



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARCELO VOGLER DE MORAES

**Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise
sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de
cumprimento de seus requisitos**

Brasília

2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARCELO VOGLER DE MORAES

**Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise
sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de
cumprimento de seus requisitos**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho

Co-orientador: Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso

Brasília

2018

Vogler, Marcelo

Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos / MARCELO VOGLER; orientador Marcílio Cunha Filho; co-orientador Guilherme Gelfuso. == Brasília, 2018.

104 p.

Tese (Doutorado = Doutorado em Ciências da Saúde) == Universidade de Brasília, 2018.

1.Boas práticas de fabricação de medicamentos. 2. Medicamentos falsificados. 3. Regulação governamental. 4. Indústria Farmacêutica. 5. Tecnologia farmacêutica. I. Cunha Filho, Marcílio, orient. II. Gelfuso, Guilherme, co orient. III. Título.

MARCELO VOGLER DE MORAES

Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 08 de fevereiro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho (UnB)

Prof^a. Dr^a. Pérola de Oliveira Magalhães Dias Batista (UnB)

Prof^a. Dr^a. Patrícia Medeiros de Souza (UnB)

Dr^a. Zênia Maria Maciel Lavra (Ministério da Saúde)

Dr^a. Mônica da Luz Carvalho Soares (Anvisa) - SUPLENTE

Dedico este trabalho à Deus, sem o qual
eu não teria forças para terminá-lo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me deram educação e oportunidade de adquirir a instrução que me possibilitou ter chegado até aqui.

À minha esposa e ao meu filho, meus alicerces.

À professora Patrícia Medeiros de Souza, pelas suas orientações nos momentos críticos dessa trajetória.

À professora Pérola de Oliveira Magalhães Dias Batista, pela sua compreensão e resolutividade.

Ao amigo Agildo Mangabeira Guimarães Filho, pela sua inestimável ajuda com o tratamento estatístico dos dados.

RESUMO

Medicamentos com problemas de qualidade sempre demandaram trabalho e preocupação das autoridades sanitárias. Sua ocorrência está relacionada ao não cumprimento de um conjunto de regras a serem seguidas durante o processo fabril do medicamento, chamada de Boas Práticas de Fabricação (BPF). O presente estudo tem como objetivo analisar as BPF, procurando identificar as determinantes que interferem na sua evolução. Para isso, delinear-se duas frentes de trabalho: *i)* investigar o processo de transformação das BPF e as suas motivações; e *ii)* identificar as possíveis dificuldades por parte das indústrias farmacêuticas em atender as BPF, analisando os problemas de qualidade encontrados nos medicamentos comercializados e discutindo suas relações com os requisitos das BPF, sempre adotando como lócus de trabalho o Brasil. Durante a coleta de dados, observou-se no mercado brasileiro a presença de uma grande quantidade de medicamentos falsificados, medicamentos em desacordo com o registro sanitário e medicamentos sem registro sanitário, o que resultou na ampliação do escopo desse trabalho. O estudo foi conduzido com base em todas as medidas cautelares aplicadas aos medicamentos e às indústrias farmacêuticas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no período de 2009 a 2016. Como resultado, evidenciou-se a importância da inovação tecnológica e das novas práticas da qualidade incorporadas pelo segmento fabril farmacêutico como determinantes para a evolução das BPF. Constatou-se ainda, que as indústrias farmacêuticas enfrentam dificuldades para cumprir determinados requisitos das BPF já bastante consolidados e, muitas vezes, de aparente simples cumprimento.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabricação; Medicamentos falsificados; Indústria Farmacêutica; Regulação governamental; Tecnologia Farmacêutica

ABSTRACT

Drugs with quality problems have always demanded work and concern from health authorities. The occurrence of this type of problem is related to the non-compliance of a set of rules to be followed during the manufacturing process of the drug, called Good Manufacturing Practices (GMP). This study aims to analyze the Good Manufacturing Practices (GMP), trying to identify the determinants that interfere with its development. For this, outlined up two lines of work: *i*) to investigate the GMP transformation process and its motivations; and; *ii*) to identify the possible difficulties faced by pharmaceutical companies in meeting GMP, analyzing the quality problems found in marketed drugs and discussing their relationship with GMP requirements, always adopting Brazil as a working locus. During the data collection, the Brazilian market witnessed the presence of a large quantity of counterfeit drugs and unregistered/unlicensed drugs, which resulted in the expansion of the scope of this work. The study was conducted on the basis of all precautionary measures applied to drugs and pharmaceutical industries by the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), from 2009 to 2016. As a result, the importance of technological innovation and new practices of the quality incorporated by the pharmaceutical manufacturing segment as determinants for the evolution of GMP. It was also found that pharmaceutical companies face difficulties in complying with certain GMP requirements that are already well established and often of apparently simple compliance.

Keyword: Good Manufacturing Practices; Counterfeit Drugs; Drug Industry; Government Regulation; Pharmaceutical Technology.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 4.1 Microtecnologia: conjunto de tecnologias do processo fabril de medicamentos injetáveis..... p.37
- Figura 4.2 Quantitativo de subtemas presentes nos marcos regulatórios relacionados às BPF..... p.39
- Figura 5.1 Algoritmo para agrupamento das causas relacionadas a produtos que contribuíram para aplicação de medidas cautelares..... p.52
- Figura 5.2: Desvios de qualidade “relacionadas ao produto” discriminados pelas suas subcategorias no período de 2009 a 2016..... p.54
- Figura 5.3 Frequência de desvios de qualidade relacionados à mistura discriminados pelas linhas de produção no período de 2009 –a 2016..... p.56
- Figura 5.4 Percentual de recolhimento voluntário no período de 2009 a 2016..... p.58
- Figura 5.5: Diagramas de causa-efeito aplicados às subcategorias alterações físico-químicas de IFA/FF (A); mistura de material de embalagem (B); não conformidade com as especificações de material de embalagem (C); e alteração microbiológica (D)..... p.62
- Figura 5.6 Frequência em que componentes das BPF aparecem como possíveis causas dos desvios de qualidade nos Diagramas Causa-Efeito no período de 2009 a 2016..... p.68
- Figura 6.1 Algoritmo para agrupamento das causas relacionadas a aspectos regulatórios que contribuíram para aplicação de medidas cautelares..... p.82

Figura 6.2 Distribuição das causas relacionadas ao descumprimento de aspectos regulatórios que levaram aplicação de medidas cautelares pela Anvisa no período de 2009 a 2016..... p.83

Figura 6.3 Número de produtos falsificados no período de 2009 a 2016..... p.86

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Teste de Friedman aplicado aos cruzamentos relacionados a natureza das causas para aplicação de medida cautelar, a natureza do desvio de qualidade de produto e dos desvios de qualidade relacionados às linhas de produção.....	60
Tabela 5.2 - Tabela dos Agrupamentos dos cruzamentos relacionados a natureza das causas para aplicação de medida cautelar, a natureza do desvio de qualidade de produto e dos desvios de qualidade relacionados às linhas de produção.....	61
Tabela 6.1 - Teste de Friedman aplicado ao cruzamento das causas (subcategorias) relacionadas a problemas de natureza regulatória.....	84
Tabela 6.3 - Tabela dos Agrupamentos do cruzamento das causas (subcategorias) relacionadas a problemas de natureza regulatória.....	84

LISTA DE QUADROS

Quadro 4.1- Conteúdo presente na RDC nº17/2010 frente aos demais marcos regulatórios relacionados às BPF.....	29
Quadro 4.2 – Relação entre as BPF brasileira e as BPF da OMS.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF- Boas Práticas de Fabricação
DOU - Diário Oficial da União
FF - Forma Farmacêutica
EMA - *European Medicines Agency*
EUA - Estados Unidos da América
FDA - *Food and Drug Administration*
IFA - Insumo Farmacêutico Ativo
IFPMA - *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*
IMPACT - *Products Anti-Counterfeiting Task Force International Medical*
INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
ICPO-Interpol - International Criminal Police Organization
GSMS - Global Surveillance Monitoring System
MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
Mercosul - Mercado Comum do Sul
MS - Ministério da Saúde
Notivisa - Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
NIR - *Near Infra-red*
OMS - Organização Mundial da Saúde
P & D - Pesquisa & Desenvolvimento
PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
POP - Procedimento Operacional Padrão
Proveme - Programa de Verificação da Qualidade de Medicamentos
QbD - *Quality by Design*
RABS - *Restricted Access Barrier Systems*
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
RE - Resolução Específica
SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SPGV - Solução Parenteral de Grande Volume
TC - Tecnologia Complementar
TCU - Tribunal de Contas da União

TP - Tecnologia Principal

THERP - *Technique for human error-rate prediction*

TRS - *Technical Report Series*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. Objetivo geral.....	19
2.2. Objetivos específicos	19
3. MÉTODO.....	20
4. AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS E SUAS DETERMINANTES	22
4.1.Introdução:.....	24
4.2. Método:.....	26
4.3. Resultados e discussões:.....	28
4.4. Considerações finais:.....	41
4.5. Referências	42
5. A QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA.....	46
5.1. Introdução	48
5.2. Método	50
5.2.1. Coleta de dados	50
5.2.2. Sistematização dos dados	51
5.2.3. Diagramas de Causa-efeito	53
5.2.4.Tratamento Estatístico dos Dados	53
5.3. Resultados e Discussão.....	54
5.3.1. Avaliação geral dos desvios de qualidade	54
5.3.2. Validação estatística do modelo.....	59
5.3.3. Avaliação dos diagramas de causa-efeito	62
5.4. Considerações finais.....	69
5.5. REFERÊNCIAS	70
6. A PRESENÇA DE MEDICAMENTOS FALSIFICADOS E SEM REGISTRO SANITÁRIO NO MERCADO BRASILEIRO.....	77
6.1. Introdução	79

6.2. Método	81
6.3. Resultados e Discussão.....	83
6.4. Considerações finais.....	88
6.5 Referências	90
7. CONCLUSÃO	94
REFERÊNCIAS	98
APÊNDICE – FOLHA DE COLETA.....	101
ANEXO – ARTIGOS PUBLICADOS	103

1 INTRODUÇÃO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário. O cumprimento das BPF está orientado para a diminuição dos riscos inerentes à produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios de laboratório nos produtos terminados. Todos os requisitos das BPF giram em torno de antecipar e prevenir os problemas que podem ocorrer durante a fabricação de um medicamento. Os mais críticos, e que merecem muita atenção por parte do fabricante, são: *i)* não atendimento às especificações do produto após o término da produção; *ii)* mistura de unidades e embalagens estranhas ao lote fabricado; *iii)* contaminação microbiológica; e *iv)* contaminação cruzada (ANVISA, 2010).

O cumprimento das BPF é compulsório para todos os fabricantes de medicamentos, de acordo com o que determina a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 16 de abril de 2010 (ANVISA, 2010). Devido ao alto grau de complexidade e à tecnologia inerente à fabricação de um medicamento, o cumprimento dos requisitos presentes nas BPF exige, por parte das empresas, comprometimento e atenção, segundo Shafiei *et al.* (2013). O ambiente regulatório e as BPF como parte integrante deste é um dos mais importantes fatores externos que afetam a organização, os processos e a estratégia tecnológica de uma empresa.

Esse conjunto complexo de diretrizes de natureza técnica e regulatória está em constante transformação. De modo geral, cada versão das BPF traz consigo um fato novo, que pode ser a revisão, a inclusão ou a exclusão de algum requisito sanitário. Algumas dessas alterações, foram consequências de tragédias ocorridas durante o século XX envolvendo o uso de medicamentos sem qualidade, que acabaram por exigir uma resposta governamental frente a pressão da opinião pública (IMMEL, 2001). No entanto, a evolução das BPF, ao longo das últimas décadas refletida pelas inúmeras alterações em seu próprio texto, sugere a influência de outras determinantes que possam ter contribuído para sua transformação.

Não obstante às atualizações contínuas das BPF, bem como o seu aprimoramento, a produção de medicamentos com problemas de qualidade como consequência do descumprimento de seus requisitos é uma realidade no Brasil e no mundo. A dificuldade por parte das empresas em atender os requisitos presentes nas BPF é ilustrada em um levantamento da *European Medicines Agency* (EMA) realizado em 2006, em que um total de 7.452 deficiências foram registrados em 316 inspeções realizadas na Europa e em outros países por inspetores europeus, durante o período de 1995 a 2005 (EMA, 2007).

No Brasil, problemas ocorridos durante a fabricação de medicamentos também foram registrados nos últimos anos (BINACHIN *et al.*). Tais problemas, chamados de desvios de qualidade, se tornam mais significativos quando a empresa não é capaz de detectá-los antes da comercialização dos medicamentos, cuja qualidade foi afetada. Dados do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) revela que em 2014 foram registradas 17.076 notificações que contemplaram reclamações sobre a qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil (ANVISA, [entre 2015 e 2016]).

O conhecimento aprofundado das novas diretrizes introduzidas às BPF, assim como das dificuldades em atender seus requisitos, pode ser a chave para compreender melhor e dominar esse instrumento, melhorando a sua utilização, tanto por parte dos fabricantes de medicamentos, quanto pelas autoridades reguladoras, com reflexos diretos na qualidade dos medicamentos.

Apesar da abundante literatura técnica acerca das BPF, não há estudos científicos dedicados a destrinchar a natureza e os possíveis determinantes que interferem no cumprimento e na evolução das BPF. Nesse contexto, o presente estudo pretende realizar uma análise das BPF, a partir de duas frentes de trabalho: *i*) investigar o processo de transformação das BPF e as suas motivações; e *ii*) identificar as possíveis dificuldades por parte das indústrias farmacêuticas brasileiras em atender às BPF, analisando os problemas de qualidade mais comuns encontrados nos medicamentos no mercado e discutindo suas relações com os requisitos da BPF.

A tese está estruturada em Capítulos, sendo que os Capítulos 4, 5 e 6 referem-se a artigos já publicados (Capítulo 4) ou que ainda serão submetidos à publicação (Capítulos 5 e 6). No Capítulo 1 encontra-se a Introdução, cujo objetivo é apresentar o trabalho, definindo o problema e apresentando sua relevância. No

Capítulo 2 são definidos os objetivos geral e específicos do estudo, e no Capítulo 3 constam os métodos e técnicas utilizadas. O Capítulo 6 contempla as conclusões, limitações do trabalho e propostas de ações baseadas nos achados e reflexões resultantes do longo trabalho realizado. As referências dos artigos estão inseridas em cada Capítulo ao qual o artigo faz parte. As demais referências citadas nos Capítulos 1, 2 e 6 (que não fazem parte dos artigos) estão presentes na seção de Referências ao final do trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as BPF, procurando identificar as determinantes que interferem na sua evolução.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma análise comparativa da RDC nº 17/2010 em relação aos regulamentos que a antecederam, com vistas à identificação de suas determinantes.
- Analisar as causas que levaram aos desvios de qualidade encontrados nos medicamentos comercializados, a fim de vinculá-las aos requisitos das BPF que, provavelmente, foram descumpridos por apresentarem maior grau de dificuldade em seu cumprimento.

3 MÉTODO

O presente trabalho consiste em um estudo exploratório de natureza qualitativa, em que se utilizou como procedimento a pesquisa documental e a análise de conteúdo. Foi realizado o tratamento estatístico dos dados obtidos com vistas à permitir a comparação múltipla entre as categorias e as subcategorias definidas durante o estudo.

A fim de atender o primeiro objetivo específico da tese, foi utilizada aquela que é a expressão mais comumente usada para representar o tratamento dos dados de uma pesquisa qualitativa, a Análise de Conteúdo (MINAYO, 2000). Esse conjunto de técnicas de análise de comunicação tem como objetivo obter indicadores (quantitativos ou não) que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/recepção de mensagens, por meio de procedimentos sistemáticos e objetivos de descrição de seu conteúdo (BARDIN, 1977).

Inúmeras técnicas de Análise de Conteúdo foram desenvolvidas, sendo que cada uma delas enfatiza aspectos a serem observados nos textos dentro de pressupostos específicos. São elas: *i)* Análise da Expressão; *ii)* Análise das Relações; *iii)* Análise de Avaliação ou Representacional; *iv)* Análise da Enunciação; e *v)* Análise Temática. Nesse trabalho, foi utilizada a Análise Temática por ser a forma que melhor se adéqua à investigação qualitativa do material sobre saúde (MINAYO, 2000).

A noção de “tema” está ligada a uma afirmação a respeito de determinado assunto, comportando um feixe de relações que pode ser graficamente apresentado através de uma palavra, uma frase, um resumo. A Análise Temática consiste na definição de “núcleos de sentido” que compõem uma comunicação cuja presença ou frequência signifiquem alguma coisa para o objetivo analítico visado. Tradicionalmente, a Análise Temática se encaminha para a contagem de frequência das unidades de significação como definitórias do caráter do discurso. Por outro lado, qualitativamente a presença de determinados temas denota os valores de referência e os modelos de comportamento presentes no discurso (MINAYO, 2000). A Análise Temática foi aqui utilizada como instrumento metodológico para o tratamento de dados oriundos da pesquisa documental relacionada às BPFs nacionais.

Para tanto, adotou-se a RDC nº 17/2010 como marco referencial e foram considerados os seguintes documentos a serem analisados: *i)* Decreto nº 20.397/46; *ii)* Portaria MS nº 1/1954; *iii)* Portaria SVS/MS nº 16/1995; *iv)* RDC nº 134/2001; e *v)* RDC nº 210/2003 (ANVISA, 2010; BRASIL, 1946; BRASIL, 1954; BRASIL, 1995; ANVISA, 2001; ANVISA, 2003)

O segundo objetivo específico foi atendido através da utilização da pesquisa documental como procedimento. Foram utilizados somente dados públicos retirados das Resoluções Específicas (RE) da Anvisa publicadas em Diário Oficial da União (DOU), no período de 2009 a 2016 (MINAYO, 2012). Esse tipo de ato publicado pela Anvisa determina medidas cautelares a serem aplicadas às empresas ou a produtos (medicamentos), bem como traz consigo as justificativas para sua aplicação.

Para possibilitar o levantamento de dados e a produção de informação, foi elaborado e aplicado um algoritmo para que os desvios de qualidade fossem agrupados de acordo com a sua natureza, formando categorias e subcategorias (GOMES, 2002). Essa prática visou relacionar as subcategorias à um determinado grupo de possíveis causas que levaram a um desvio de qualidade que subsidiou a aplicação da penalidade por parte da Anvisa. Os dados foram coletados através do preenchimento de uma ficha elaborada para esse fim e aplicado um tratamento estatístico através da realização do teste não-paramétrico de Friedman, indicado quando os pressupostos de normalidade não estão assegurados ou quando as variações são possivelmente diferentes entre populações (GIBBONS, 2003).

Com o intuito de relacionar as possíveis causas para o surgimento dos desvios de qualidade identificados, foram elaborados Diagramas de Causa-Efeito que permitem levantar as causas-raízes de um problema, analisando todos os fatores que envolvem a execução do processo (ISHIKAWA, 1986).

4 AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS E SUAS DETERMINANTES

RESUMO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) consiste em um instrumento de regulação governamental que garante que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados pelas indústrias farmacêuticas de acordo com padrões de qualidade previamente estabelecidos. Têm por objetivo gerenciar e minimizar os riscos inerentes à fabricação de medicamentos com vistas à garantir a qualidade, a eficácia e a segurança do produto acabado. Desde o seu surgimento, várias versões se sucederam no Brasil e no mundo. Esse trabalho se propõe analisar as BPF por meio da análise de conteúdo dos marcos regulatórios brasileiros, identificando as determinantes que podem explicar a sua evolução através das últimas décadas. As BPF publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foram decompostas em temas e subtemas e suas versões, presentes nos cinco marcos regulatórios estudados, foram avaliadas. Foi possível comprovar, na evolução dos requisitos de fabricação de medicamentos, a interferência do surgimento de novas tecnologias e a influência de novas práticas relacionadas à qualidade, identificando, dessa forma, a dinâmica de transformação das BPF e permitindo que essas determinantes contribuam no seu processo de atualização.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabricação; Regulamentação Governamental; Indústria Farmacêutica; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Tecnologia

Good Manufacturing Practices of Medicines and their Determinants

ABSTRACT

Good Manufacturing Practices (GMP) consists of a governmental regulatory instrument that ensures that drugs are consistently produced and controlled by the drug industry in accordance with previously established quality standards. They are designed to manage and minimize the inherent risks involved in the manufacture of drugs in order to ensure the quality, efficacy and safety of the finished product. Since its inception as we know it today, several versions have taken place in Brazil and worldwide. This work proposes to analyze BPF, through the analysis of the content of Brazilian regulatory frameworks, identifying the determinants that can explain its evolution through the last decades. GMPs published by the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) were broken down into topics and subtopics and their versions present in the five regulatory frameworks studied were evaluated. It was possible to prove, in the evolution of drug manufacturing requirements, the interference of the emergence of new technologies and the influence of new practices related to quality, thus identifying the GMP transformation dynamics and allowing these determinants to contribute to your upgrade process.

Key words: Good Manufacturing Practices; Government Regulation; Drug Industry; Brazilian Health Surveillance Agency; Technology.

4.1 INTRODUÇÃO:

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) é o instrumento regulatório e técnico, que garante que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade previamente estabelecidos. Têm como objetivo o gerenciamento e minimização dos riscos envolvidos na fabricação de medicamentos, com vista a garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto acabado (WHO, 2014). As BPF surgem como uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1967, com o intuito de subsidiar os esforços despendidos pelos seus Estados Membros para melhorar a qualidade dos medicamentos comercializados (WHO, 1969). O documento aprovado na XXI Assembleia Mundial de Saúde, intitulado “*Draft requirements for good manufacturing practices in the manufacture and quality control of drugs and pharmaceutical specialities*”, constitui o primeiro texto oficial que trata das regras de fabricação de medicamentos utilizando o termo BPF. Desde então, várias atualizações desse documento foram produzidas pela OMS ao longo das cinco décadas seguintes, sendo a última delas, em 2014 (WHO, 2014).

A evolução das regras de fabricação de medicamentos estão usualmente vinculadas a desastres de grande repercussão midiática, envolvendo a utilização de medicamentos sem qualidade que trouxeram graves prejuízos à saúde dos usuários, e, em alguns casos, levaram ao óbito dezenas de pacientes. De maneira ilustrativa, podem-se citar os incidentes envolvendo o medicamento sufatiazol, em 1941, nos Estados Unidos da América (EUA), episódio que deixou aproximadamente 300 mortos ou feridos devido a ingestão de comprimidos contaminados por fenobarbital e, ainda, o caso da falha no processo de inativação viral de um lote de vacina contra poliomielite na década de 1950, que fez com que 60 pessoas desenvolvessem poliomielite e outros 89 familiares contraíssem a doença, também nos EUA (IMMEL, 2001). Ainda hoje, acidentes fatais devido à falta de qualidade dos medicamentos continuam a ocorrer ao redor do mundo, inclusive no Brasil (BRASIL, 2006). Em resposta a cada uma dessas tragédias podem-se identificar várias ações governamentais subsequentes, tomadas pelas autoridades sanitárias de diferentes países, no sentido a adotar medidas restritivas relacionadas à fabricação de medicamentos (IMMEL, 2001). Contudo, seria precipitado afirmar que as frequentes

mudanças nas BPF são única e exclusivamente consequências das tragédias provocadas pelo uso de medicamentos sem qualidade.

Alguns autores relacionam o aumento da vigilância no sentido de se adotar medidas mais restritivas sobre um determinado objeto, como é o caso das BPF e suas atualizações, ao progresso tecnológico. Tenner (1997), discorrendo sobre as iatrogenias decorrentes das novas tecnologias, afirma que o progresso tecnológico impõe uma vigilância cada vez maior para a mesma dose de risco, já que o uso de tecnologias mais avançadas pode produzir resultados melhores, mas exige que seja feito sob estritos controles e critérios. Lucchese (2008) expõe exaustivamente as implicações do progresso tecnológico na Vigilância Sanitária. Segundo ele, com algumas exceções (tecnologias novas que simplificam a necessidade de controles), as inovações tecnológicas constituem-se de sistemas mais complexos e poderosos, com maior número de componentes, que intensificam a probabilidade de acontecer algo de errado. Por isso, novas tecnologias demandam maior vigilância, maior conhecimento dos recursos humanos, mais habilidade, maior capacidade individual e experiência (LUCCHESE, 2008).

Nesse sentido, se torna importante balizar o entendimento e a utilização do termo tecnologia. Dentre os vários conceitos e abordagens aplicáveis a este termo, o que mais se aproxima à realidade da fabricação de medicamentos é a conceituação de Blaumer (1980), que se refere ao conjunto de objetos físicos e operações técnicas (mecanizadas ou manuais) empregadas na transformação de produtos em uma indústria. Baseando-se nisso, Silva (2003) propôs uma nova abordagem do termo no campo da gestão da tecnologia em empresas de manufatura. O autor trabalhou os conceitos de macrotecnologia, referente ao conceito sistêmico dentro da organização (estrutura, criatividade, pessoas, informação, organização, etc..), e microtecnologia, relativo ao conjunto de tecnologias inter-relacionadas embutidas em um processo ou produto. A microtecnologia constitui-se, dessa forma, em Tecnologias Complementares (TC), contempladas em um processo ou em um produto, que, por sua vez, é denominado de Tecnologia Principal (TP). De acordo com essa abordagem, as TCs se sucedem de forma mais intensa e rápida que as TPs. Para o autor, a maioria das melhorias em produtos ocorre em decorrência do avanço das TCs e não das TPs. A caracterização das tecnologias empregadas na indústria farmacêutica pode facilitar o entendimento da dinâmica de evolução das BPF ao longo das últimas décadas.

Os estudos científicos pautados nas BPF de medicamentos e sua relação com as inovações tecnológicas, bem como outros possíveis determinantes, são bastante escassos. Nesse contexto, esse trabalho se propõe a investigar o processo de transformação das BPF e as suas motivações, adotando como lócus de avaliação o Brasil. A evolução da regulação sanitária brasileira em BPF e as referências internacionais que serviram como base foram analisadas de forma sistematizada, identificando os aspectos tecnológicos envolvidos e seu impacto nas BPF.

4.2 MÉTODO

Para a condução de uma pesquisa qualitativa baseada em uma análise de conteúdo, foi adotado como referencial teórico a versão atual das BPF no Brasil, a Resolução - RDC nº 17/2010, listada entre as mais importantes do mundo e cujo conteúdo é baseado no Anexo IV do Relatório nº 37 da OMS de 2003 e nas suas demais atualizações sobre o tema até aquele momento (MINAYO, 2000; BARDIN, 1979; PATEL & CHOTAI, 2008; VOGLER, 2010). Esse marco regulatório foi confrontado com suas antecessoras, ou seja, a RDC nº 210/2003 (baseada no Relatório nº 32 da OMS de 1992), a RDC nº 134/2001 (baseada no Relatório nº 32 da OMS de 1992) e a Portaria SVS/MS nº 16/1995 (baseada no Relatório nº 25 da OMS de 1975), bem como no Decreto nº 20.397/1946 e sua respectiva complementação, a Portaria MS nº 1/1954 (ANVISA, 2003; WHO, 1992; ANVISA, 2001; BRASIL, 1995; WHO, 1975; BRASIL, 1946; BRASIL, 1954).

Das técnicas disponíveis para a realização da análise de conteúdo, recorreu-se a análise temática, cuja presença de determinados temas denota os valores de referência e os modelos de comportamento presentes no objeto analisado. A RDC nº 17/2010 constitui-se em um marco regulatório bastante extenso, possuindo mais de 600 artigos, acrescidos de inúmeros parágrafos e incisos. Devido à necessidade da decomposição da RDC 17/2010 em temas e à ausência de referências para esse fim, utilizou-se a metodologia empregada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em seu programa de inspeções e apresentada no documento “*Compliance Program*

Guidance Manual for FDA Staff: Drug Manufacturing Inspections. Program 7356.002 – 01” (FDA, 2002). Nesse documento, a FDA dividiu as BFF em seis sistemas, de acordo com o seu formato e conteúdo. São eles: *i)* Qualidade; *ii)* Instalações e Equipamentos; *iii)* Materiais; *iv)* Produção; *v)* Embalagem e Rotulagem; e *vi)* Laboratórios de Controle.

Partindo-se desse racional, cada sistema foi definido como um tema no presente trabalho, que por, sua vez, foi decomposto em inúmeros subtemas que contemplam todos os requisitos técnicos do referencial teórico. O quadro 1 apresenta os subtemas da RDC nº 17/2010 e a sinalização sobre a presença ou ausência de tais requisitos técnicos nos demais marcos regulatórios analisados.

A classificação de “parcialmente” foi utilizada nos casos em que os requisitos, ainda que presentes encontravam-se descritos de forma incipiente e pouco clara. Essa mesma classificação foi utilizada nos casos em que o item se apresentava no Roteiro de Inspeção (Anexo III), e não no texto das BPF do marco regulatório (Anexo I). O roteiro de inspeção é um instrumento que funcionava como *check list*, em que cada item é classificado como “Imprescindível”, “Necessário”, “Recomendável” ou “Informativo” e encontra-se presente em 3 versões das BPF (Portaria nº 16/1995, RDC nº 134/2001 e RDC nº 210/2003). Por conferir maior liberdade à autoridade sanitária no momento da sua elaboração, muitas vezes o roteiro acabava por ser mais detalhado que o próprio texto da RDC.

Outra consideração metodológica relevante diz respeito à possível inserção do mesmo subtema em diferentes temas. Como exemplo, pode-se citar o subtema qualificação de equipamentos, que devido às suas características poderia ser inserido nos temas de “Produção”, “Embalagem e Rotulagem” e “Laboratórios de Controle”. Nesses casos, optou-se por inserir subtemas dessa natureza no tema de “Qualidade”, evitando-se duplicidades, sendo que a presença desses elementos somente foi considerada quando estavam contemplados em todas as áreas pertinentes previstas na referência utilizada (RDC nº 17/2010). Caso contrário o subtema foi classificado como parcialmente.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No Quadro 4.1 observa-se que os subtemas: pessoal, sistema de ar – estéreis e requisitos gerais de construção parecem balizar a elaboração das regras de fabricação de medicamentos desde os seus primórdios, já que estiveram presentes em todos marcos regulatórios, ainda que de forma parcial ou pouco desenvolvida.

A presença de requisitos relacionados a esses subtemas denotam a preocupação com aspectos relacionados à higiene, à limpeza e à possibilidade de contaminação microbiana em medicamentos, principalmente, nos estéreis.

Quadro 4.1- Conteúdo presente na Resolução-RDC nº17/2010 frente aos demais marcos regulatórios relacionados à Boas Práticas de Fabricação (continua)

	Subtemas	Decreto n° 20.397/1946	Portaria n° 16/1995	RDC n° 134/2001	RDC n° 210/2003	RDC n° 17/2010
Tema: Qualidade	Controle de mudanças	Ausente	Ausente	Parcialmente	Parcialmente	Presente
	Revisão periódica de produto	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
	Qualificação de fornecedores	Ausente	Ausente	Parcialmente	Parcialmente	Presente
	Auto-inspeção	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente	Presente
	Recolhimento	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente	Presente
	Reclamação / devolução	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
	Tratamento de desvios da qualidade/CAPA	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Estrutura organizacional	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Treinamento	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente	Presente
	Pessoal (Responsabilidades / conhecimentos e competências / exames médicos periódicos)	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Presente
	Gerenciamento de documentos	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Liberação de lote para comércio	Ausente	Ausente	Parcialmente	Parcialmente	Presente
	Reprocessamento	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Validação / plano mestre de validação	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Sistemas computadorizados / validação	Ausente	Ausente	Parcialmente	Parcialmente	Presente
	Contaminação cruzada e mistura	Parcialmente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pesquisa & desenvolvimento	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	

Quadro 4.1- Conteúdo presente na Resolução-RDC nº17/2010 frente aos demais marcos regulatórios relacionados às Boas Práticas de Fabricação. (continuação)

	Subtemas	Decreto nº 20.397/1946	Portaria nº 16/1995	RDC nº 134/2001	RDC nº 210/2003	RDC nº 17/2010
Tema: Instalações e Equipamentos	Manutenção preventiva	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente	Presente
	Qualificação de equipamentos	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Sistema de água	Ausente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Presente
	Sistema de ar – estéreis	Parcialmente	Presente	Presente	Presente	Presente
	Sistema de ar – não estéreis	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente	Presente
	Requisitos gerais de construção	Parcialmente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tema: Materiais	Recebimento - teste de identificação (recipiente por recipiente)	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Armazenamento (quarentena eletrônica)	Ausente	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente
	Segregação física de materiais - armazenamento	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
	Reteste	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
	Gestão de estoque (adoção de códigos e numeração de lotes)	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente	Presente
	Gestão de estoque (FEFO)	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente	Presente

Quadro 4.1- Conteúdo presente na Resolução-RDC n°17/2010 frente aos demais marcos regulatórios relacionados às Boas Práticas de Fabricação. (continuação)

Subtemas		Decreto n° 20.397/1946	Portaria n° 16/1995	RDC n° 134/2001	RDC n° 210/2003	RDC n° 17/2010
Tema: Produção	Tecnologia de Sopros / Envase / Selagem (blow/fill/seal)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
	Isoladores	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Preparação asséptica - Classificação das áreas	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Validação de filtração esterilizante	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
	Validação de limpeza	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Simulação de enchimento – <i>media fill</i>	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Validação de esterilização	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente

Quadro 4.1- Conteúdo presente na Resolução-RDC nº17/2010 frente aos demais marcos regulatórios relacionados às Boas Práticas de Fabricação. (continuação)

	Subtemas	Decreto nº 20.397/1946	Portaria nº 16/1995	RDC nº 134/2001	RDC nº 210/2003
Tema: Embalagem e Rotulagem	Reconciliação	Ausente	Presente	Presente	Presente
	Liberação de linha	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente
	Controles eletrônicos em linha	Ausente	Ausente	Presente	Presente
Tema: Laboratório de Controle	Validação de método analítico	Ausente	Parcialmente	Presente	Presente
	Resultado fora da especificação	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Estudo de Estabilidade	Ausente	Presente	Presente	Presente

Fonte: Elaboração própria

Além dos subtemas mencionados, a preocupação com a possibilidade de contaminação cruzada também se mostra presente desde o primeiro marco regulatório que trata da fabricação de medicamentos no Brasil na década de 1940. A incorporação de exigências relacionadas a esse subtema (segregação de áreas para produção; utilização de equipamentos e utensílios dedicados à fabricação de determinados produtos; produção em campanha; utilização de antecâmaras com diferenciais de pressão de ar; redução ao mínimo do risco de contaminação causada pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou insuficientemente tratado etc...) sugere uma possível influência da tragédia ocorrida nos EUA na mesma década (1941), em que 300 pessoas foram intoxicadas por consumirem comprimidos de sulfatiazol contaminados com fenobarbital (IMMEL, 2001).

Nota-se no Quadro 4.1 que a cada novo marco regulatório brasileiro, independente de tragédias, surgem requisitos destinados a eliminar ou mitigar a possibilidade da contaminação cruzada de produtos específicos. O primeiro documento a trazer regras da fabricação de medicamentos no Brasil, o Decreto nº 20.397/1946, já contemplava requisitos específicos (segregação de áreas produtivas, bem como a utilização de materiais e equipamentos dedicados) para a produção de soro antitetânico, vacina anticarbunculosa ou vacina BCG.

Ao considerar que cada um dos produtos mencionados pode ser definido como uma nova tecnologia, fica evidente a relação do seu surgimento com as transformações nas BPF. Com a descoberta e a disseminação do uso de grande parte dos antibióticos na década de 1940 e de 1950, a determinante tecnológica, mais uma vez, se mostra presente ao examinar os requisitos de fabricação contemplados na Portaria MS nº 1, de 11 de janeiro de 1954²³, que complementa o Decreto nº 20.397/46 (do ponto de vista técnico) e traz a seguinte passagem:

“SERVIÇO NACIONAL DE FISCALIZAÇÃO DA MEDICINA na conformidade do Art. 13, letra C, do Decreto nº 21.339, de 20 de junho de 1946, e **considerando o desenvolvimento que vem se notando na indústria farmacêutica nacional no que se refere a fabricação de antibióticos**, RESOLVE: [...]”

(Grifo nosso)

Tal marco regulatório determinou que a fabricação de antibióticos deveria observar o cumprimento de alguns dos requisitos já preconizados para produtos biológicos presente no Decreto nº 20.397/1946. Assim, os antibióticos deveriam ser fabricados em locais especiais, além de atender, naturalmente, os demais requisitos de fabricação pertinente a qualquer outro produto farmacêutico.

A Portaria nº 16/1995, em seu Anexo I, que teve como base as diretrizes da OMS de 1975, também traz requisitos específicos relacionados à fabricação de antibióticos e manifesta preocupação com a possibilidade de contaminação cruzada desses produtos. No Anexo III (Roteiro de Inspeção) do mesmo marco regulatório, tal preocupação foi direcionada, especificamente, para penicilínicos e cefalosporínicos, deixando claro a necessidade da fabricação em áreas dedicadas para esses produtos.

Nos Roteiros de Inspeção das versões posteriores das BPF (RDC nº 134/2001 e RDC nº 210/2003), a necessidade expressa de fabricação em áreas segregadas que, até então, vigorava somente para penicilínicos e cefalosporínicos, foi ampliada para produtos biológicos (microrganismos vivos), outros antibióticos, hormônios, produtos altamente ativos (talidomida, prostaglandinas, imunossupressores e algumas substâncias psicoativas), substâncias citotóxicas e citostáticas. A RDC nº 210/2003, chegou, inclusive, a exigir a fabricação de penicilínicos e cefalosporínicos em prédios separados dos demais produtos.

A introdução de novas tecnologias traduzidas pelas novas classes de produtos motivou a regulação sanitária a atuar pelo “Princípio da Precaução”, estabelecendo que a produção desses produtos deveria ser realizada em áreas segregadas (AITH, 2007). Somente com a assimilação do conhecimento técnico ao longo do tempo acerca dessas tecnologias, foi possível a reversão desse quadro de ações restritivas, que nesse ponto envolvia um grande número de produtos com demanda de fabricação em área dedicada. Com a publicação da RDC nº 17/2010, as exigências de produção em área exclusiva foram racionalizadas. Nesse regulamento, a segregação da fabricação ficou restrita aos penicilínicos, cefalosporínicos, carbapenêmicos, além de substâncias de baixo índice terapêutico, substâncias citotóxicas e determinadas classes de hormônios.

A influência da inovação tecnológica nas BPF também se mostra presente em subtemas relacionados aos exercícios de validação, que passaram a estar presentes

apenas com a publicação da RDC nº 134/2001. O surgimento de novas metodologias analíticas auxiliadas pelo emprego de novos instrumentais, como é o caso dos cromatógrafos líquidos de alta eficiência, introduzidos na rotina das análises farmacêuticas, a partir da década de 1990, permitiram a adoção de práticas relacionadas à validação de método analítico, validação de limpeza e validação de processo. De igual maneira, o desenvolvimento tecnológico foi determinante na inserção de subtemas como sistemas computadorizados, qualificação de equipamentos e pesquisa & desenvolvimento.

Outros subtemas como isoladores (presente, a partir de 2001, na RDC ° 134/2001) e tecnologia de sopro/envase/selagem (presente na RDC ° 17/2010), ilustram de forma nítida e marcante a influência da inovação tecnológica no processo de fabricação de medicamentos. Agalloco *et al* (2002) relataram em 2002 o aumento significativo da utilização de tecnologias avançadas relacionadas ao envase asséptico de produtos estéreis, que compreendem Isoladores, sistemas de barreira de acesso restrito (RABS – *restricted access barrier systems*) e equipamentos de sopro/envase/selagem (*blow/fill/seal*). Tais tecnologias constituem-se em sistemas fechados e estanques que minimizam a contaminação microbiana provocada, na maioria das vezes, pelo componente humano durante as etapas de enchimento e fechamento de injetáveis.

Por fim, subtemas, como recebimento e armazenamento, reafirmam o papel das inovações tecnológicas na evolução do marco regulatório em questão. O surgimento da espectroscopia NIR (*Near Infra-red*) e dos softwares de gerenciamento de estoque e materiais permitiram, respectivamente, a viabilização da identificação de matéria-prima de volume a volume, principalmente em indústrias de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) e o armazenamento em sistema caótico, proporcionando a otimização da utilização de espaços nos almoxarifados e conferindo maior segurança ao gerenciamento de materiais. Avanço semelhante ocorreu em relação às linhas de embalagem que passaram a contar com uma vasta gama de sensores, com vistas a exercer controles eletrônicos e retificar possíveis erros humanos e mecânicos ao longo do processo de embalagem. Dessa forma, a partir da publicação da RDC nº 210/2003 há a introdução do subtema controles eletrônicos em linha, com a demanda de utilização dos aparatos tecnológicos nas linhas de embalagem (leitores de código de barras, fotografias,

sensores de presença, entre outros) com vista a inspecionar 100% da produção, substituindo ou complementando o controle em processo.

Diante do exposto, torna-se útil a utilização do modelo, proposto por Silva (2003), de caracterização de tecnologias (microtecnologias) de produto e processo na indústria de manufaturas, a fim de compreender a dinâmica de evolução das BPF. Ao considerar que a TP compreende o processo fabril propriamente dito de uma forma farmacêutica (ex.: injetáveis), uma vez que se distingue de qualquer outro processo por suas finalidades específicas de utilização, propriedade e características, verifica-se que o emprego de novas TCs acarreta mudanças nas propriedades e características do processo e confere segurança ou outro atributo desejável, além de agregar valor ao processo e, conseqüentemente, ao produto. Além disso, observa-se que o surgimento das TCs se dá com velocidade maior do que as TPs.

A Figura 4.1 ilustra essa aplicação metodológica no processo fabril de produtos injetáveis. Cada uma das TCs apresentada, é consequência do aprimoramento de outras TCs, até então empregadas na fabricação de uma mesma TP, no caso, o processo de fabricação de injetáveis. Assim, a revisão automática substitui a manual sobre fundo preto/branco, a utilização de isoladores confere maior segurança que o envase asséptico sob fluxo laminar e a filtração esterilizante configura-se alternativa importante a esterilização por calor de medicamentos termolábeis.

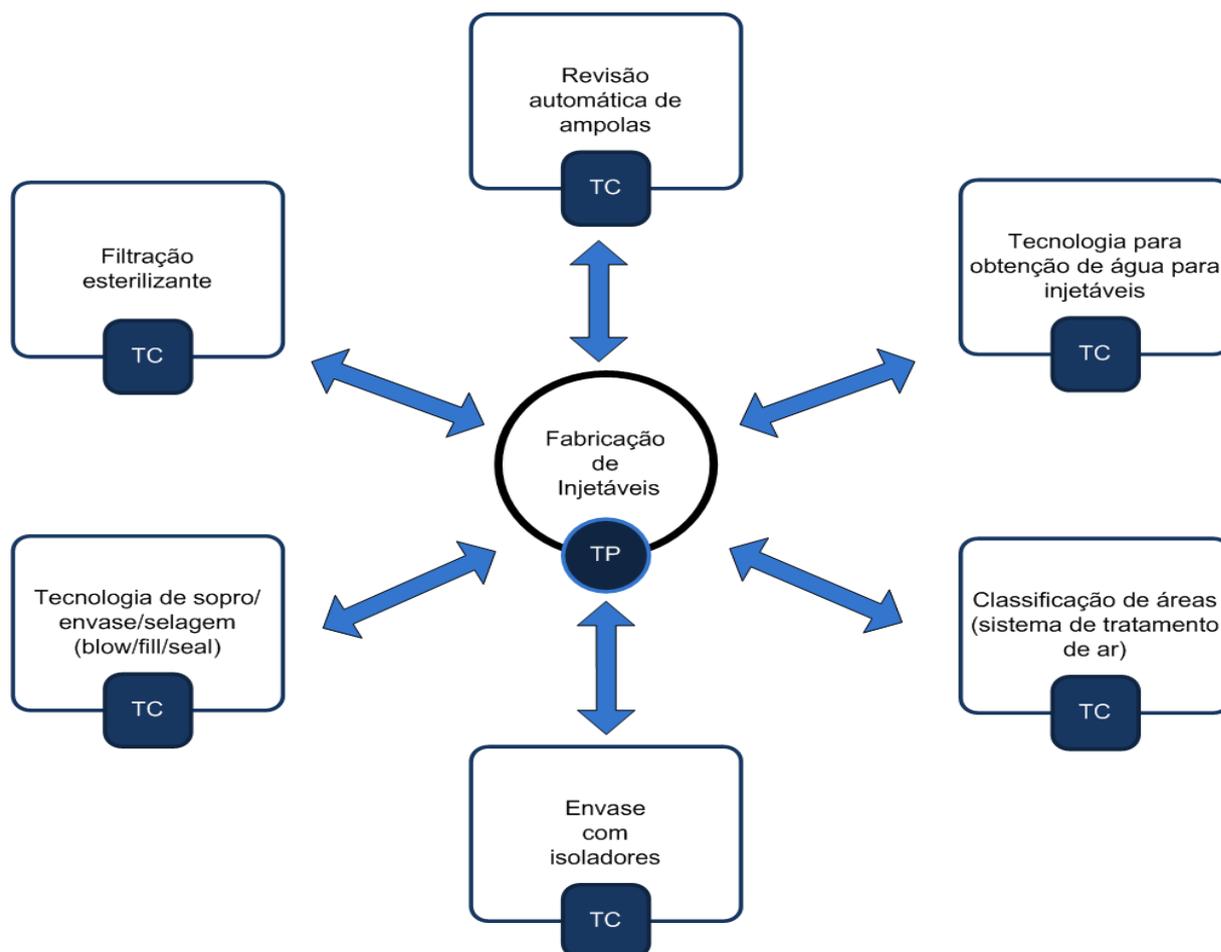


Figura 4.1 Microtecnologia: conjunto de tecnologias do processo fabril de medicamentos injetáveis.

Fonte: Adaptado de Silva, JCT (2003)

As situações descritas até o momento revelam uma das determinantes que move as BPF, forçando a sua evolução e apontando algumas de suas características. No entanto, é importante observar que a influência das inovações tecnológicas se dá de forma antagônica, dependendo da tecnologia em questão. Se, por um lado, o surgimento de novas TCs agrega mais segurança à fabricação de medicamentos e, por isso, faz com que as BPF se tornem mais permissivas, por outro lado, quando se trata de novas TPs envolvendo novos produtos (cefalosporínicos, carbapenêmicos, citotóxicos e produtos biológicos obtidos por técnicas de DNA recombinante), ou mesmo novos processos (processo fabril de novas formas farmacêuticas ou novos sistemas terapêuticos), isso parece demandar um maior rigor e uma maior precaução por parte das BPF.

Os demais subtemas a serem destacados no estudo constituem-se em ferramentas da Garantia da Qualidade ou procedimentos/atividades afetos ao tema Qualidade, aplicados e aprimorados ao longo dos anos pela indústria farmacêutica. Nesses casos, a análise da presença desses subtemas deve ser amplificada e não se restringir ao universo farmacêutico, mas, sim, à evolução dos conceitos e práticas da Qualidade.

Com o surgimento de elementos característicos da chamada “Garantia da Qualidade”, um dos momentos da Era da Qualidade, práticas orientadas para a melhoria contínua dos processos foram amplamente disseminadas entre os diversos setores produtivos da sociedade (MARSHALL, 2008). Ao analisar determinados instrumentos da Qualidade, como a ISO 9001, identifica-se rapidamente a presença de requisitos relacionados aos subtemas qualificação de fornecedores, auto-inspeção, tratamento de desvios/CAPA, estrutura organizacional, documentação/gerenciamento de documentos e liberação de lote (ABNT, 2009; VOGLER, 2015). Tais práticas da Qualidade parecem ter sido assimiladas pela indústria farmacêutica na segunda metade do século a reboque do movimento da qualidade empreendido pelas empresas japonesas, a partir da década de 1960.

Assim, mais uma possível determinante das BPF se revela, mostrando que avanços relacionados ao tema Qualidade influenciam decisivamente a necessidade de atualização das BPF.

A evolução das demandas presentes nos marcos regulatórios analisados estão ilustradas na figura 4.2, que mostra o dinamismo das BPF imposto pelo surgimento de novas tecnologias e pela evolução das práticas relacionadas à Qualidade. Excetuando-se a RDC nº 210/2003 que não apresentou nenhum aumento de subtemas em relação a sua versão anterior, em todos os demais casos, houve um aumento do número de subtemas, denunciando o dinamismo das BPF.

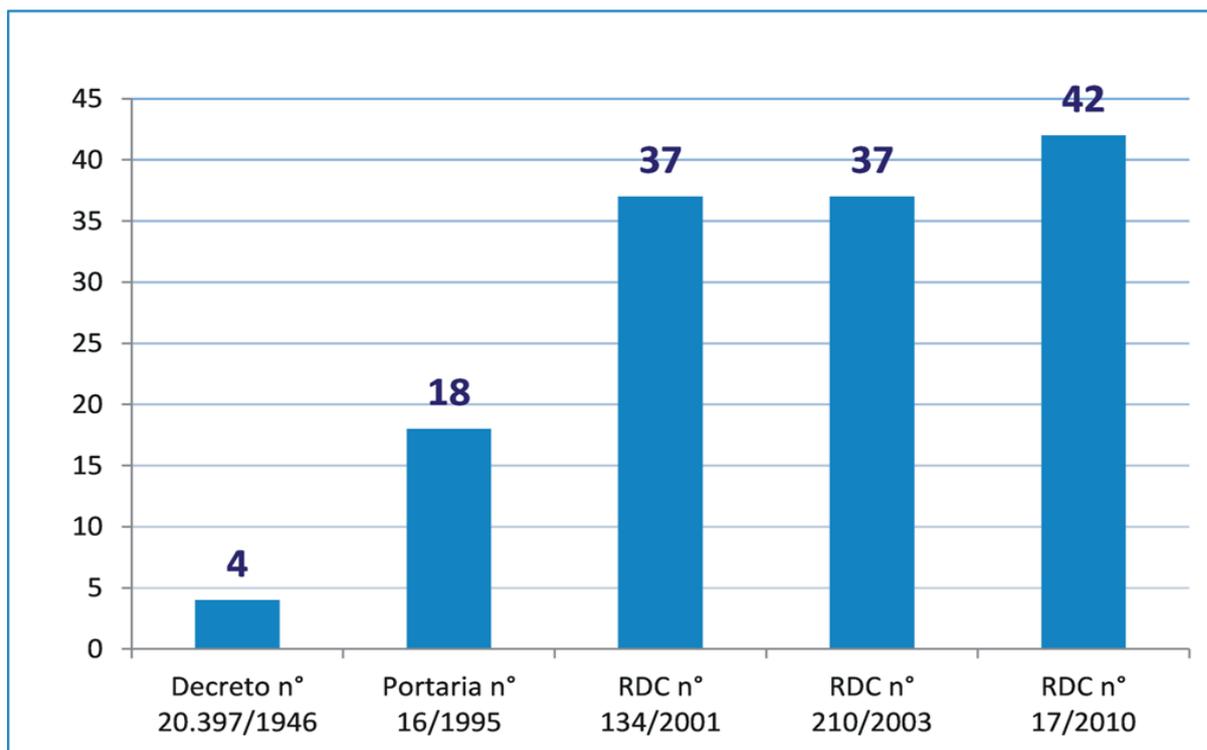


Figura 4.2 Quantitativo de subtemas presentes nos marcos regulatórios relacionados às Boas Práticas de Fabricação.

Fonte: Elaboração própria

Com base na última versão das BPF publicada pela OMS em 2014, é de se esperar que a atualização da RDC nº17/2010 supere os 42 subtemas identificados hoje (WHO, 2014). Novas recomendações devem ser incorporadas, como a implantação de ferramentas de gerenciamento do risco, em que os riscos à qualidade do medicamento são avaliados, controlados, comunicados e revisados por um processo sistemático. Demandas acerca da necessidade da realização de revisão periódica de produto e a introdução do conceito de Unidade da Qualidade também devem estar contemplados na nova versão das BPF brasileira. No entanto, considerando a velocidade de atualização das BPF no Brasil, é impossível prever quando a nova BPF será publicada e representará, de fato, a versão atualizada das BPF da OMS. O Quadro 4.2 mostra a cronologia de atualização das BPF brasileira em relação à OMS.

Quadro 4.2 – Análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação brasileira em relação à Organização Mundial da Saúde

Boas Práticas de Fabricação – Brasil	Boas Práticas de Fabricação – OMS	Diferença de atualização das Boas Práticas de Fabricação Brasil X OMS (anos)
Portaria n° 16 1995	Technical Report Series (TRS) n° 567 1975	20
RDC n° 134 2001	Technical Report Series (TRS) n° 823 1992	9
RDC n° 210 2003	Technical Report Series (TRS) n° 823 1992	11
RDC n° 17 2010	Technical Report Series (TRS) n° 908 2003	7
Nenhuma atualização até o momento	Technical Report Series (TRS) n° 961 2011	---
Nenhuma atualização até o momento	Technical Report Series (TRS) n° 986 2014	---

Fonte: elaboração própria

A defasagem das versões brasileira das BPF em relação as BPF da OMS mostra uma variação de 20 anos (Portaria n° 16/95 X TRS 567/75) a sete anos (RDC 17/2010 X TRS 986/908/2003), o que denota certa morosidade no processo de regulamentação brasileiro, dificultando qualquer previsão sobre uma próxima atualização (Quadro 4.2).

4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A divisão das BPF em componentes representados pelos temas e subtemas proporcionou a realização do trabalho proposto de uma forma mais lógica e sistemática, além de permitir uma melhor visualização da evolução dos requisitos de BPF ao longo dos cinco marcos regulatórios estudados.

Ainda que colocadas sob uma ótica secundária, em meio a graves tragédias que marcam a história da produção de medicamentos no Brasil e no mundo, o desenvolvimento tecnológico e a evolução dos conceitos e práticas relacionadas à Qualidade assumem, de forma direta e indireta, um papel protagonista na evolução das BPF. A análise realizada pautada pelo rigor científico não deixa dúvidas de que a inovação tecnológica, já discutida por vários autores, de fato, influi diretamente nas BPF. O surgimento de alguns requisitos das BPF ilustram tal fato de forma bem clara. Já em relação à Qualidade, os seus conceitos e práticas vêm evoluindo ao longo dos séculos e, por isso, é natural que os seus avanços sejam incorporados à produção de bens e serviços, inclusive à fabricação de medicamentos. Este componente está intrinsecamente relacionado ao componente humano, já que muitas das suas práticas procuram minimizar ou eliminar os riscos de falhas em decorrência da interferência humana no processo fabril.

Espera-se que esse estudo abra espaço para que as próximas atualizações das BPF não sejam respostas a uma prática já estabelecida no mercado, fruto da incorporação de novos conhecimentos ou tecnologias, e, sim, uma ação mais pró-ativa das autoridades sanitárias visando à qualidade do medicamento comercializado.

4.5 REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC N° 134, de 13 de julho de 2001. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial União. 16 jul 2001; Seção 1:32.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC N° 210, de 4 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. Diário Oficial União. 14 ago 2003; Seção 1:24.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC N° 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial União. 19 abr 2010; Seção 1:94.

Aith F. Curso de direito sanitário: a proteção do direito à saúde no Brasil. São Paulo: Quartier Latin; 2007. 24. Agalloco J., Akers J. Madsen R. Current Practices in the validation of aseptic processing. PDA J Pharm Sci Technol. 2002;56(3 Suppl TR36):1-34.

Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. NBR ISSO 9001:2008: Sistemas de gestão da qualidade: requisitos: versão corrigida. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2009.

Bardin L. Análise de Conteúdo. Lisboa: Edições 70; 1979.

Blaumer apud Fleury ACC. Produtividade e organização do trabalho na indústria. Rev Adm Empres. 1980;20(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-75901980000300002>

Brasil. Decreto Nº 20.397, de 14 de janeiro de 1946. Aprova o Regulamento da indústria farmacêutica no Brasil. Diário Oficial União. 19 jan 1946.

Brasil. Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina. Portaria DNS/MS Nº 1, de 11 de janeiro de 1954. Baixa instruções referentes à fabricação de antibióticos. Rio de Janeiro, 11 de janeiro de 1954. Legislação Farmacêutica. Rio de Janeiro: Papelaria Rio Branco; [195-?].

Immel BK. A brief history of the GMP's for pharmaceutical. Pharm Technol. 2001;25(7):44-52.

Lucchese G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil. Brasília: Anvisa; 2008.

Marshall Júnior I, Cierco AA, Rocha AV, Mota EB, Leusin S. Gestão da qualidade. 9a edição. Rio de Janeiro: Editora FGV; 2008. (Série Gestão empresarial).

Minayo MC. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 7a ed. São Paulo: Hucitec; 2000. Capítulo 4: Fase de análise ou tratamento do material; p. 197-248.

Ministério da Saúde (BR). Centro Cultural do Ministério da Saúde. Mostra Cultural Vigilância Sanitária e Cidadania. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [acesso 4 jan 2012]. Disponível em: <http://www.ccs.saude.gov.br/visa/tragedias.html>

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 16, de 6 de março de 1995. Determina a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústrias Farmacêuticas aprovado na 28ª Assembleia

Mundial de Saúde em maio de 1975 (WHA 28.65). Diário Oficial União. 9 mar 1995; Seção 1:3176.

Patel KT, Chotai NP. Pharmaceutical GMP: past, present, and future: a review. Pharmazie. 2008;63(4):251-5.

Silva JCT. Tecnologia: novas abordagens, conceitos, dimensões e gestão. Production. 2003;13(1):50-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-65132003000100005>

Tenner E. A vingança da tecnologia. Rio de Janeiro: Campus; 1997.

U.S. Food and Drug Administration. Compliance program guidance manual. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2011[acesso 12 dez 2011]. Disponível em: <https://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/default.htm>

Vogler M. Entrevista. Rev Soc Bras Controle Contam. 2010(46):6-9.

Vogler M. Sistemas de gestão da qualidade. In: Bellan N, Pinto TJA organizadores. Diretrizes do processo de regulamentação sanitária dos medicamentos no Brasil. São Paulo: Manole; 2015. p. 128-63.

World Health Organization – WHO. International drug monitoring; the role of national centers. Geneva: World Health Organization; 1969. (WHO. Technical report series, Vol 498).

World Health Organization – WHO. Good manufacturing practice for pharmaceuticals products. Geneva: World Health Organization; 1975. (WHO. Technical report series, Vol 567).

World Health Organization – WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles: annex 1. Geneva: World Health Organization; 1992. (WHO. Technical Report Series, Vol 823).

World Health Organization – WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles: annex 4. Geneva: World Health Organization; 2003. (WHO. Technical report series, Vol 908).

World Health Organization – WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles: annex 2. Geneva: World Health Organization; 2014. (WHO. Technical report series, Vol 986).

5 A QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA

RESUMO

Espera-se que a regulação governamental aplicada à fabricação de medicamentos, cuja principal ferramenta são as Boas Práticas de Fabricação (BPF), seja capaz de evitar que medicamentos sem qualidade alcancem o mercado consumidor, contudo, essa expectativa falha com uma frequência maior do que o esperado. O presente trabalho tem como objetivo identificar os problemas de qualidade encontrados nos medicamentos já comercializados no Brasil e discutir suas relações com os requisitos presentes nas BPF. O estudo foi conduzido com base nas medidas cautelares aplicadas às indústrias farmacêuticas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por comercializarem medicamentos apresentando desvios de qualidade no período de 2009 a 2016. A fim de sistematizar a coleta de dados, um algoritmo foi desenvolvido para agrupar os desvios de qualidade em categorias e subcategorias, de acordo com a sua natureza. A pesquisa identificou a ocorrência de quase 400 desvios de qualidade, os quais foram posteriormente relacionados com o descumprimento de requisitos das BPF. Foi possível inferir que as causas mais frequentes que provavelmente levaram à ocorrência dos desvios de qualidade observados estavam relacionadas a deficiências na qualificação de equipamentos, qualificação de fornecedores, validação de processo produtivo, validação de método analítico, em falhas humanas ou na fragilidade dos planos de amostragem. Ressalta-se por fim o impacto de possíveis problemas na fase de desenvolvimento de produtos para a ocorrência de desvios de qualidade e o número significativo de recolhimento de produtos desencadeados pelas empresas de forma voluntária. Os resultados obtidos sugerem o desenvolvimento de ações educativas a serem empregadas pelas autoridades sanitárias com vista ao atendimento das BPF por parte das empresas e a intensificação da fiscalização através da realização de análises laboratoriais.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabricação; Indústria Farmacêutica; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Regulação Governamental; Recolhimento de Produtos

THE QUALITY OF MEDICINES MARKETED BY THE BRAZILIAN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

ABSTRACT

It is expected that government regulation applied in the manufacture of medicines, whose main tool is Good Manufacturing Practices (GMP), will be able to prevent substandard medicines from reaching the consumer market, however, this expectation fails more frequently than expected. The present work aims to identify the quality problems found in the medicines already marketed in Brazil and to discuss their relationship with the requirements of Good Manufacturing Practices (GMP). The study was conducted based on the penalties applied to the drug industries by the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA), for marketing medicines with quality deviations from 2009 to 2016. In order to systematize the data collection and allow its analysis, an algorithm was developed to group the quality deviations into categories and subcategories, according to their nature. The research identified the occurrence of almost 400 quality deviations, which were later related to non-compliance with GMP requirements. It was possible to infer that the most frequent causes that led to the occurrence of observed quality deviations were related to deficiencies in equipment qualification, supplier qualification, process validation, validation of analytical methods, human failures or fragility of sampling plans. Finally, the impact of possible problems in the development of products for the occurrence of quality deviations is underlined and the significant number of drugs recalls by companies voluntarily in relation to those determined by Anvisa. The results suggest the development of educational actions to be employed by the Health Authorities in order to provide full compliance of GMP by companies and the improvement of inspection actions through laboratory tests.

Keywords: Good Manufacturing Practices; Drug Industry; Brazilian Health Surveillance Agency; Government Regulation; Drug Recalls

5.1 INTRODUÇÃO

Para que um medicamento atenda ao seu propósito precípua, é necessário o cumprimento de requisitos de segurança, eficácia e qualidade impostos por atos legais e infra-legais. A empresa fabricante de medicamentos tem, dentre as suas responsabilidades, que garantir que a rotina de fabricação seja realizada de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). As BPF garantem que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade previamente estabelecidos e têm como objetivo o gerenciamento e minimização dos riscos envolvidos na fabricação de medicamentos (WHO, 2014).

Devido ao alto grau de complexidade e da tecnologia inerente à fabricação de um medicamento, o cumprimento dos requisitos presentes nas BPF exige por parte das empresas comprometimento e atenção permanente. O ambiente regulatório e as BPF, como parte integrante deste, são um dos mais importantes fatores externos que afetam a organização, os processos e a estratégia tecnológica de uma empresa farmacêutica (SHAFIEI *et. al.*, 2013). Para o setor fabril, a qualidade e a confiabilidade dos produtos são os principais fatores competitivos de uma empresa, sendo o seu preço, surpreendentemente, um fator menos relevante (KARIM *et. al.*, 2008). No segmento farmacêutico essa é uma verdade bastante cristalina.

Um levantamento da *European Medicines Agency* (EMA), divulgado em 2007, mostra a dificuldade das empresas em atender integralmente os requisitos presentes nas BPF. Um total de 7.452 não conformidades foi encontrado em indústrias farmacêuticas como resultado de 316 inspeções realizadas pelo EMA em empresas europeias e não europeias no período de 1995 a 2005 (EMA, 2007). As não conformidades podem ter impacto direto e imediato na qualidade dos medicamentos fabricados, dependendo do tipo e do número de não conformidades encontradas. Problemas ocorridos durante a fabricação de medicamentos tendo como consequência um produto sem qualidade não são raros (BINACCHIN *et. al.* 2012). Tais problemas, chamados de desvios de qualidade, ganham maior vulto quando a empresa não é capaz de detectá-los antes da comercialização dos medicamentos, como no caso do contraceptivo Microvlar que ocasionou a gestação indesejada de 14 mulheres no Brasil em 1998, ou o caso da falha no processo de inativação viral de um lote de vacina contra poliomielite na década de 1950, que provocou a

contaminação de 60 pessoas e fez com que outros 89 familiares contraíssem a doença nos EUA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; IMMEL, 2001).

Dados do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – Notivisa (ANVISA, [entre 2015-2016]) revela um número crescente de reclamações sobre a qualidade dos medicamentos comercializados nos últimos anos. Em 2007, foram registradas 2.172 notificações. A partir desse ano, os números subiram progressivamente até atingirem 17.076 notificações no ano de 2014.

A comprovação por parte do poder público de que a qualidade de um medicamento foi comprometida é decorrente de ações de fiscalização da Vigilância Sanitária, exercida principalmente através da realização de análises laboratoriais em amostras recolhidas no mercado. As análises laboratoriais constituem-se em um dos pilares da Vigilância Sanitária de medicamentos, juntamente com o registro sanitário, a inspeção em estabelecimentos fabris e a farmacovigilância (INCQS, [entre 2013-2015]). Estão previstas várias modalidades de análises laboratoriais, porém a modalidade mais amplamente utilizada é a análise fiscal. No caso de medicamentos, a análise fiscal é efetuada em caráter de rotina para apuração de possível infração ou para verificação de ocorrência de desvios de qualidade dos produtos ou matérias-primas por meio do Programa de Verificação da Qualidade de Medicamentos (Proveme) ou de programas semelhantes desenvolvidos à nível estadual (ANVISA, 2016). As amostras podem ser coletadas depois dos medicamentos terem sido comercializados (no comércio atacadista, varejista ou em Unidades de Assistência à Saúde do Sistema Único de Saúde - SUS) ou durante as inspeções nos estabelecimentos fabris (INCQS, [entre 2013-2015]).

Outra ação de fiscalização que pode apontar para a ausência de qualidade de um medicamento é a inspeção sanitária, tanto para fins investigativos, quanto para verificação do cumprimento das BPF (VOGLER, 2015). Da mesma forma que as análises laboratoriais, as inspeções sanitárias e os recolhimentos voluntários, realizados pelos próprios detentores do registro sanitário do medicamento quando identificado algum problema relacionado ao seu uso, subsidiam a aplicação de medidas acauteladoras (penalidades) pela Vigilância Sanitária aos detentores de registro sanitário. Tais medidas, são publicadas regularmente no Diário Oficial da União (DOU), apresentando consigo, as razões (desvios de qualidade e outros

problemas de natureza regulatória) que levaram a Autoridade Sanitária tomar essa decisão.

O caráter globalizado da produção de medicamentos atualmente e a política de harmonização das BPF fazem com que as exigências regulatórias brasileiras sejam equivalentes às de outros países do Mercosul, União Europeia e Estados Unidos (ICH, 2017; MERCOSUL, 2009). A partir desse pressuposto, a avaliação dos desvios de qualidade no cenário brasileiro ao identificar possíveis falhas e dificuldades no cumprimento nas normas de BPF podem ser relevantes para o aprimoramento global das normas de BPF.

Apesar da relevância do tema e de seu impacto sanitário, são bastante escassos na literatura científica estudos sistemáticos acerca dos desvios de qualidade no processo de fabricação de medicamentos. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os desvios de qualidade ocorridos no período de 2009 a 2016 através de seu agrupamento sistemático em categorias utilizando ferramentas de análise como diagramas de causa-efeito e testes estatísticos não-paramétrico de Friedman.

5.2 MÉTODO

5.2.1 Coleta de dados

Realizou-se um estudo exploratório de natureza qualitativa, utilizando-se a pesquisa documental como procedimento (MINAYO, 2012). Foram utilizados somente dados públicos retirados das Resoluções Específicas (RE) da Anvisa publicadas em DOU, no período de 2009 a 2016, em que constam as medidas cautelares aplicadas às empresas decorrentes da comercialização de produtos apresentando desvios de qualidade. A relação dessas RE consta no documento “Lista de Produtos e Empresas Irregulares”, disponível no portal eletrônico da Anvisa (ANVISA, 2017).

Foram relacionadas e contabilizadas apenas os desvios de qualidade devidamente comprovados e relacionados a produtos fabricados em território

nacional. Dessa forma, não foram considerados os desvios de qualidade ocorridos em produtos importados, nem as interdições cautelares de produtos, já que essa medida se configura em uma ação preventiva de caráter temporário e é adotada quando não há indícios suficientemente fortes e conclusivos de que o produto represente um risco à população.

Por se tratar de um problema de segurança e não um desvio de qualidade do produto acabado, as ocorrências motivadas por eventos adversos causadas por medicamentos também não foram contempladas nesse levantamento.

5.2.2 Sistematização dos dados

A fim de viabilizar a classificação dos dados levantados e sua análise, foi elaborado um algoritmo com base na natureza das medidas cautelares (Figura 5.1). Para esse agrupamento, recorreu-se à formação de categorias e subcategorias, restringindo a pesquisa somente àquelas diretamente vinculadas a desvios de qualidade. Foram estabelecidas três subcategorias de nível 1: alteração físico-química, microbiológica e de embalagem. Para o nível 2, foram definidas quatro subcategorias: relacionada ao insumo farmacêutico ativo (IFA), que incluem produtos com problemas de teor e potência; relacionada à forma farmacêutica (FF), que contemplam medicamentos com problemas de dureza, dissolução, desintegração, friabilidade, presença de partículas, pH, uniformidade de conteúdo, peso, aspecto, e outras falhas em ensaios físico-químicos; mistura do material de embalagem, que envolvem os casos de produto embalado com material de embalagem de outro medicamento; e não conformidade do material de embalagem com as especificações, que incluem produtos com falhas nas especificações de qualidade dos envases, como oxidação de embalagem, vazamento, problemas de integridade da embalagem, dentre outros.

Os dados foram coletados através do preenchimento de uma ficha (Apêndice) elaborada para esse fim e informações relacionadas ao tipo de recolhimento promovido (voluntário ou não), medida cautelar e produto envolvido (antibimicrobianos, oncológicos, psicotrópicos e medicamentos com baixo índice terapêutico).

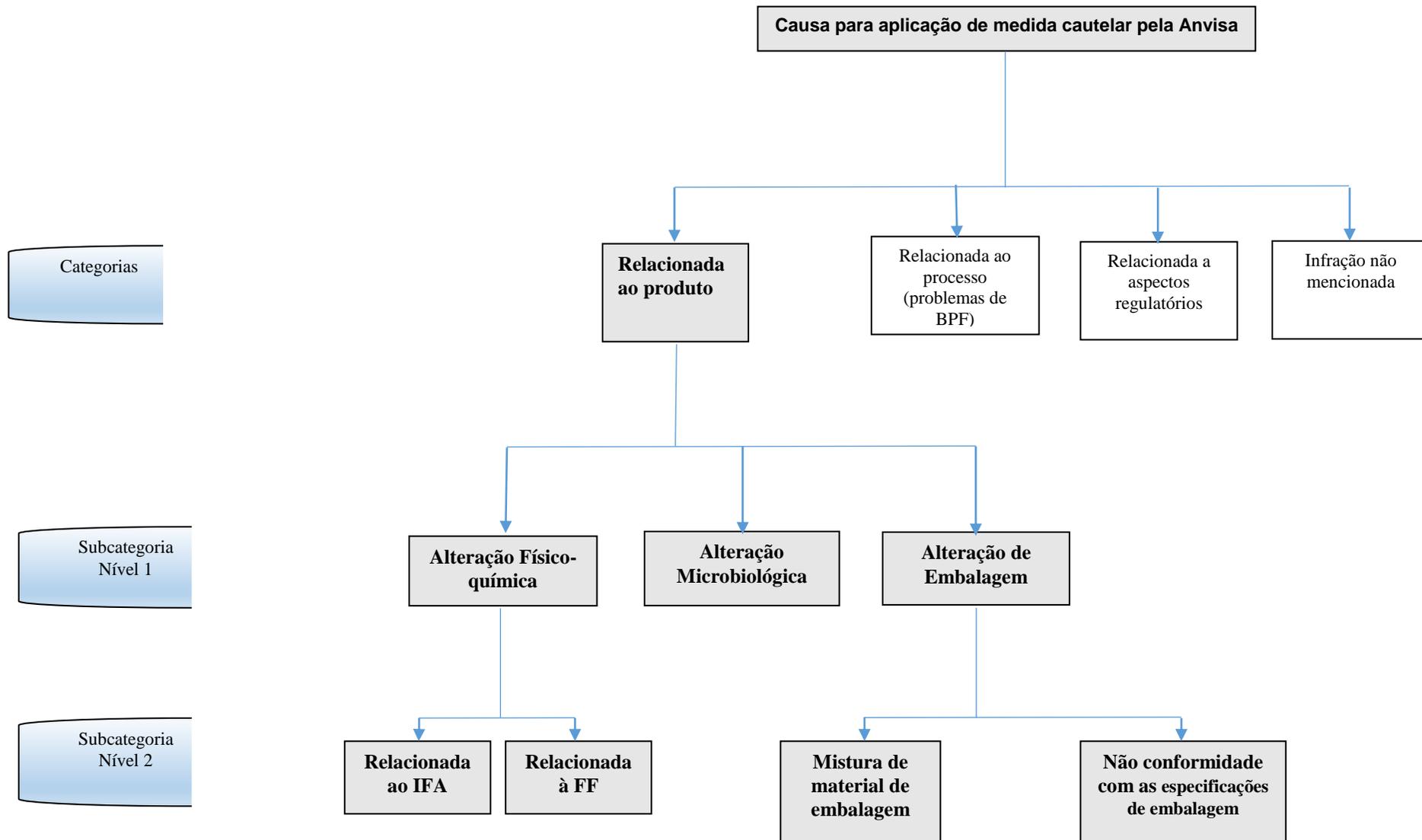


Figura 5.1 Algoritmo para agrupamento das causas relacionadas a produtos que contribuíram para aplicação de medidas cautelares.

5.2.3 Diagramas de Causa-efeito

De posse dos dados e com intuito de entender como empresas devidamente regularizadas não foram capazes de detectar que seus produtos apresentavam problemas de qualidade no momento de liberação de seus lotes para o mercado, recorreu-se a utilização de uma ferramenta da qualidade para a identificação das possíveis falhas durante o processo fabril – os Diagrama de Causa-Efeito (ISHIKAWA, 1986).

Foram relacionadas causas e subcausas para os problemas relacionados à IFA, FF, Misturas de material de embalagem, alterações microbiológicas e não conformidades com as especificações de embalagem ao não cumprimento de requisitos das BPF. Dentre as causas possíveis, foram destacadas aquelas que mostravam uma relação direta para a ocorrência do problema.

5.2.4 Tratamento Estatístico dos Dados

Foi utilizado o teste estatístico não-paramétrico de Friedman indicado quando os pressupostos de normalidade não estão assegurados, ou quando as variações são possivelmente diferentes entre populações. Essa análise permite realizar comparações múltiplas e nesse estudo foi empregada para permitir o cruzamento das categorias e subcategorias proposta no algoritmo da Figura 5.1 (GIBBONS, 2003). O software utilizado foi o Action Stat (Versão: 3.3.111.1178 build 2), sendo os cruzamentos executados com nível de significância de 5%.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos refletem a predominância de problemas de qualidade de natureza físico-química sobre os demais e permite a inferência das possíveis causas que levaram a sua ocorrência.

Em paralelo, foi possível identificar o comportamento da frequência de recolhimentos voluntários ao longo do período estudado, com destaque para o crescimento desse tipo de recolhimento até 2013 e sua tendência de queda nos três últimos anos pesquisados.

5.3.1 Avaliação geral dos desvios de qualidade

No período de 2009 a 2016 foram registrados 378 desvios de qualidade somente na categoria relacionada ao produto. Todos foram confirmados por resultados insatisfatórios de análises fiscais ou foram identificados pelo próprio detentor de registro que procedeu ao recolhimento voluntário do medicamento.

A maioria dos desvios de qualidade (76%) foi atribuída às alterações físico-químicas de FF e IFA. A frequência de ocorrência das causas dos desvios de qualidade apresenta-se ilustrada na Figura 5.2.

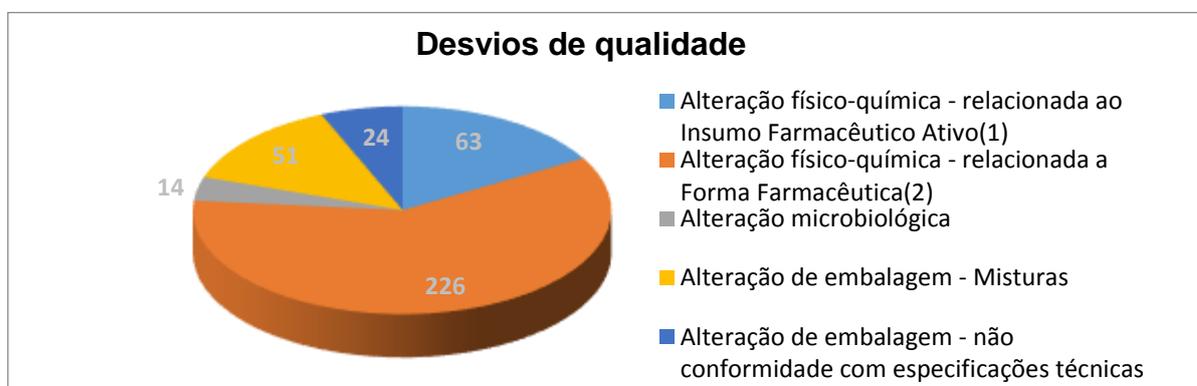


Figura 5.2: Desvios de qualidade “relacionadas ao produto” discriminados pelas suas subcategorias. no período 2009 - 2016.

(1) IFA: Insumo Farmacêutico Ativo

(2) FF: Forma Farmacêutica

Entre as linhas de produção mais afetadas pelos desvios de qualidade de natureza físico-química (IFA e FF), destaca-se a de sólidos não estéreis com 119 ocorrências no período estudado. A elevada representatividade de formas farmacêuticas dessa linha de produção no mercado justifica a liderança alcançada por esses produtos no levantamento realizado. No entanto, causou certa estranheza a ocorrência de 107 desvios de qualidade de natureza físico-química (IFA e FF) encontrados em produtos estéreis. Ao examinar mais de perto tais desvios de qualidade, observou-se que cerca de 60% desse tipo de desvio de qualidade está relacionado a problemas de aspecto da amostra ou mais especificamente à presença de partículas e corpos estranhos no interior das ampolas ou frasco-ampolas.

Em relação às demais subcategorias, a grande quantidade de problemas relacionados a mistura de materiais embalagem chama a atenção por representar, dependendo do caso, um risco elevado à saúde da população. O erro decorrente da utilização de materiais de embalagem com concentração declarada de IFA inferior àquela contida de fato no produto pode ocasionar intoxicações e reações adversas graves. Por outro lado, materiais de embalagem que declaram concentração de IFA superior ao do produto podem comprometer a terapêutica do paciente. No entanto, situação ainda mais grave e com consequências imprevisíveis são os produtos embalados com materiais que declaram IFA estranhos ao produto. Dos 51 casos de mistura encontrados, 55% referem-se a presença de medicamentos no mercado com materiais de embalagem mencionando uma concentração de IFA diferente daquela contida no medicamento e 45% dos casos envolvem a troca do material de embalagem entre produtos com IFAs diferentes.

Quando realizado o cruzamento das ocorrências de mistura de embalagem com as linhas de produção (Figura 5.3), observa-se uma frequência predominante desse problema nas apresentações de sólidos não estéreis, uma vez que além de serem os medicamentos mais frequentemente comercializados, apresentam, em geral, um maior número de componentes de embalagem.

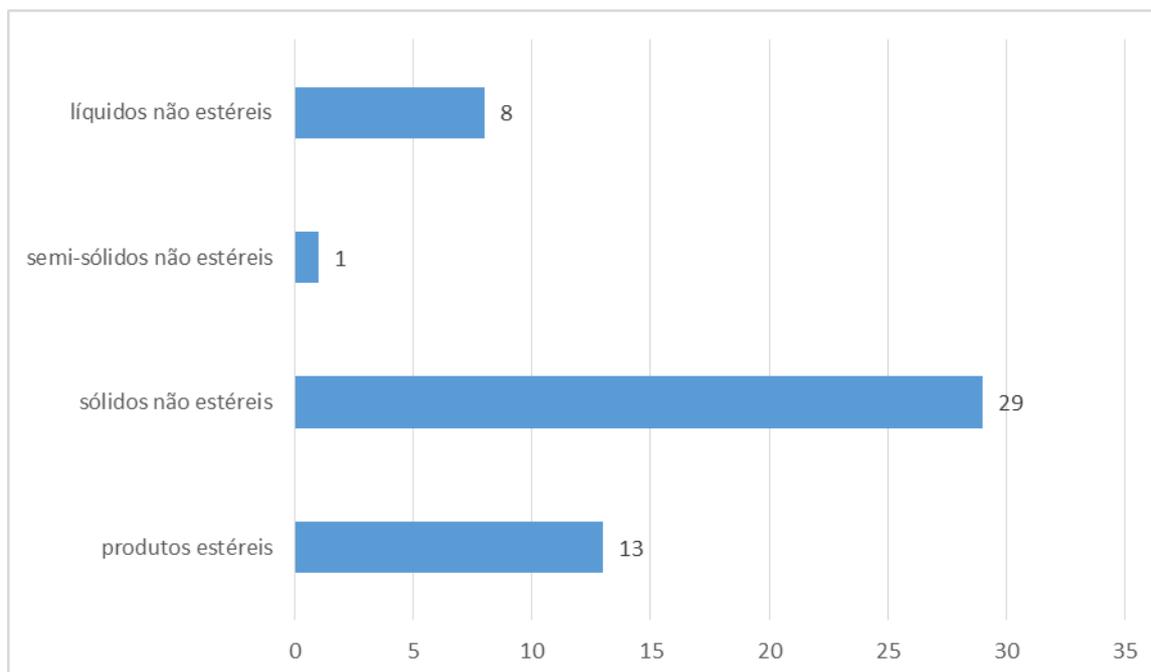


Figura 5.3 Frequência de desvios de qualidade relacionados a mistura discriminados pelas linhas de produção no período 2009 - 2016.

Em relação a subcategoria contaminação microbiológica, o estudo revelou a presença de seis desvios de qualidade em produtos estéreis (injetáveis) devido à presença de microorganismos ou endotoxina. No total, 14 produtos (estéreis e não estéreis) foram retirados do mercado por apresentarem desvios de qualidade de natureza microbiológica no período de 2009 a 2016. As consequências da utilização de medicamentos contaminados com microorganismos já são conhecidas há algum tempo por resultarem, muitas vezes, em morte do paciente, como ocorreu na década de 1970 quando cinco pessoas morreram por utilizarem medicamento injetável contendo alta carga microbiana no Reino Unido (WHO, 2002). Danos permanentes também figuram na relação de tragédias envolvendo a utilização de medicamentos não injetáveis, porém estéreis. No Brasil, 12 pessoas perderam a visão em 2003 depois de utilizarem um gel oftálmico contaminado e sem registro sanitário (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Apesar não se configurar em uma categoria ou subcategoria, torna-se relevante a discussão das ações da Anvisa traduzidas em REs que foram consequência de uma iniciativa das próprias empresas e não da autoridade sanitária. Nesse caso, a detecção de problemas dos desvios de qualidade ocorridos com os medicamentos comercializados não foi exercida pelos entes do Sistema

Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), cabendo à Anvisa dar apenas publicidade ao fato e acompanhar o processo de recolhimento. A previsão legal desse tipo de procedimento está contemplada na Lei nº 6.360/76 e regulamentada pela RDC nº 55/05, que estabelece os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores das ações de recolhimento de medicamentos quando há hipótese ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia (ANVISA, 2005).

Os dados mostraram que a proporção de recolhimentos voluntários aumentou progressivamente nos anos de 2009 a 2013, iniciando essa sequência histórica com 20% dos recolhimentos de origem voluntária e culminando com 55%, com posterior tendência de queda, conforme mostra a curva presente na figura 5.4 derivada de um ajuste polinomial de ordem 3.

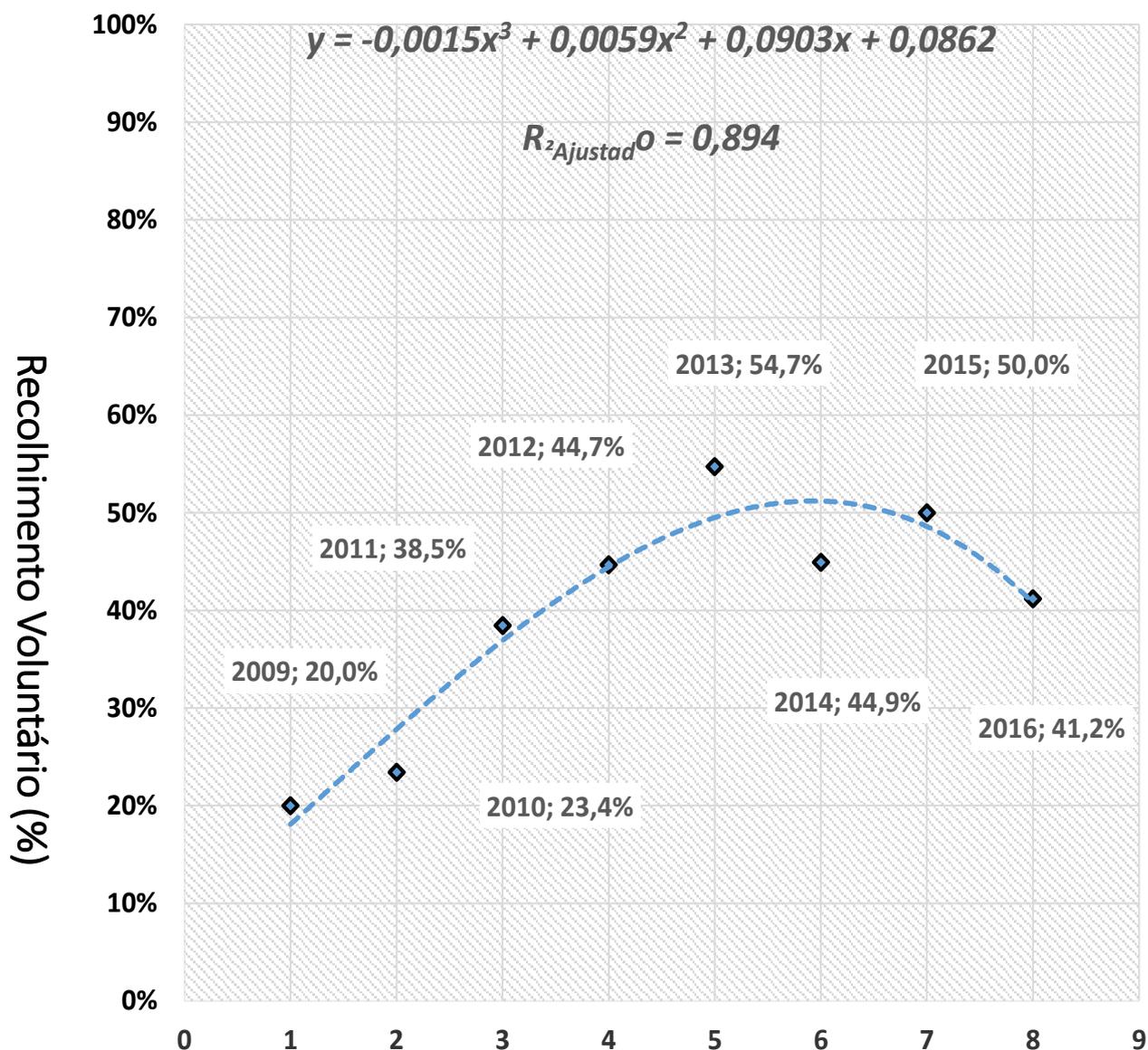


Figura 5.4 Percentual de recolhimento voluntário no período 2009 – 2016

Nota: A equação $y = 0,0015x^3 + 0,0059x^2 + 0,0903x + 0,0862$, é a equação do polinômio com o respectivo coeficiente de determinação (R^2) ajustado. O valor original de R^2 foi de 0,9095.

Os dados mostram que nos últimos anos a Vigilância Sanitária não conseguiu impedir ou detectar, em geral, a ocorrência de mais de 40% dos produtos que eram passíveis de recolhimento por apresentarem algum tipo de desvio de qualidade. O crescimento de recolhimentos voluntários nesse período e, conseqüentemente, a diminuição de recolhimentos determinados pela Vigilância Sanitária podem sugerir uma pró-atividade por parte das empresas, apesar do estudo de 2005 de Macedo *et*

al. constatar que parte das empresas, até então, não agia de forma responsável em relação ao cumprimento da legislação que discorre sobre o recolhimento voluntário. Por outro lado, os dados também podem refletir uma falta de comprometimento do monitoramento da qualidade de medicamentos realizado pela Vigilância Sanitária. É possível que o aumento do número de recolhimentos voluntários esteja relacionado com o enfraquecimento do Programa de Verificação da Qualidade de Medicamentos (Proveme), instituído em 2004 e que teve como um dos seus objetivos principais avaliar a qualidade dos medicamentos distribuídos pelos programas de assistência farmacêutica do SUS por meio da realização de análises laboratoriais. O Relatório de Auditoria do Tribunal de Contas da União (TCU), de junho de 2011, já alertava para as consequências de uma possível suspensão do Proveme, uma vez que, até aquela data, não havia previsão orçamentária para a continuação do Programa a partir de 2011 (TCU, 2011). Até então, o último registro público disponível sobre o Proveme consta do Relatório de Gestão 2005-2010 da Anvisa que relata que, entre 2007 e 2010, foram recebidos 998 laudos de análise, sendo que destes, 86% obtiveram resultado satisfatório e 14% insatisfatório (ANVISA, 2010). No ano de 2016 a Anvisa divulgou que iniciou uma nova etapa do Proveme com a previsão de analisar 1.800 amostras de medicamentos nos próximos 18 meses (ANVISA, 2016).

5.3.2 Validação estatística do modelo

Os testes estatísticos foram aplicados ao cruzamento de diversas categorias e subcategorias adotadas na sistematização dos dados de forma a comprovar a validade da categorização realizada nesse estudo. De forma complementar, foi realizado o cruzamento de subcategorias com variáveis levadas em consideração durante o preenchimento das fichas de coleta, como, por exemplo, as linhas de produção envolvidas nos desvios de qualidade.

O cruzamento das categorias (relacionadas aos produtos - objeto desse estudo; relacionadas ao processo; relacionadas a aspectos regulatórios; e relacionadas a infrações não mencionadas) constatou que existe diferença significativa entre elas ($P = 0,00012151$, Tabela 5.1). A divisão de subcategoria nível 1 para o produto também foi colocada à prova, e o cruzamento dessas

subcategorias (alteração físico-química; alteração de embalagem; e alteração microbiológica) também revelaram diferenças significativas ($p = 0,000911881$). Situação semelhante ocorreu com o cruzamento “alterações físico-químicas X linha de produção”, em que foi encontrado p-valor $< 5\%$ (p-valor = 0,0001132).

Tabela 5.1 - Teste de Friedman aplicado aos cruzamentos relacionados a natureza das causas para aplicação de medida cautelar, a natureza do desvio de qualidade de produto e dos desvios de qualidade relacionados às linhas de produção coletados no período 2009 - 2016.

Tipo de cruzamento	Informação	Valor
Causas “relacionadas ao produto” X “relacionadas ao processo” X “relacionadas à aspectos regulatórios” X “infração não mencionada”	Friedman qui-quadrado	20,7
	Graus de Liberdade	3
	P-valor	0,00012151
Desvios de qualidade de natureza físico-química X alteração de embalagem X alterações microbiológicas	Friedman qui-quadrado	14
	Graus de Liberdade	2
	P-valor	0,000911882
Alterações físico-químicas na forma farmacêutica X linha de produção	Friedman qui-quadrado	20,84810127
	Graus de Liberdade	3
	P-valor	0,000113206

Fonte: Elaboração própria

Nota: Realizado o teste estatístico não-paramétrico de Friedman.

A avaliação estatística dos dados permitiu ainda estabelecer um *ranqueamento* entre os fatores usados nos diferentes níveis do algoritmo (Tabela 5.2). Nota-se que os motivos relacionados a aspectos regulatórios sobrepõem-se inclusive aos relacionados ao produto e que os motivos relacionados ao processo e às infrações não mencionadas estão em um patamar inferior. Verifica-se que nas

alterações do produto, as alterações físico-químicas são mais relevantes que a alteração de embalagem e que alterações microbiológicas. No cruzamento das alterações físico-químicas por linha de produção, a diferença nas repostas para as formas farmacêuticas das linhas de produção na composição da alteração físico-químico do produto é mais forte para linha de sólido não estéril, seguida de estéril, líquido não estéril e por último semissólidos não estéreis (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 - Tabela dos Agrupamentos dos cruzamentos relacionados a natureza das causas para aplicação de medida cautelar, a natureza do desvio de qualidade de produto e dos desvios de qualidade relacionados às linhas de produção coletados no período 2009 - 2016.

Cruzamentos	Fatores	Soma (Rank)	Grupos
Causas “relacionadas ao produto”	Relacionado a Aspectos Regulatórios	31	a
X	Relacionado ao Produto	25	b
“relacionadas ao processo”	Relacionado ao Processo	13	c
X	Infração não mencionada	11	c
“relacionadas à aspectos regulatórios”			
X			
“infração não mencionada”			
desvios de qualidade de natureza físico-química	Alteração Físico-Química	24	a
X	Alteração Embalagem	14,5	b
alteração de embalagem	Alteração Microbiológica	9,5	c
X			
alterações microbiológicas			
alterações físico-químicas na forma farmacêutica	Sólidos não estéreis	31	a
X	Produtos Estéreis	23,5	b
	Líquidos não estéreis	17	c
linha de produção	Semi-sólidos não estéreis	8,5	d

Fonte: Elaboração própria

Nota: Realizado teste estatístico não-paramétrico de Friedman – tabela de agrupamento.

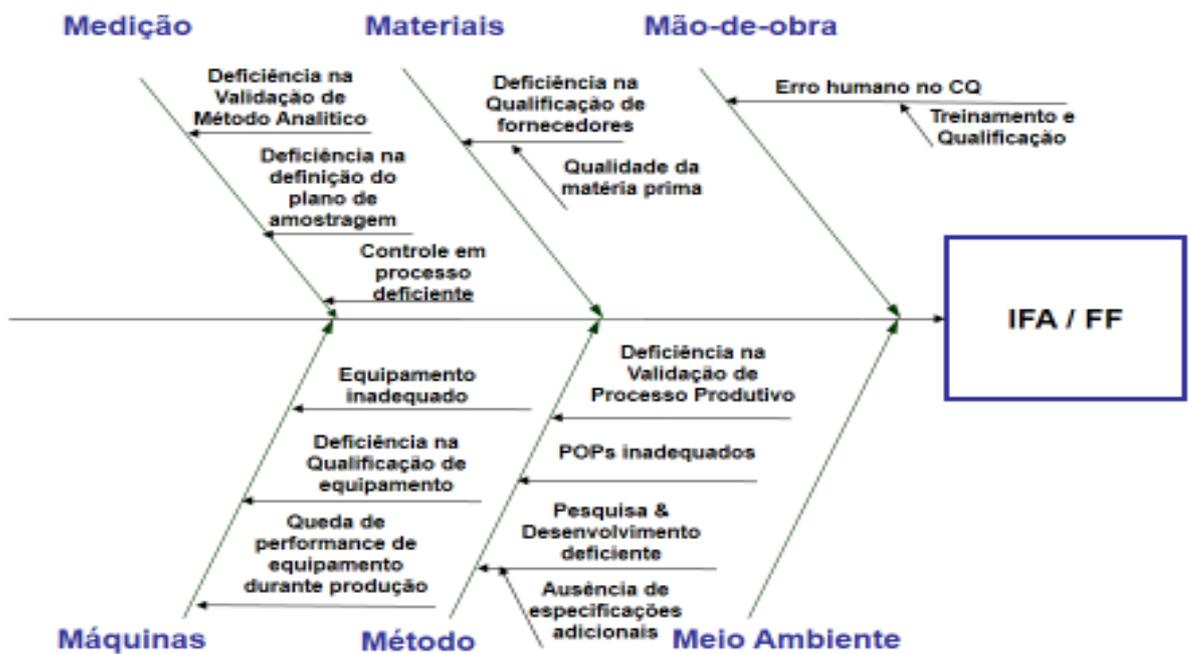
A comparação múltipla dos dados mostrou ainda que não há relevância estatística ($p < 0,05$) na avaliação temporal dos eventos, o que evidencia pouca

evolução nas questões de qualidade que envolvem a prevenção de desvios de qualidade.

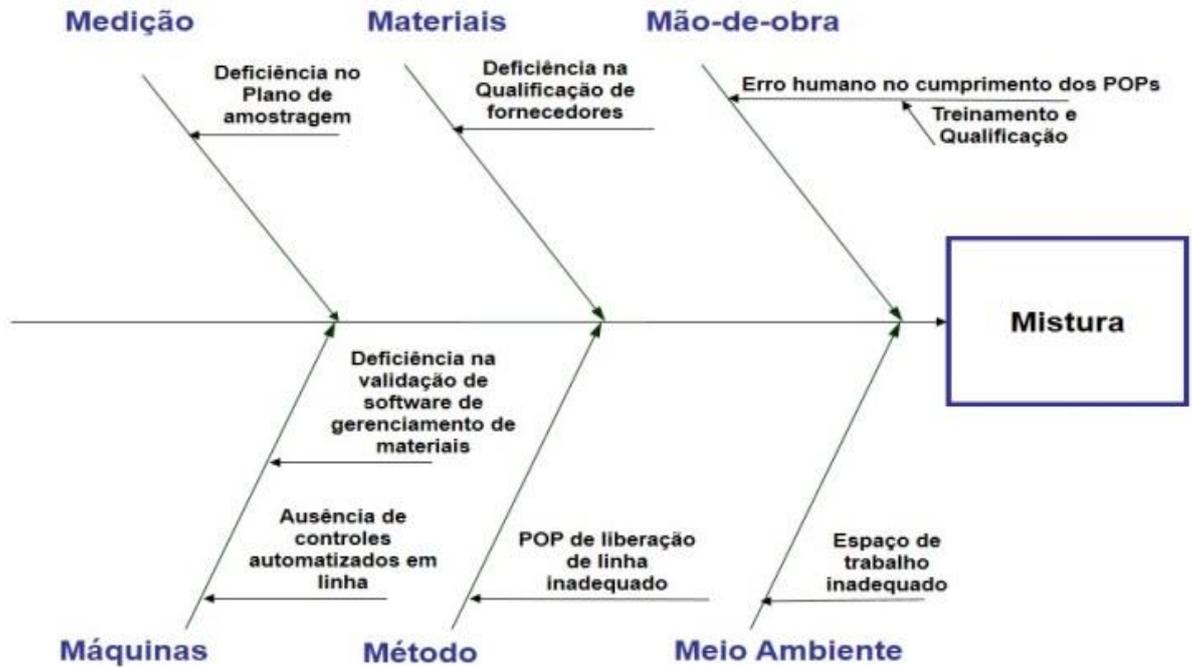
5.3.3 Avaliação dos diagramas de causa-efeito

Para cada uma das subcategorias, foi construído um diagrama de causa-efeito relacionando as possíveis causas que provocaram os desvios de qualidade (Figura 5.5).

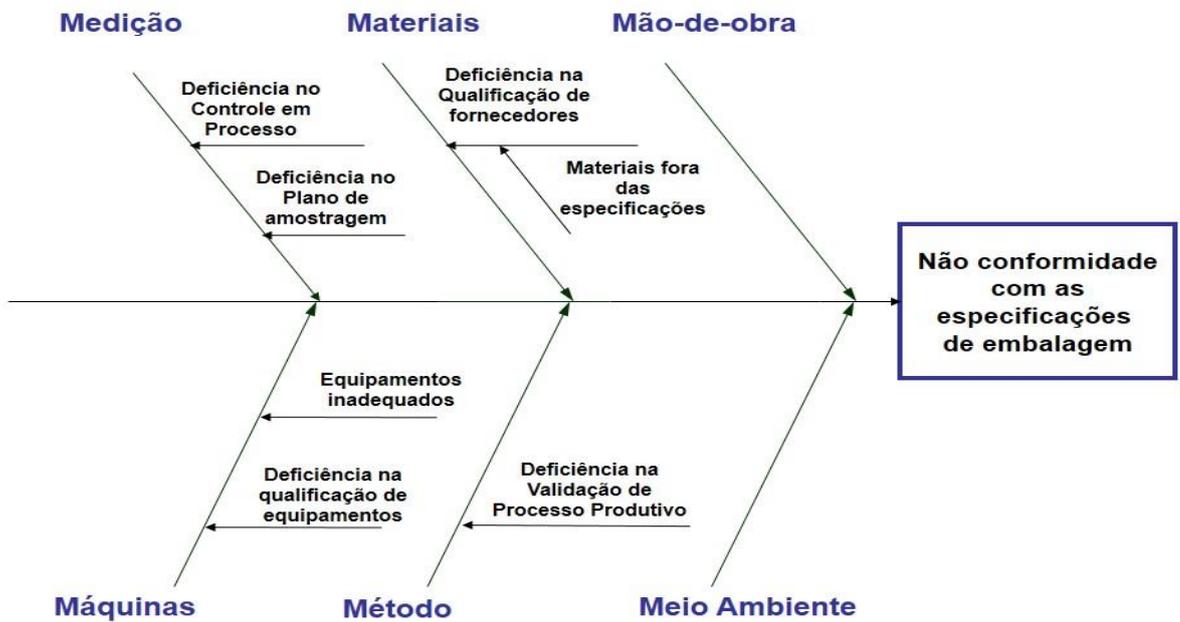
(A)



(B)



(C)



(D)



Figura 5.5: Diagramas de causa-efeito aplicados às subcategorias alterações físico-químicas de IFA/FF (A); mistura de material de embalagem (B); não conformidade com as especificações de material de embalagem (C); e alteração microbiológica (D).

Várias são as possíveis causas para ocorrência de alterações físico-químicas de FF e IFA, conforme ilustrado na Figura 5.5A. As causas relacionadas a equipamentos, em especial à sua qualificação, parece possuir uma relação bem próxima ao problema, uma vez que é conhecida a interdependência dos equipamentos com as não conformidades na produção de medicamentos (CORREIA, 2006).

Deve ser ressaltada, também, a contribuição de programas deficientes de qualificação de fornecedores e a baixa qualidade das matérias primas utilizadas no processo produtivo para a ocorrência desse tipo de problema (FRIEDLI et al., 2010). As BPF preconizam que os programas de qualificação de fornecedores devem recorrer, dentre outros instrumentos, a auditorias e ferramentas que auxiliem a sua execução (LINNA et al., 2010). A ausência de tais instrumentos ou erros na sua utilização podem comprometer a eficiência desses programas e comprometer a qualidade dos medicamentos comercializados.

A falta de validação de processo produtivo também possui papel de destaque na ocorrência de desvios de qualidade relacionados a FF e IFA. Deve-se assinalar, que em 2005 já se apontava a dificuldade enfrentada por indústrias farmacêuticas de genéricos no Brasil em cumprir com requisitos de BPF relacionados a validação de processo (MELO, 2005). Estudo realizado pela EMA em 2008, afirma que a validação de processo é a 5^o causa mais frequente de não conformidades críticas em inspeções realizadas por autoridades sanitárias europeias na Europa e em outros países que exportam para a região (EMA, 2007). Situação semelhante ocorreu com a indústria de medicamentos de produtos farmacêuticos veterinários, que apesar de possuir peculiaridades e estar sujeita a diferentes marcos regulatórios, também apresentou dificuldades em implementar a validação de seus processos produtivos (CALARGE et al., 2007). Em 2015, a Anvisa confirmou que a validação de processo ainda é uma das causas mais frequentes de não conformidades encontradas em inspeção sanitárias no Brasil (SINDIFAR, 2017).

Por fim, não se pode afastar a possibilidade de que falhas ocorridas na etapa de desenvolvimento farmacotécnico dos produtos sejam causa substancial dos desvios reportados nesse estudo. Atualmente, ferramentas e novos conceitos como *Quality by Design* (QbD) estão disponíveis e sua utilização vem sendo encorajada recentemente por autoridades reguladoras estrangeiras com vistas a prevenir a ocorrência de desvios de qualidade (LEE et al., 2015; ICH, 2009; DO CARMO, A. et al, 2017). A avaliação do risco no desenvolvimento farmacotécnico que, até então, era conduzida de forma empírica, baseada em experiência anteriores, passa por verdadeira mudança de paradigma, modificando a abordagem retrospectiva comum atualmente para uma prospectiva (NOSAL, 2008).

O diagrama de causa-efeito da subcategoria Mistura ilustra possíveis causas envolvidas para ocorrência desse tipo de problema (Figura 5.4B). Em plantas fabris menos automatizadas, o processo de embalagem é uma etapa produtiva em que a intervenção humana se faz em inúmeras operações e, por isso, nesse caso, o componente humano é decisivo para garantir a qualidade do medicamento nessa etapa do processo fabril (GERVAIS, 2014). A mão-de-obra desqualificada e carente de treinamento pode afetar a correta aplicação dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP) relacionados à etapa de embalagem (reconciliação, limpeza da linha de embalagem, dentre outros), contribuindo para a ocorrência de mistura de

materiais de embalagem durante o processo produtivo e agregando riscos à utilização desses produtos.

Em linhas de embalagem automatizadas, as verificações realizadas por sensores de presença, câmeras, e outros aparatos são capazes de identificar mais eficazmente materiais de embalagem estranhos à produção em curso, contudo nesses casos, problemas relacionados à qualificação dos equipamentos e à validação de softwares de gerenciamento de materiais podem igualmente propiciar misturas no material de embalagem (CORREIA, 2006).

Variáveis externas ao processo também podem ter influência sobre a ocorrência de desvios de qualidade relacionados à embalagem. Problemas no fornecimento por terceiros de material de embalagem de determinado produto, misturado com materiais de embalagem de outros produtos, configura-se em uma possibilidade e, por isso, a qualificação de fornecedores deficiente, ou a ausência dela, pode ter contribuído para a ocorrência desses desvios de qualidade. É importante registrar que a probabilidade de identificação desses problemas durante o processo fabril (dependendo do número de unidades envolvidas) poderia ser aumentada caso houvesse um controle em processo mais eficiente, por isso deficiências de amostragem foram incluídas no diagrama como uma das possíveis causas. Um plano de amostragem rigoroso poderia tornar o processo mais eficiente e atender ao real propósito do controle em processo.

Outras possíveis causas, como problemas de falta de espaço na área produtiva, bem como a utilização de POPs mal redigidos ou desatualizados, também podem ter influenciado a ocorrência de misturas de embalagem, uma vez que são não conformidades comumente encontradas em inspeções (EMA, 2007).

A Figura 5.5C ilustra as possíveis causas para problemas relacionados a não conformidades nas especificações de embalagem. A maioria desses desvios de qualidade compreende medicamentos que apresentaram problemas em relação a integridade da embalagem (vazamento em frascos, problemas de selagem, dentre outros). Questões relacionadas à validação de processo produtivo, qualificação de equipamentos, qualificação de fornecedores e controles em processo também devem ser consideradas na ocorrência desses desvios de qualidade.

Devido à complexidade e as variáveis envolvidas no processo fabril de um medicamento estéril, muitas podem ser as causas para a contaminação de um produto, conforme ilustra o diagrama da Figura 5.5D. Problemas relacionados ao

meio ambiente, equipamentos, materiais ou processo, assumem grande importância na contaminação microbiológica de um produto, no entanto é conhecido que nenhuma delas é tão importante e decisiva quanto a interferência humana (AKERS, et al., 1998).

Atenção também deve ser dada à validação de processo produtivo. Levantamento das não conformidades apontadas em inspeções sanitárias, realizadas no período 2015 de 2016, pela Coordenação de Vigilância em Saúde (Covisa) da Prefeitura de São Paulo, demonstra que a não conformidade mais comumente encontrada em indústrias farmacêuticas de produtos estéreis é a ausência ou deficiência de validação de processo produtivo (PDA, 2017).

Quanto às causas relacionadas à componente medição, devem-se, em grande medida, à limitação de extrapolação dos resultados de controle de qualidade de medicamentos estéreis, em especial, no teste de esterilidade, devido às características inerentes ao produto e ao processo produtivo (BRASIL, 2010; DANIELL *et al.*, 2016; LIRA, 2013; PIC/S, 2007).

Ao se debruçar, simultaneamente, sobre todos os diagramas de causa-efeito, nota-se que muitas causas estão inter-relacionadas. Algumas delas, como ausência de especificações adicionais e equipamentos inadequados, estão, necessariamente, relacionadas com a Pesquisa & Desenvolvimento (P & D). Da mesma forma, a validação de esterilização está inserida na validação de processo. Assim, as causas que possuem relações entre si foram agrupadas e quantificada de acordo com a frequência com que apareceram nos diagramas, conforme ilustrado na Figura 4.6.

A qualificação de fornecedores com suas respectivas causas relacionadas foi aquela que esteve presente mais vezes nos diagramas, evidenciando a importância desse componente nas BPF (FRIEDLI *et al.*, 2010).

Já as causas relacionadas ao funcionamento de equipamentos e de instrumentos aparecem cinco vezes nos diagramas. Problemas relacionados aos Planos de Amostragem, a P & D, erro humano e à validação de processo produtivo, bem como suas causas relacionadas, também merecem atenção, uma vez que podem estar relacionadas aos desvios de qualidade de toda natureza.

Levantamento realizado em evento do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), em 2011, corrobora com as afirmações realizadas no presente estudo (SMALLENBROEK & HOE, 2012). Das 11 não conformidades mais frequentemente encontradas em inspeções realizadas por 39 autoridades sanitárias,

sete delas (*personnel issues – training, design and maintenance of equipment, design and maintenance of premises, process validation, supplier and contractor audit, calibration of measuring and test equipment e equipment validation*) possuem relação com aquelas apresentadas na Figura 5.5 (A, B, C e D). As demais não conformidades contempladas no levantamento do PIC/S (*documentation – manufacturing, documentation – quality system, cleaning validation e product quality review*) configuram-se em problemas relacionados a documentação ou a validação de limpeza, que não culminam, necessariamente, em desvios de qualidade observados nesse estudo.



Figura 5.6 Frequência em que componentes das Boas Práticas de Fabricação aparecem como possíveis causas dos desvios de qualidade nos Diagramas Causa-Efeito no período 2009 - 2016.

(1) P & D: Pesquisa & Desenvolvimento

Torna-se importante registrar, que o exercício feito nesse estudo sobre as possíveis causas que levaram aos desvios de qualidade de medicamentos comercializados não é exaustivo. Outras causas que não foram relacionadas ou

causas secundárias às causas primárias listadas, podem ter contribuído decisivamente para a ocorrência dos desvios de qualidade. Ainda assim, o estudo aponta para um rol de componentes das BPF que podem ser melhor trabalhados pelas empresas e pela autoridade sanitária durante as ações de inspeção.

5.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu, por meio do levantamento dos desvios de qualidade mais frequentemente encontrados em medicamentos no mercado e da utilização de diagrama de causa-efeito, relacionar as possíveis dificuldades enfrentadas pelas indústrias brasileiras em cumprir as BPF. Ao analisar os diagramas de todas as subcategorias estudadas, de forma conjunta, observou-se que as causas mais frequentes estavam relacionadas às deficiências na qualificação de equipamentos, qualificação de fornecedores, na validação de processo produtivo, validação de método analítico, na ocorrência de falhas humanas e de planos de amostragem deficientes. No entanto, é importante também salientar a possibilidade de falhas ocorridas durante a fase de P & D de produtos, apesar desse tema não fazer parte das BPF.

Verificou-se, ainda, que não houve diferenças significativas em relação a ocorrência de desvios de qualidade durante todo o período estudado, não havendo sobreposição de um ano sobre outro em relação ao número de ocorrências.

Por fim, chamou também atenção o crescente número de recolhimentos voluntários ao longo do período estudado, podendo indicar uma falta de capacidade por parte da autoridade sanitária em identificar a ocorrência de tais problemas.

Como o presente estudo se utilizou somente de dados públicos, não foi possível ter acesso às informações relacionadas ao universo de medicamentos testados, incluindo aqueles que obtiveram resultados satisfatórios, assim como o número de unidades comercializadas (tamanho do lote) dos lotes de medicamentos que apresentaram desvio de qualidade. Somente de posse de tais informações seria possível traçar um cenário sobre a qualidade dos medicamentos fabricados nas indústrias brasileiras e trabalhar numa estimativa do número de pessoas

possivelmente afetadas pelos medicamentos sem qualidade, a fim de projetar a gravidade desse problema de saúde pública que está em curso.

Acredita-se que o tema abordado mereça ser desenvolvido com maior profundidade, bem como se espera a devida atenção por parte das autoridades sanitárias para os números apresentados. Espera-se que os resultados desta pesquisa possa contribuir com as ações da Anvisa, bem como dos demais entes do SNVS, da seguinte forma: *i)* que as possíveis causas para a ocorrência dos desvios de qualidade identificadas nesse estudo possam servir de orientação para as ações de inspeção sanitária no sentido de reforçar sua atenção em determinados requisitos de BPF durante a inspeção. A presença e a alta frequência de problemas relacionados à mistura de embalagens mostraram a necessidade de uma maior atenção durante as inspeções às linhas de embalagem. Além disso, apesar das etapas de pesquisa e desenvolvimento de um produto não estarem contempladas nas BPF, caberia à Vigilância Sanitária refletir sobre a necessidade de atuação sobre essas etapas; *ii)* que a identificação dos requisitos das BPF possivelmente não cumpridos pelas empresas e que contribuíram para a ocorrência dos desvios de qualidade possam sugerir ações educativas (publicação de Guias, elaboração de “Perguntas & Respostas” e demais ações de orientação quanto ao cumprimento das BPF) a serem desenvolvidas pelas autoridades sanitárias com vistas ao atendimento integral das BPF por parte das empresas; e *iii)* que a provável diminuição do poder de detecção de problemas em medicamentos já comercializados, expresso pelo aumento do número de recolhimentos voluntários e pela aparente extinção do Provedor, demonstre aos dirigentes da Vigilância Sanitária a necessidade de reversão desse quadro, no sentido de resgatar a vigilância sobre a qualidade de medicamentos no mercado, ação esta, que pelo próprio termo empregado (“vigilância”), pressupõe uma ação contínua e frequente.

5.5 REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por ano - Quantidade de notificações por ano por produto motivo. [entre 2015-2016]. [acesso em 05 mai

2017]. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/ano_notificacao.html.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil) [homepage internet]. “Produtos Irregulares”. [acesso em 05 mai 2017]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Resolução – RDC n° 55, de 17 de março de 2005. Estabelece os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores. Diário Oficial da União. 21 mar 2005; Seção 1: 82-83.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Firmada parceria para nova etapa do ProVeme. Anvisa, 21 de julho de 2016. [acesso em 05 mai 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Relatório de Gestão 2005-2010: principais realizações / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 236 p [acesso em 10 jun. 2014]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Planejamento+e+Gestao+Institucional/Relatorios+de+Gestao>.

Akers JE, Agalloco JP, Carleton FJ, Korczynski MS. A review of current technology in parenteral manufacturing. J Parenter Sci Technol mar-apr 1998; 42(2): 53-56.

Brasil. Congresso Nacional. 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] República Federativa do Brasil, Brasília. 24 set. 1976.

Binacchin MD, Blatt CR, Soares AS, Guerreiro ICK. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. *Ciêns Saúde Coletiva* fev 2012; 17(2): 191-198.

Brasil. Farmacopeia Brasileira. Ensaios Microbiológicos para Produtos Estéreis – 5.5.3.2.1 Teste de Esterilidade. Volume 1. 5. ed. Brasília: Anvisa; 2010.

Calarge FA, Satolo EG, Satolo F. Aplicação do Sistema da Qualidade BPF (boas práticas de fabricação) na indústria de produtos farmacêuticos veterinários. *Gest Prod* 2007; 14(2): 379-392.

Correia GM. Estudo sobre não conformidades na produção de medicamentos: uma abordagem da economia dos custos de transação. Tese [Doutorado em Engenharia de Produção] – Escola Politécnica da USP; 2006.

Daniell E, Bryans T, Darnell K, Hansen J, Hitchins VM, Saavedra M. Product Sterility Testing . . . To Test or Not to Test? That Is the Question. *Biomedical Instrumentation & Technology* apr 2016; 50(2) Suppl 3: 35-43.

Do Carmo AM, Cunha-Filho MSS, Gelfuso GM, Gratieri T. Evolution of quality on pharmaceutical design: regulatory requirement? *Accreditation and Quality Assurance* 2017; 22: 199-205.

European Medicines Agency - EMA. Good Manufacturing Practice: An analysis of regulatory inspection findings in the centralised procedure - Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/23022/2007. Londres: 18 jan 2007.

Friedli T, Goetzfried M, Basu P. Analysis of the implementation of Total Productive Maintenance, Total Quality Management, and Just-in-time in pharmaceutical manufacturing. *J Pharm Innov* 2010; 5(4): 181-192.

Gervais B, D'Arcy DM. Quality risk analysis in a cGMP environment: multiple models for comprehensive failure mode identification during the computer system lifecycle. *Drug Dev Ind Pharm* 2014; 40(1): 46-60.

Gibbons JD. Nonparametric Statistical Inference. 5th ed. CRC Press; 2003.

Gomes R. A análise de dados em pesquisa qualitativa. In: MINAYO MCS. (organizadora). Pesquisa Social – Teoria, Método e Criatividade. 21. ed. Petrópolis: Vozes; 2002.

Immel BK. A brief history of the GMP's for pharmaceutical. Pharm Technol. 2001;25(7):44-52.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS. Fundação Oswaldo Cruz. Manual de Coleta de Amostras de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: [entre 2013 e 2015]. [acesso em 02 jun. 2014]. Disponível em: https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1095.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals Human Use – ICH. Harmonised Tripartite Guideline: Guideline Pharmaceutical Development - Q8(R2). Version 4. August 2009.

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals Human Use – ICH. [homepage na internet]. Current Members and Observers. [acesso em 06 dez. 2017]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/members-observers.html>.

Ishikawa K. TQC Total Quality Control – Estratégia a administração da qualidade. São Paulo: Imec, 1986. 220p

Karim MA, Smith AJR, Halgamug S. Empirical relationships between some manufacturing practices and performance. Int J Prod Res 2008; 46(13): 3583-3613.

Lee LS, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD et al. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from batch to continuous production. Review Article. J Pharm Innov 2015; 10(3): 191-199.

Linna A, Korhonen M, Airaksinen M, Juppo AM. Experiences of using the GMP audit preparation tool in pharmaceutical contract manufacturer audits. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36(6): 632-637.

Lira RS. Validação de teste de esterilidade baseado em detecção de dióxido de carbono. São Paulo, SP. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 2013.

Macedo I, Reis S, Garrafa V. Vigilância Sanitária: recolhimento de medicamentos na legislação brasileira. *Rev. Bioética* 2010; 18(3): 623-635.

Melo MGM. A produção de medicamentos genéricos no Brasil: dificuldades e perspectivas. Porto Alegre, RS. Dissertação [Mestrado Profissionalizante em Gestão da Assistência Farmacêutica] – Faculdade de Farmácia da UFRGS; 2005.

Mercado Comum do Sul – Mercosul. RES./GMC/MERCOSUL N° 15/09 – Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos e Mecanismos de Implementação no Âmbito Mercosul. [acesso em 15 dez 2017]. Disponível em: <http://www.mercosur.int/innovaportal/v/888/3/innova.front/resoluc%C3%B5es-2009>.

Minayo MCS. Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. *Ciênc. saúde coletiva* mar. 2012; 17(3): 621-626.

Ministério da Saúde. Centro Cultural do Ministério da Saúde. Mostra Cultural Vigilância Sanitária e Cidadania. Brasília, DF: MS, abril de 2006 [acesso em 15 dez 2017]. Disponível em: <http://www.ccs.saude.gov.br/visa/tragedias.html>.

Nosal R, Schult T. PQLI Definition of criticality. *J Pharm Innov* 2008; 3(2): 69-78,

Parenteral Drug Association - PDA. Processamento asséptico com foco em não conformidades [apresentação da Coordenação de Vigilância em Saúde/Prefeitura de São Paulo]. 2017 [acesso em 20 Jun 2017]. Disponível em: <https://www.pda.org/docs/default-source/website-document->

library/chapters/presentations/brazil/pharma-trends-day-1/processamento-aseptico-com-foco-em-nao-conformidades.pdf?sfvrsn=8

Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S. Recommendation on Sterility Testing. PI 012-3. 25 September 2007.

Shafiei N, Ford JL, Morecroft WC, Lisboa PJ, Taylor MJ. Characterization of the evolution of the Pharmaceutical Regulatory Environment. PDA J. Pharm. Sci. Technol 2013; 67(4): 297-306.

Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Rio Grande do Sul - SINDIFAR. Não conformidades mais comuns em inspeções de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos realizadas pelas Visas [Apresentação GGINP/SUINP/Anvisa na sede do SINDIFAR]. 2015; Porto Alegre, Brasil. [acessado em 2017 Jun 20]. Disponível em: <http://www.sindifar.org.br/files/NaoConformidadesRINacional.pdf>

Smallenbroek H, Hoe BM. Inside PIC/S: top GMP deficiencies. Pharm Technol 2012; 36(4): 135-137.

Tribunal de Contas da União - TCU. Secretaria de Fiscalização e Avaliação de Programas de Governo. Relatório de Auditoria – Ações de Vigilância Sanitária de Medicamentos. Brasília, DF: TCU, julho, 2011 [acesso em: 10 jun 2014]. Disponível em:

[http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/comunidades/programas_governo/areas_atuacao/saude/idSisdoc_2860777v2-49%2B-%2BInstrucao_Processo_01723820063%20\(.pdf](http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/comunidades/programas_governo/areas_atuacao/saude/idSisdoc_2860777v2-49%2B-%2BInstrucao_Processo_01723820063%20(.pdf)

Vogler M. Boas Práticas de Fabricação de medicamentos no Brasil. In: Bellan N, Pinto TJA organizadores. Diretrizes do processo de regulamentação sanitária dos medicamentos no Brasil. São Paulo: Manole; 2015.

World Health Organization – WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles: annex 2. Geneva: World Health Organization; 2014. (WHO. Technical report series, Vol 986).

World Health Organization – WHO. Basic elements of good manufacturing practices in pharmaceutical production: annex 5. Geneva: World Health Organization; 2002. (WHO. Technical Report Series, Vol 902).

6 A PRESENÇA DE MEDICAMENTOS FALSIFICADOS E SEM REGISTRO SANITÁRIO NO MERCADO BRASILEIRO

RESUMO

A utilização de medicamentos falsificados, sem registro sanitário, ou mesmo possuidor de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), porém em condições divergentes daquelas em que foi autorizado, constitui-se grave problema de saúde pública e coloca em risco a vida dos pacientes. O presente trabalho tem como objetivo analisar de forma compartimentada a presença ilegal de medicamentos no mercado brasileiro. O estudo foi conduzido com base nas Resoluções Específicas (REs), publicadas pela Anvisa no período de 2009 a 2016, que determinavam a adoção de medidas cautelares que compreendiam desde a suspensão do comércio de medicamentos, até a apreensão de produtos em situação irregular. A fim de sistematizar a coleta de dados e permitir a sua análise, um algoritmo foi desenvolvido para agrupar os tipos de irregularidades em categorias e subcategorias, de acordo com a sua natureza. A pesquisa identificou a ocorrência de quase 900 irregularidades, atribuídas à empresas devidamente regularizadas e a empresas ou a instalações clandestinas. Foi possível constatar que as ocorrências mais frequentes estão relacionadas a comercialização de produtos sem o devido registro sanitário e comercializados por empresas clandestinas. A detecção de mais de 100 inscrições de lotes de produtos falsificados no período torna o quadro encontrado ainda mais alarmante. Os resultados do estudo sugerem a necessidade de maior atenção das autoridades sanitárias e policiais para esse problema e a integração dos órgãos envolvidos na repressão desse tipo de infração.

Palavras-chave: Medicamentos falsificados; Apreensão de Produtos; Vigilância de Produtos Comercializados; Instalações Clandestinas; Agência Nacional de Vigilância Sanitária

THE PRESENCE OF COUNTERFEIT MEDICINES IN THE BRAZILIAN MARKET

ABSTRACT

The use of counterfeit drugs, unregistered/unlicensed medical products, or even registered with the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), but in conditions different from those authorized, constitutes a serious public health problem and is life-threatening of patients. The present work has the objective of analyzing in a compartmentalized way the illegal presence of drugs in the Brazilian market. The study was conducted based on the Specific Resolutions (REs) published by Anvisa in the period from 2009 to 2016, which determined the adoption of precautionary measures ranging from the suspension of drug trade to the products arrest in an irregular situation. In order to systematize the collection of data and allow its analysis, an algorithm was developed to group the types of irregularities into categories and subcategories, according to their nature. The survey identified the occurrence of almost 900 irregularities attributed to properly regulated companies and illicit installations. It was possible to verify that the most frequent occurrences are related to the commercialization of products without the proper sanitary registration and marketed by clandestine companies. Detecting over 100 registrations of batches of counterfeit goods in the period makes the picture even more alarming. The results of the study suggest the need for greater attention of the health and police authorities to this problem and the integration of the bodies involved in the repression of this type of problem.

Keywords: Counterfeit drugs; Products Arrest; Product Surveillance, Postmarketing; Illicit Installations; Brazilian Health Surveillance Agency

6.1 INTRODUÇÃO

A presença de medicamentos falsos e de medicamentos sem registro sanitário no mercado é um assunto amplamente discutido no mundo e tem sido objeto de preocupação das autoridades sanitárias e da Organização Mundial de Saúde (OMS) nas últimas décadas. Não há dúvidas de que a utilização desse tipo de produto coloca em perigo a saúde do paciente, prolongando sua doença, promovendo resistência antimicrobiana, propagando infecções resistentes a fármacos, prejudicando a confiança nos profissionais da saúde e nos sistemas de saúde, consumindo os orçamentos limitados das famílias e dos sistemas de saúde, criando desconfiança sobre a eficácia das vacinas e servindo de renda para redes criminosas (WHO, 2017a).

O termo “medicamento falsificado” foi objeto de distintos entendimentos por muitos anos. Recentemente a OMS passou a adotar as seguintes definições: *Produtos de qualidade inferior – Substandard Medicinal Products* (compreendem os produtos autorizados que não conseguem atender aos padrões de qualidade impostos); *Produtos sem registro sanitário - Unregistered/unlicensed Medical Products* (incluem os produtos que não foram submetidos a avaliação da autoridade reguladora nacional para sua comercialização); e *Produtos falsificados - Falsified Medical Products* (que são os produtos que deturpam deliberadamente / fraudulentamente sua identidade, composição ou fonte) (WHO, 2017b).

A OMS já em 2006 classificou a falsificação de medicamentos como uma epidemia silenciosa (WHO, 2006). Estima-se que 10,5% dos produtos em países de renda baixa e média sejam falsificados ou estejam fora das suas especificações. Se isso for aplicado a estimativas não ponderadas de tamanho do mercado nesses países, o prejuízo estimado é da ordem de US\$ 30,5 bilhões (WHO, 2017a).

Embora não seja possível avaliar o número absoluto de produtos de qualidade inferior e falsificados em mercados específicos ou a nível mundial, levantamentos específicos publicados até hoje mostram que esse problema se encontra disseminado em todas as regiões do mundo, abarcando uma ampla gama de produtos, incluindo medicamentos genéricos e inovadores. A *International Criminal Police Organization (ICPO-Interpol)* em 2013 afirmou que um milhão de pessoas morrem no mundo em decorrência da utilização de medicamentos

falsificados (SOUTHWICK, 2013). Dados de 2013 a 2017 do *Global Surveillance Monitoring System* (GSMS) mostraram que 21% dos relatos de medicamentos falsificados ou que apresentam algum problema de qualidade são oriundos da região das Américas (WHO, 2017a).

Esse problema vem ganhando vulto a nível mundial com as novas formas de comercialização eletrônica de medicamentos (DIAZ *et al*, 2017). A Internet é a maior via de acesso a medicamentos ilegais e falsificados. Cerca de 97% dos sítios na web são ilegais e desses, 35.000 estão dirigidos à Europa e 50.000 para o restante do mundo (DIAZ *et al*, 2017; AEMPS, 2012).

No Brasil, o tema medicamentos falsificados ganhou notoriedade na década de 1990, quando diversos casos vieram a público e ganharam espaço na imprensa brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Naquele momento, a qualidade e segurança de medicamentos no Brasil começaram a ser questionadas, forçando o governo a adotar medidas em resposta a esses eventos, entre elas a instauração da Política Nacional de Medicamentos e a criação da Anvisa. Apesar disso, pouco mais de 5 anos depois da adoção dessas medidas, como demonstrado por Nogueira & Vecina Neto (2011), o número de lotes falsificados aumentou ao longo do período de 2005 a 2009.

No período de 2007 a 2013, Hurtado & Lasmar (2014) relatam que foram apreendidos cerca de 115.000 unidades de medicamentos falsos e contrabandeados no Brasil, 271.000 caixas de medicamentos com controle especial e 348 toneladas de medicamentos fitoterápicos sem registro na Anvisa. Marchetti (2013) teve acesso aos dados relativo às análises de mais de 30.000 medicamentos para uso humano (84%) e veterinário apreendidos pela Polícia Federal nas fronteiras durante operações de rotina no período de 2006 a 2012. Desse total, 9,7% dos medicamentos eram falsos e cerca de 60% não possuíam registro sanitário/licença concedido pela Anvisa ou pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

A partir desse cenário, o estudo realizado teve como objetivo avaliar a presença de medicamentos falsos e produtos clandestinos encontrados no mercado brasileiro no período de 2009 a 2016 a partir da compilação e análise dos dados publicados pela Anvisa de medidas cautelares aplicadas às empresas ou produtos.

6.2 MÉTODO

Realizou-se um estudo exploratório de natureza qualitativa, utilizando-se a pesquisa documental como procedimento (MINAYO, 2012). Foram utilizados somente dados públicos, retirados das Resoluções Específicas (RE) da Anvisa publicadas em DOU no período de 2009 a 2016, em que constam as medidas cautelares aplicadas às empresas ou produtos (medicamentos) decorrentes da comercialização de produtos irregulares (medicamentos em desacordo com seu registro sanitário, falsificados, clandestinos, dentre outros). A relação dessas RE consta no documento “Lista de Produtos e Empresas Irregulares”, disponível no portal eletrônico da Anvisa (ANVISA, 2017)..

A fim de viabilizar a classificação dos dados levantados e sua análise, foi elaborado um algoritmo com base na natureza das medidas cautelares (Figura 6.1). Para esse agrupamento, recorreu-se à formação de categorias e subcategorias, restringindo a pesquisa somente àquelas diretamente vinculadas aos aspectos regulatórios, que se subdivide em quatro subcategorias de nível 01 (produto em desacordo com o registro sanitário, ausência de registro sanitário, falsificação e empresa clandestina) e duas subcategorias de nível 02 (Cancelamento / não renovação de registro e Produto Clandestino) (GOMES, 2002).

Os dados foram coletados através do preenchimento de uma ficha (Apêndice) com intuito de registrar a natureza da irregularidade, as medidas cautelares aplicadas e os produtos envolvidos.

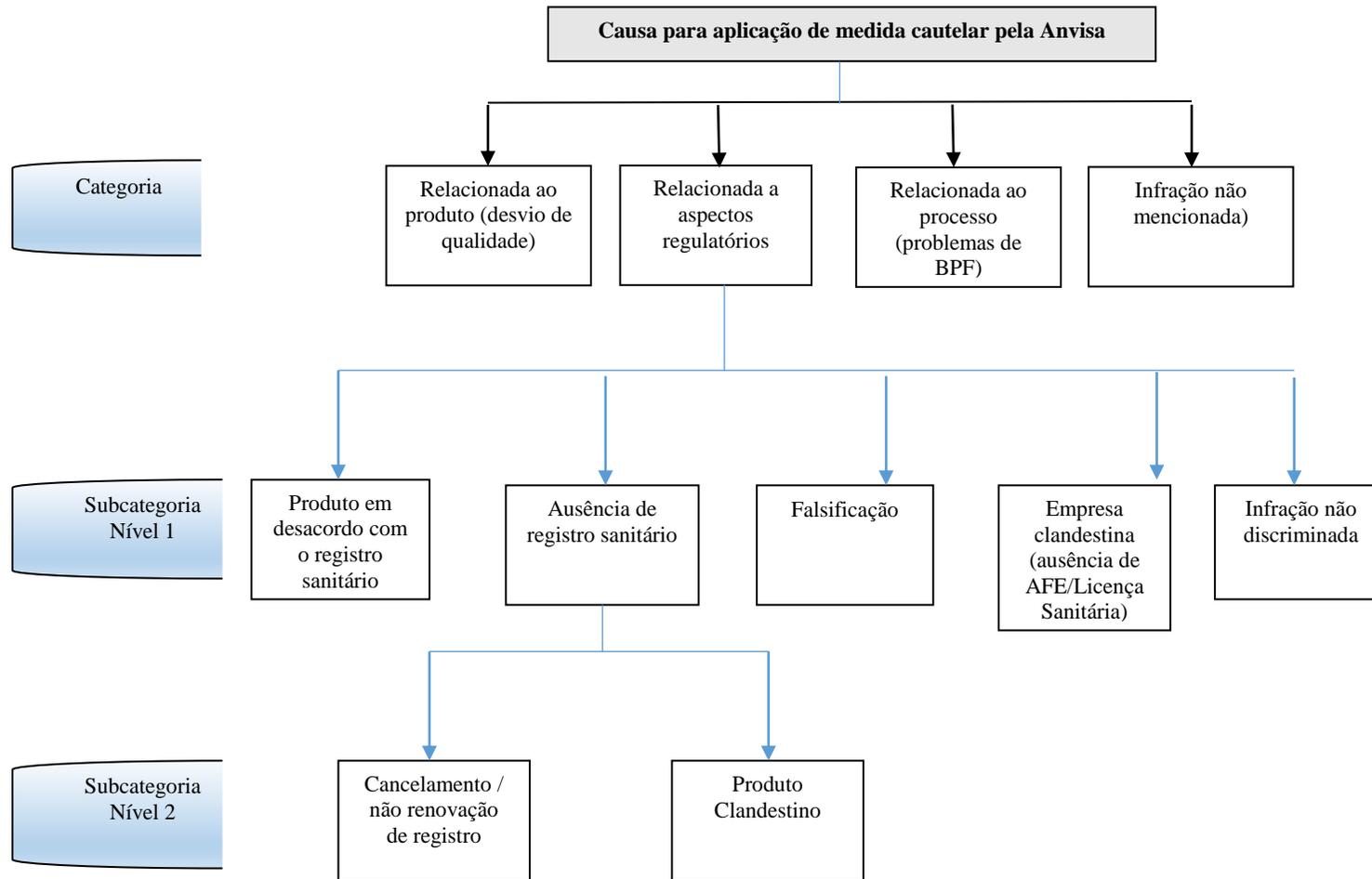


Figura 6.1 Algoritmo para agrupamento das causas relacionadas a aspectos regulatórios que contribuíram para aplicação de medida cautelar.

A análise dos dados foi pautada não somente pelo número de atos da Anvisa (Resoluções Específicas – RE), mas também pelo número de produtos ou empresas envolvidas em cada RE.

De forma complementar, para alguns cruzamentos de subcategorias foi utilizado o teste estatístico não-paramétrico de Friedman, indicado quando os pressupostos de normalidade não estão assegurados ou quando as variações são possivelmente diferentes entre populações. Essa análise permite ainda realizar comparações múltiplas (GIBBONS, 2003). O software utilizado foi o Action Stat (Versão: 3.3.111.1178 build 2), sendo os cruzamentos realizados com nível de significância de 5%.

6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A distribuição das ocorrências no período estudado apresenta-se na figura 6.2.

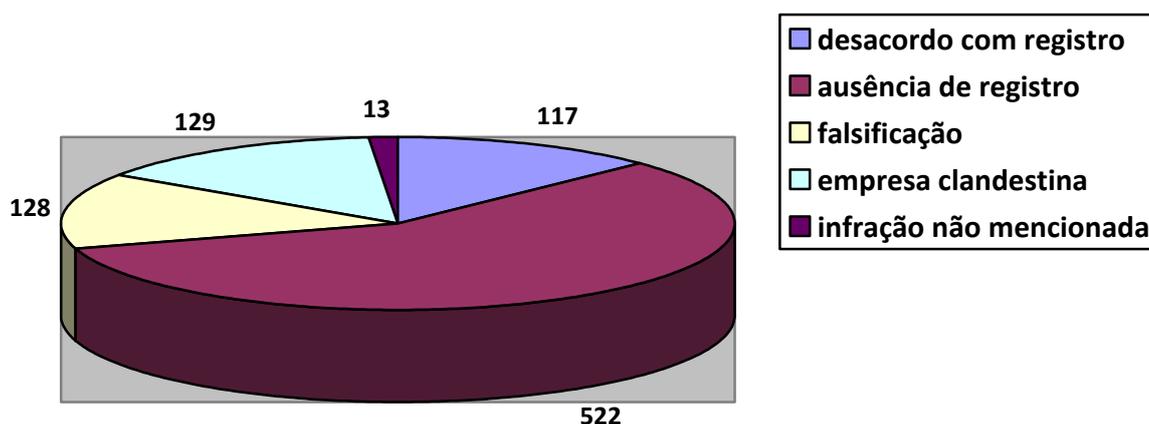


Figura 6.2 Distribuição das causas relacionadas ao descumprimento de aspectos regulatórios que levaram aplicação de medidas cautelares pela Anvisa no período 2009 – 2016.

A avaliação estatística envolvendo o cruzamento das subcategorias propostas mostra que há diferença entre elas ($p = 0,0052$, tabela 6.1), o que comprova a

validade do modelo de categorização empregado nesse estudo. A avaliação temporal dos dados coletados, por sua vez, não revelou qualquer significância estatística ($p > 0,05$), o que mostra uma estabilidade da situação analisada no intervalo de tempo compreendido no levantamento. O *ranqueamento* dos fatores descritos para a subcategoria 1 (tabela 6.2), mostrou que a ausência de registro é o principal fator a ser considerado, não havendo diferença significativa entre os demais motivos na formação do total de infrações sanitárias.

Tabela 6.1. Teste de Friedman aplicado ao cruzamento das causas (subcategorias) relacionadas a problemas de natureza regulatória no período 2009 - 2016.

Parâmetros estatísticos	Valor
Friedman qui-quadrado	12,75
Graus de Liberdade	3
P-valor	0,0052
Friedman qui-quadrado	12,75

Fonte: Elaboração própria

Nota: Realizado o teste estatístico não-paramétrico de Friedman.

Tabela 6.2. Tabela dos Agrupamentos do cruzamento das causas (subcategorias) relacionadas a problemas de natureza regulatória no período 2009 - 2016.

Fatores	Soma (Rank)	Grupos
ausência registro	31	a
desacordo com registro	16,5	b
Infração não mencionada	16,5	b
falsificação/empresa clandestina	16	b

Fonte: Elaboração própria

Nota: Realizado teste estatístico não-paramétrico de Friedman – tabela de agrupamento.

A subcategoria de nível 1, Ausência de Registro Sanitário, foi a que mais apresentou ocorrências no período estudado, sendo que a esmagadora maioria dessas ocorrências se deve a presença de 493 produtos clandestinos no mercado

(subcategoria de nível 2, Figura 6.1), frente a apenas 29 ocorrências de comercialização de medicamentos cujo registro sanitário já tinha sido cancelado anteriormente pela Anvisa (subcategoria de nível 2, Figura 6.1).

Torna-se importante sublinhar a diferença de gravidade entre elas para a saúde pública. A comercialização de um medicamento com o registro cancelado pressupõe a existência, em algum momento, do registro desse produto perante a Anvisa e, conseqüentemente, sua aprovação baseada na apresentação de documentação e realização de testes exigidos pela regulamentação à época. Muitas são as razões para o registro desse medicamento ter sido cancelado, porém, invariavelmente, estão relacionadas ao não cumprimento de regulamento específico relacionado ao pós-registro do produto. Situação distinta e muito mais grave, são daqueles produtos que geralmente são produzidos por empresas clandestinas que estão à margem da ação da Vigilância Sanitária e sem garantias sobre a sua segurança, eficácia e qualidade.

Dados divulgados pelo Conselho Nacional de Combate à Pirataria e Delitos contra a Propriedade Intelectual confirmam a gravidade da situação em relação aos produtos clandestinos que nunca possuíram registro sanitário (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2011). O relatório das ações de 2009 e 2010 afirma que no período de 2007 a 2010 foram apreendidas 355,6 toneladas de medicamentos sem registro. Somente no ano de 2010, foram recolhidas 71,5 toneladas de medicamentos sem registro.

Em relação à falsificação, segunda maior ocorrência, foram detectados 128 casos, sendo observado uma queda de ocorrências ao longo do período, conforme ilustra a figura 6.3.

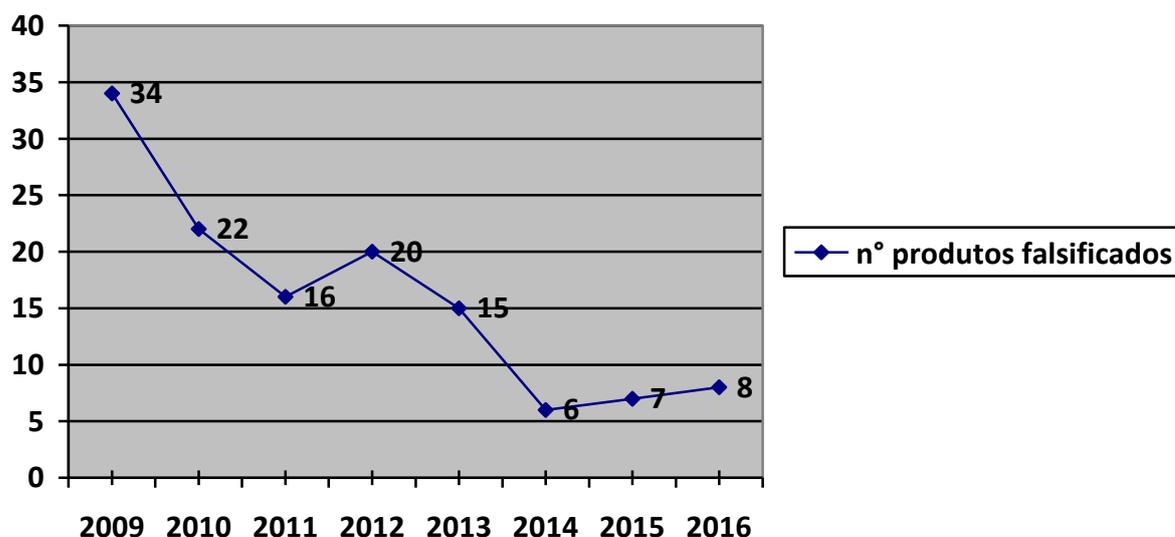


Figura 6.3 Número de produtos falsificados no período 2009 - 2016

Os produtos com maior número de falsificação foram o Cialis™, Hormotrop™, Hemogenin™, Deca-Durabolin™ e Viagra™, com destaque para os dois primeiros. Esses achados vão ao encontro dos dados apresentados por Ames & Souza (2012) e Neves *et al.* (2013), que elencaram o Cialis™ e Viagra™ no rol dos produtos falsificados com maior circulação no Brasil e relataram a apreensão pela Polícia Federal de mais de 1.000 esteróides anabolizantes falsificados no período de 2006 a 2011.

Esses dados podem ser explicados pelos altos preços dos medicamentos para disfunção erétil e pela ausência da obrigatoriedade da retenção de receitas (Ames & Souza, 2012). Já em relação aos medicamentos esteroides anabolizantes, é bem conhecida a disseminação do uso abusivo desses medicamentos por atletas amadores e profissionais em vários países. No Brasil, cerca de 40% dos profissionais de educação física utilizam esse tipo de medicamento, sendo que 75% alegam questões estéticas como a razão principal para o seu uso (Neves & Caldas, 2017) (Abrahin *et al.*, 2013).

Dados fornecidos pelo Conselho Nacional de Combate à Pirataria mostram que 135.438 unidades de medicamentos falsos foram apreendidas no período de 2007 a dezembro de 2010. No entanto, somente em 2010, foram apreendidos 67.755 comprimidos/ampolas em operações conjuntas entre Anvisa e a Polícia Federal. Esse dado é referente apenas às operações conjuntas que foram coordenadas pela Anvisa, não incluindo as apreensões das operações coordenadas

pela Polícia Federal (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2011). Informações mais recentes sobre essa problemática não estão disponíveis e, por isso, comprometem um delineamento da realidade que cerca os medicamentos falsos hoje no Brasil.

Desde a década de 1990 o governo vem adotando estratégias de enfrentamento à falsificação de medicamentos, tornando obrigatório através de regulamentos a instalação de dispositivos de segurança pelas indústrias farmacêuticas nas embalagens de seus medicamentos. Em 1998, a Portaria nº 802/98 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998) tornou compulsório para os detentores de registro de medicamentos a utilização de lacres de segurança e o emprego de tinta reativa nas embalagens secundárias. Por outro lado, as próprias empresas estão desenvolvendo dispositivos de segurança adicionais com vista a minimizar os prejuízos causados pela falsificação de seus produtos, como é o caso da empresa Eli Lilly do Brasil. As embalagens primária e secundária do medicamento Cialis™ fabricado pela empresa possuem mais de 10 dispositivos que dificultam a falsificação e proporcionam ao usuário a confirmação da veracidade do medicamento em questão (ELI LILLY, 2013).

Mais recentemente, com o intuito de aprimorar o combate à falsificação e a utilização de medicamentos roubados, foi instituído o sistema de rastreamento de medicamentos (Sistema Nacional de Controle de Medicamentos - SNCM) através da Lei nº 11.093/2009, posteriormente alterada pela lei nº 13.410/2016, que trata do rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados (BRASIL, 2009; BRASIL, 2016). A regulamentação dos aspectos operacionais do SNCM se deu através da RDC 54/2013, porém sua implantação ainda foi executada (ANVISA, 2013).

Os dados do presente estudo revelou ainda a presença de 130 estabelecimentos clandestinos detectados pela Anvisa. Apesar da dificuldade de se estabelecer uma conexão entre o número de empresas clandestinas com os números apresentados na subcategoria “produtos clandestinos” ao longo do período, a relação entre eles existe, já que todas as empresas clandestinas fabricavam produtos clandestinos. No entanto, deve-se ressaltar que foram registrados casos pontuais de produtos clandestinos fabricados por empresas devidamente regularizadas pela Anvisa.

Por fim, a subcategoria Produto fabricado em desacordo com o Registro Sanitário apresentou 117 casos distribuídos no período estudado. Cabe ressaltar que esse tipo de problema está intrinsecamente relacionado com a ausência generalizada de BPF. Este tipo de ocorrência, deliberada ou não, denuncia o não cumprimento de requisitos de BPF relacionados ao Sistema de Garantia de Qualidade, que tem como um de seus objetivos evitar que medicamentos sejam produzidos e, principalmente, liberados para o comércio em desacordo com o que consta em seu registro sanitário. Falhas podem ter ocorrido no transcorrer da produção e corroborado para que o medicamento tenha sido produzido em desacordo com o registro, porém em última análise, pode-se concluir que o procedimento de liberação de lotes pela Garantia da Qualidade foi absolutamente comprometido, uma vez que não detectou tais falhas antes da comercialização dos lotes objetos de medida cautelar.

6.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados mostram que um problema grave de Saúde Pública e de grandes dimensões que mobilizou a Opinião Pública nas décadas de 1980 e 1990 continua presente nos dias de hoje: a falsificação de medicamentos.

Outro problema grave de Saúde Pública que este trabalho destaca é o número de produtos comercializados sem o devido registro sanitário. Foram detectados 493 produtos clandestinos a que se atribuíam propriedades farmacológicas e terapêuticas. Esse quantitativo está intrinsecamente relacionado ao número de empresas clandestinas, uma vez que, na quase esmagadora das vezes, quem comercializa produtos clandestinos não possui Licença Sanitária e AFE.

O ano de 2009 registrou o maior número de casos relacionados a medicamentos falsificados (34), produtos sem registro sanitário (153) e empresas clandestinas (37). No entanto, os números demonstraram queda ao longo do período estudado, indicando o desinteresse por parte de criminosos nesse tipo de atividade ou, por outro lado, que as estratégias governamentais de enfrentamento para este tipo de crime vêm sendo bem sucedidas.

Ainda que os resultados do presente estudo registrem a existência de um problema de saúde pública, a ausência de informação sobre a quantidade de unidades que circularam e foram consumidas no período estudado causa preocupação. A escassez de dados referentes ao número de unidades apreendidas compromete qualquer tentativa de estimar a dimensão da sua gravidade. Os dados referentes aos últimos seis anos não foram disponibilizados nem pelo Conselho Nacional de Combate à Pirataria, nem por qualquer outro órgão do Governo Federal.

Além disso, observou-se a falta de padronização da quantificação dos produtos apreendidos, impedindo a realização de estimativas quanto ao público potencialmente a ser atingido com esse tipo de produto. A contagem e divulgação da quantidade apreendida não segue um padrão definido, podendo ser contabilizada em unidades de peso (quilogramas ou tonelada), formas farmacêuticas (comprimidos, ampolas, cápsulas, entre outras) ou embalagens primárias e secundárias (caixas, blisters, bisnagas, entre outras).

A ausência de um padrão também se estende para o registro do tipo de produto apreendido durante as operações de apreensão. Não há nenhum tipo de discriminação do quantitativo exato de medicamentos falsificados e medicamentos sem registro. Os números das apreensões, em geral, referem-se a medicamentos falsificados, entretanto, quando os dados são examinados com mais cautela, observa-se a contaminação desses números por medicamentos contrabandeados e sem registro sanitário no Brasil, comprometendo uma análise mais apurada do problema em questão.

Acredita-se que o tema abordado por esse artigo mereça ser desenvolvido com maior profundidade, assim como se espera a devida atenção por parte das autoridades sanitárias para os números apresentados. Espera-se, ainda, que os resultados dessa pesquisa possa contribuir com as ações da Anvisa, dos entes do SNVS e dos órgãos de segurança, da seguinte forma: *i)* ainda que o combate à falsificação e o comércio de medicamentos ilegais seja uma atividade que envolva diversos órgãos das três esferas do poder Executivo, é necessário que haja a centralização das informações relacionadas à quantidade e natureza dos produtos apreendidos em um dos órgãos envolvidos; *ii)* que seja realizada uma padronização das unidades de medida para quantificação dos produtos apreendidos; *iii)* que sejam desenvolvidas estratégias de fiscalização, com vista a conferir maior eficiência à atividade de apreensão; e *iv)* que haja investimento na divulgação e conscientização

da população alvo do mercado dos medicamentos mais falsificados quanto aos problemas decorrentes do uso desse tipo de produto.

As ações descritas acima somente poderão ser desenvolvidas a contento, se houver uma maior integração dos diferentes órgãos envolvidos na repressão desse tipo de crime. Ainda que a falsificação de medicamentos e o comércio de produtos sem registro sanitário se configurem em crimes contra a saúde e, portanto, atribuição de órgãos de segurança, há necessidade da Vigilância Sanitária exercer seu papel de protagonismo na proteção da saúde da população e tomar a iniciativa de articular a integração desses órgãos e dar suporte técnico ao desenvolvimento de estratégias de repressão contra tal prática.

6.5 REFERÊNCIAS

Abrahin OSC, De Sousa EC, Santos, AM. Prevalence of the use of anabolicandrogenic steroids in Brazil: a systematic review, *Subst. Use Misuse* 49 (2014) 1156–1162.

Agência Espanhola de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Estrategia frente a medicamentos falsificados 2012-2015; jun 2012. [acesso em 02 jan 2018]. Disponível em: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/Estrategia_falsificados_2012-2015.pdf.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil) [homepage internet]. “Produtos Irregulares”. [acesso em 05 mai 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Resolução – RDC nº 54, de 10 de dezembro de 2013. Dispõe sobre a implantação do sistema nacional de controle de medicamentos e os mecanismos e procedimentos para rastreamento de medicamentos na cadeia dos produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União 11 dez 2013; Seção 1.

Ames J., Souza DZ. Falsificação de medicamentos. Rev Saúde Pública 2012; 46(1): 154-159.

Brasil. Lei nº 13.410, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei no 11.903, de 14 de janeiro de 2009, para dispor sobre o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. Diário Oficial da União 29 dez 2016; Seção 1: 3-4.

Brasil. Lei nº 11.903, de 14 de janeiro de 2009. Dispõe sobre o rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados. Diário Oficial da União 15 jan 2009; Seção 1: 1.

Diaz TMR, Diaz MER, Zamora DT, Gonzalez GG. Analysis of on line marketing of counterfeit medicines. Anales de la Real Academia de Nacional de Farmacia 2017; 83(3): 343-355.

Eli Lilly do Brasil. Confira a embalagem do produto Cialis. Encarte CI18071; out. 2013. [acesso em 02 jan. 2014]. Disponível em: protecaoaproduto@lilly.com

Gibbons JD. Nonparametric Statistical Inference. 5th ed. CRC Press; 2003.

Gomes R. A análise de dados em pesquisa qualitativa. In: MINAYO MCS. (organizadora). Pesquisa Social – Teoria, Método e Criatividade. 21. ed. Petrópolis: Vozes; 2002.

Hurtado RL, Lasmar MC. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. Cad. saúde pública abr 2014; 30(4): 891-895.

Marcheti RG. A. Avaliação da falsificação de medicamentos a partir dos dados de laudos periciais do Departamento de Polícia Federal no Brasil no período de 2006 a 2012. Brasília. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade de Brasília; 2013.

Minayo MCS. Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. Ciênc. saúde coletiva mar. 2012; 17(3): 621-626.

Ministério da Justiça. Conselho Nacional de Combate à Pirataria e delitos contra a Propriedade Intelectual (CNCP). Relatório de atividades com ações consolidadas de 2009 e 2010. Brasília, DF: CNCP, 2011 [Acesso em 29 dez 2017]. Disponível em: http://www.justica.gov.br/central-de-conteudo/combate-a-pirataria/relatorios/2011relatorio_brasiloriginal.pdf/view.

Ministério da Saúde. Centro Cultural do Ministério da Saúde. Mostra Cultural Vigilância Sanitária e Cidadania. Brasília, DF: MS, abril de 2006 [acesso em 15 dez 2017]. Disponível em: <http://www.ccs.saude.gov.br/visa/tragedias.html>.

Ministério da Saúde (BR). Portaria n° 802, de 08 de outubro de 1998. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial da União 09 out 1998; Seção 1.

Neves DBJ, Marchetti GA, Caldas, ED. Incidence of anabolic steroid counterfeiting in Brazil. Forensic Science International. 2013; 228(2013): 81-83.

Nogueira E, Vecina Neto GV. Falsificação de medicamentos e a Lei n° 11.903/09: Aspectos legais e principais implicações. Revista de Direito Sanitário. Jul/Out 2011; 12(2): 112-139.

Southwick N. Counterfeit Drugs Kill 1 Mn People Annually: Interpol. Insight Crime 2013 out 24. [acesso em 02 jan. 2018]. Disponível em: <https://www.insightcrime.org/news/brief/counterfeit-drugs-kill-1-million-annually-interpol/>.

World Health Organization; Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - Medicamentos falsificados: diretrizes para desenvolvimento de medidas de combate a medicamentos falsificados. Brasília, 2005.

World Health Organization. Counterfeit medicines: the silent epidemic, 2006.

[acesso em 29 abr 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr09/en/#>.

World Health Organization. Growing threat from counterfeit medicines, 2010. [acesso em 29 abr. 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/en/>.

World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Geneva: World Health Organization, 2017a.

World Health Organization. Member State mechanism on substandard/spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit medical products. World Health Assembly document A70/23, Appendix 3, 2017b.

7 CONCLUSÃO

A inovação tecnológica e o surgimento de novas práticas da Qualidade, aplicadas a produção em escala industrial de bens de consumo, foram identificadas como determinantes na evolução das BPF ao longo do tempo, atendendo o que estabelece o primeiro objetivo específico dessa tese.

A fim de atender o segundo objetivo específico, foi realizada uma análise da qualidade dos medicamentos comercializados no período de 2009 a 2016. Como resultado, foi constatado a ocorrência de desvios de qualidade durante todo o período estudado, sem sobreposição de eventos desse tipo de um ano para outro.

Partindo-se do pressuposto que as BPF são dedicadas à eliminar ou mitigar os riscos inerentes à fabricação de medicamentos, era de se esperar que o seu aprimoramento refletido em cada nova versão desse documento produzisse efeitos práticos na qualidade dos medicamentos comercializados, o que não foi constatado nesse estudo, pois ainda que a publicação da versão atual das BPF (Resolução-RDC nº 17/2010) tenha ocorrido no ano de 2010, esse fato não produziu consequências positivas na qualidade nos medicamentos comercializados nos anos seguintes.

Verificou-se que as empresas possuem sérias dificuldades em cumprir com a atual versão das BPF. A ocorrência de problemas relacionados a mistura de materiais causaram certa surpresa, já que os requisitos de BPF (Qualificação de Fornecedores, POPs e Controle em Processo) que visam evitar, ou ainda, detectar esse tipo de problema já constavam nas versões mais antigas desse documento. Além disso, o esforço despendido em termos de conhecimento técnico e de recursos financeiros para o cumprimento dos requisitos de BPF que permeiam as atividades de embalagem é muito inferior ao esforço despendido na realização de outras atividades, como por exemplo, as validações.

Os demais problemas de qualidade relacionados às especificações físico-químicas e microbiológica possuem uma variedade muito maior de possíveis causas em comparação à mistura de materiais. Apesar desses problemas se remeterem, em um primeiro momento, à falhas na Validação, quando se amplia o escopo de observação constata-se que as questões relacionadas à estabilidade de produto, manutenção de suas especificações físico-químicas após comercialização e, até

mesmo, a própria Validação, deveriam ser tratadas na fase de Pesquisa & Desenvolvimento, podendo-se inferir que muitos dos problemas observados têm como origem um desenvolvimento ineficiente de produtos e que pode estar relacionado com a ausência de mão de obra com conhecimento técnico especializado.

Como desdobramento do segundo objetivo específico dessa tese, identificou-se quantidades significativas de problemas de natureza regulatória nos medicamentos comercializados no Brasil. Os dados sobre medicamentos falsificados e o grande número de produtos comercializados que não possuem registro sanitário obtidos nesse trabalho, demandam atenção por parte das autoridades sanitárias responsáveis.

Pelo fato do presente estudo ter se utilizado somente de dados públicos, não foi possível dimensionar com exatidão a gravidade do problema e seu impacto na saúde pública do país. Para isso, seria necessário obter acesso as informações relacionadas ao universo de medicamentos testados, incluindo aqueles que obtiveram resultados satisfatórios e, por isso, não coube nenhuma ação fiscal por parte da Anvisa. Somente assim, seria possível entender qual a parcela de medicamentos que estão sendo comercializados no Brasil com desvios de qualidade e traçar um cenário sobre a qualidade dos medicamentos fabricados nas indústrias brasileiras. Além disso, dados relacionados ao número de unidades comercializadas (tamanho do lote) complementariam essa análise na perspectiva de se trabalhar numa estimativa do número de pessoas possivelmente afetadas pelos medicamentos sem qualidade e projetar a gravidade do problema de saúde pública em curso.

Da mesma forma, seria útil dispor de dados sobre a quantidade de unidades falsificadas e sem registro sanitário apreendidas pelos órgãos de segurança e de Vigilância Sanitária estaduais e municipais. Quando dados dessa natureza encontravam-se disponíveis, não havia padronização na divulgação dessas informações, ou seja, não foi possível discriminar o que era falsificado daqueles que não possuíam registro sanitário.

Espera-se que o presente estudo possa contribuir para a definição de uma sistemática de atualização das BPF baseada no surgimento de novas tecnologias e na incorporação de novas práticas e ferramentas da qualidade pelo segmento industrial farmacêutico. O emprego de tecnologias, até então inexistentes, como é o

caso da chamada “pílula inteligente”, pode indicar a necessidade de inserção de mais requisitos de BPF relacionados ao seu processo fabril. A inserção de uma espécie de chip composto de cobre, magnésio e silício no interior da forma farmacêutica, ativado quando entra em contato com o suco gástrico, pode exigir determinados controles adicionais de segurança (FDA, 2017). De olho nessas novas tecnologias, as autoridades reguladoras podem se antecipar à necessidade de atualização das BPF e incorporar tais tecnologias em seu novo texto.

De modo semelhante, ocorre com o aparecimento de novas práticas e ferramentas relacionadas à qualidade que estão sendo utilizados no setor farmacêutico ou no setor produtivo, em geral. Um olhar mais atento para essas práticas, como no caso das ferramentas de gerenciamento de risco preconizadas pelo ICH ou da Técnica de Predição de Taxa de Erro Humano (THERP), podem resultar na sua incorporação às BPF, agregando valor ao marco regulatório e, conseqüentemente, segurança aos medicamentos comercializados (GERVAIS *et al.*, 2014).

Assim como o surgimento de novas tecnologias e o emprego de novas práticas da qualidade podem suscitar a incorporação de novos requisitos nas BPF, cabe também a revisão e aprimoramento dos atuais requisitos que as empresas possuem dificuldade em cumprir e que acabam por culminar na presença de medicamentos sem qualidade no mercado. Os desmembramentos de tais requisitos e maior elucidação sobre o seu cumprimento em novas versões das BPF poderiam ter como consequência resultados práticos positivos. Além disso, ações educacionais desencadeadas pela autoridade sanitária, como a publicação de Guias e de “Perguntas & Respostas”, também poderiam influenciar o cumprimento das BPF.

As possíveis causas apontadas nesse estudo que levaram aos desvios de qualidade encontrados nos medicamentos no mercado, também podem ser úteis para o planejamento das inspeções em BPF nos fabricantes de medicamentos. As autoridades sanitárias sabedoras dos requisitos em que as empresas possuem maior dificuldade de cumprimento, podem planejar suas inspeções no sentido de focar sua energia no cumprimento de tais requisitos, otimizando o tempo gasto nas ações de inspeção.

A atenção da Vigilância Sanitária também deve ser dispensada para a presença de medicamentos ilegais no mercado. A necessidade de articulação com

os órgãos de segurança com vistas a padronização da informação (quantidade e tipo de produto apreendido) a ser disponibilizada por todos, a centralização dessa informação e ao aporte de investimentos em ações educativas e de conscientização da população devem pautar a estratégia de atuação desses órgãos.

Acredita-se que o tema abordado mereça ser desenvolvido com maior profundidade, bem como se espera a devida atenção por parte das autoridades sanitárias para os números apresentados e o problema de saúde pública em curso.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil) [homepage internet]. “Produtos Irregulares”. [acesso em 05 mai 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RDC n° 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 abr 2010; Seção 1. p. 94.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por ano - Quantidade de notificações por ano por produto motivo. [entre 2015-2016]. [acesso em 05 mai 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/ano_notificacao.html.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Resolução – RDC n° 210, de 4 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 ago 2003. Seção 1. p. 24.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil). Resolução – RDC n° 134, de 13 de julho de 2001. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 jul 2001. Seção 1, p. 32.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n° 16, de 6 de março de 1995. Determina a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo GUIA DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS aprovado na

28ª Assembléia Mundial de Saúde em maio de 1975 (WHA 28.65). Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 mar 1995. Seção 1, p.3176.

Brasil. Decreto-Lei nº 20.397, de 14 de janeiro de 1946. Aprova o Regulamento da indústria farmacêutica no Brasil. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1940-1949/decreto-20397-14-janeiro-1946-327522-norma-pe.html>>. Acesso em: 30 abr. 2014.

Brasil. Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina. Portaria DNS/MS Nº 1, de 11 de janeiro de 1954. Baixa instruções referentes à fabricação de antibióticos. Rio de Janeiro, 11 de janeiro de 1954. Legislação Farmacêutica. ed. Papelaria Rio Branco Ltda. Rio de Janeiro, [195-?].

Bardin L. Análise de Conteúdo. Lisboa. Edições 70. 1979.

Binachin MD, Blatt CR, Soares AS, Guerreiro ICK. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. *Cien Saude Colet* 2012; 17(2): 191-198.

European Medicines Agency - EMA. Good Manufacturing Practice: An analysis of regulatory inspection findings in the centralised procedure - Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/23022/2007. Londres: 18 jan 2007.

Food and Drug Administration (Estados Unidos da América). FDA News Release - FDA approves pill with sensor that digitally tracks if patients have ingested their medication. Silver Spring: November 13, 2017 [acesso em 02 jan 2018]. Disponível em:

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm584933.htm>.

Gervais B, D'Arcy DM. Quality risk analysis in a cGMP environment: multiple models for comprehensive failure mode identification during the computer system lifecycle. *Drug Dev Ind Pharm* 2014; 40(1): 46-60.

Gibbons JD. Nonparametric Statistical Inference. 5th ed. CRC Press; 2003.

Gomes R. A análise de dados em pesquisa qualitativa. In: MINAYO MCS. (organizadora). Pesquisa Social – Teoria, Método e Criatividade. 21. ed. Petrópolis: Vozes; 2002.

Minayo MCS. Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. Ciênc. saúde coletiva mar. 2012; 17(3): 621-626.

Minayo M.C. O desafio do Conhecimento: Pesquisa qualitativa em saúde. São Paulo: Hucitec; Rio de Janeiro: Abrasco - 7. Ed.: 197 - 248.

Immel BK. A brief history of the GMP's for pharmaceutical. Pharm Technol. 2001;25(7): 44-52.

Shafiei N, Ford JL, Morecroft WC, Lisboa PJ, Taylor MJ. Characterization of the evolution of the Pharmaceutical Regulatory Environment. PDA J Pharm Sci Technol. 2013; 67(4): 297-306.

APÊNDICE – Folha de coleta

FICHA DE COLETA DE DADOS			
RE			
DATA DA RE:			
PUBLICAÇÃO NO DOU:			
PENALIDADE		RECOLHIMENTO VOLUNTÁRIO	
	SUSPENSÃO DA DISTRIBUIÇÃO		SIM
	SUSPENSÃO DO COMÉRCIO		NÃO
	SUSPENSÃO DO USO		NÃO MENCIONADO
	SUSPENSÃO DA FABRICAÇÃO		
	SUSPENSÃO DA DIVULGAÇÃO DO PRODUTO		
	APREENSÃO		
	INUTILIZAÇÃO		
	RECOLHIMENTO		
OBJETO		LINHA	
	PRODUTOS (TODOS OS LOTOES DE UM/VÁRIOS PRODUTOS)		PRODUTOS ESTÉREIS
	LOTE(S) (SOMENTE ALGUNS LOTES DO PRODUTO)		SÓLIDOS NÃO ESTÉREIS
	LINHA DE PRODUÇÃO		SEMI-SÓLIDOS NÃO ESTÉREIS
	EMPRESA		LÍQUIDOS NÃO ESTÉREIS
CLASSE TERAPÉUTICA			
	ANTIBIÓTICOS		
	MEDICAMENTOS COM BAIXO ÍNDICE TERAPÊUTICO		
	MEDICAMENTO ONCOLÓGICO		
	PSICOTRÓPICO/ENTORPECENTE		
	OUTROS		
	NÃO MENCIONADO		
JUSTIFICATIVA			
	RELACIONADA AO PRODUTO		
	ALTERAÇÃO FÍSICO QUÍMICA RELACIONADA AO IFA		
	ALTERAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA RELACIONADA AO FF		
	ALTERAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA RELACIONADA AO IFA E FF		
	ALTERAÇÃO MICROBIOLÓGICA		
	ALTERAÇÃO DA EMBALAGEM (MISTURAS)		
	ALTERAÇÃO DA EMBALAGEM (NÃO CONFORMIDADE COM AS ESPECIFICAÇÕES)		
	EVENTOS RELACIONADOS AO PÓS USO		
	RELACIONADA AO PROCESSO- AUSÊNCIA DE BPF		
	RELACIONADA A PROCESSOS REGULATÓRIOS		
	PRODUTO EM DESACORDO COM O REGISTRO SANITÁRIO		
	AUSÊNCIA DE REGISTRO (CANCELAMENTO/NÃO RENOVAÇÃO DE REGISTRO)		
	AUSÊNCIA DE REGISTRO (PRODUTO CLANDESTINO)		
	FALSIFICAÇÃO		
	EMPRESA CLANDESTINA (AUSÊNCIA DE AFE/LICENÇA SANITÁRIA)		
	INFRAÇÃO NÃO MENCIONADA OU INDEFINIDA		

ANEXO – Artigos Publicados

Bioequivalence of derma x 918-4664-1-PB (4).pdf x

file:///C:/Users/marcelo.moraes/Downloads/918-4664-1-PB%20(4).pdf

ARTIGO
<https://doi.org/10.22239/2317-269x.00918>

Revista **visa debate**
 sociedade, ciência, tecnologia

As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes

Good manufacturing practices of medicines and their determinants

Marcelo Vogler^{1,2}
Tais Gratieri¹
Guilherme M. Gelfuso¹
Marcelo S.S. Cunha-Filho¹

RESUMO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) garantem que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade previamente estabelecidos. Têm por objetivo gerenciar e minimizar os riscos inerentes à fabricação de medicamentos com vista a garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto acabado. Desde o seu surgimento da forma como conhecemos hoje, várias versões se sucederam no Brasil e no mundo. Esse trabalho se propõe a analisar as BPF, por meio da análise de conteúdo dos marcos regulatórios brasileiros, identificando as determinantes que podem explicar a sua evolução através das últimas décadas. As BPF foram decompostas em temas e subtemas e suas versões, presentes nos cinco marcos regulatórios estudados, foram avaliadas. Foi possível comprovar, na evolução dos requisitos de fabricação de medicamentos, a interferência da inovação tecnológica e a influência de novas práticas relacionadas à qualidade, identificando, dessa forma, a dinâmica de transformação das BPF.

PALAVRAS-CHAVE: Boas Práticas de Fabricação; Regulação e Fiscalização em Saúde; Regulamentação Governamental; Tecnologia Farmacêutica; Indústria Farmacêutica; Vigilância Sanitária

ABSTRACT

Good Manufacturing Practices (GMP) ensure that drugs are consistently produced and controlled according to previously established quality standards. They are designed to manage and minimize the inherent risks involved in the manufacture of drugs in order to ensure the quality, efficacy and safety of the finished product. Since their inception as we know them today, several versions have taken place in Brazil and worldwide. This work proposes to analyze GMP, through the analysis of the content of Brazilian regulatory frameworks, identifying the determinants that can explain their evolution over the last decades. GMP were broken down into topics and subtopics and their versions present in the five regulatory frameworks studied were evaluated. It was possible to verify, in the evolution of drug manufacturing requirements, the interference of technological innovation and the influence of new practices related to quality, identifying the GMP transformation dynamics.

15:28
08/03/2018

Bioequivalence of derma x 918-4664-1-PB (4).pdf x

www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001103599

articles | articles search

SciELO | toc | previous | next | author | subject | form | home | alpha

Ciência & Saúde Coletiva
 Print version ISSN 1413-8123 On-line version ISSN 1678-4561

Ciênc. saúde coletiva vol.20 no.11 Rio de Janeiro Nov. 2015
<http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320152011.01082015>

TEMAS LIVRES

Bioequivalência de medicamentos tópicos dermatológicos: o cenário brasileiro e os desafios para a vigilância sanitária

Bioequivalence of dermatological topical medicines: the Brazilian scenario and the challenges for health surveillance

Kelen Carine Costa Soares^{1, 2}
Marcelo Vogler Moraes^{1, 2}
Guilherme Martins Gelfuso¹
Tais Gratieri¹

¹Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro s/n, Asa Norte. 70910-900 Brasília DF Brasil. kelen.soares@anvisa.gov.br

Services on Demand

Journal

SciELO Analytics

Article

text new page (beta)

Portuguese (pdf)

Portuguese (epdf)

Article in xml format

Article references

How to cite this article

SciELO Analytics

Curriculum ScienTI

Automatic translation

Indicators

Related links

Share

More

Permalink

15:28
08/03/2018