-mundial, especialmente en lo que se refiere a los procesos de retirada de medicamentos del mercado (recall).

**Métodos.** Se realizó una revisión bibliográfica integral en las bases de datos de MEDLINE a través de PubMed, Embase y SciELO. Se seleccionaron los estudios publicados entre 2007 y 2019, en inglés, portugués y español, en los que se abordaban las estrategias elaboradas por los sistemas regulatorios de los países, con énfasis en la retirada de los medicamentos subestándar, falsificados y no registrados.

**Resultados.** De los 483 estudios identificados inicialmente, se incluyeron 21 publicaciones de ámbito nacional, regional o mundial. Las estrategias de prevención, detección y respuesta, incluida la retirada de medicamentos, se agruparon en dos modelos de actuación (pasivo-reactivo y proactivo) de los sistemas de regulación en la vigilancia y el control de los medicamentos. Estos modelos parecen combinar estrategias pasivas y proactivas, complementarias o concurrentes, que varían según el nivel de desarrollo de los países y su capacidad de regulación. Aunque la retirada de productos se considera la respuesta más eficaz para proteger a la población, según los estudios esta no se ha aplicado de manera uniforme en los sistemas de regulación.

**Conclusiones.** La complejidad y la magnitud del problema de los medicamentos subestándar, falsificados y no registrados exigen esfuerzos, inversiones y cambios profundos en el enfoque, los procesos y las capacidades de los sistemas de regulación; y las estrategias de vigilancia y control del mercado pueden converger hacia un modelo híbrido, multisectorial, multidisciplinar, mundial y sistémico de protección de la salud humana.

### Palabras clave

Vigilancia de productos comercializados; recall de medicamentos; medicamentos falsificados; medicamentos de baja calidad.

---