

# Boas Práticas aliam Medicamentos e Tecnologia

As Boas Práticas de Fabricação para Medicamentos estão sendo atualizadas para acompanhar a aplicação de novas tecnologias e agora incluem até a Validação de Sistemas Computadorizados.

*Fernando Barros e Eugênio Landesman*

**E**xistem poucos trabalhos no mundo que acarretam mais responsabilidade do que aqueles relacionados com a fabricação de medicamentos e dispositivos médicos. Tais produtos estão diretamente ligados à saúde das pessoas, e por esse motivo é extremamente importante que haja um alto nível de qualidade nos processos de manufatura desses produtos.



Diversos produtos e serviços que adquirimos e consumimos podem ser examinados no momento da compra, ou no momento em que vamos iniciar sua utilização. Produtos mecânicos, elétricos, eletrônicos, móveis, roupas, brinquedos, eletrodomésticos, entre outros podem ser avaliados, e se descobrirmos que são inaceitáveis, poderão ser trocados, consertados em garantia, ou até poderemos ter o ressarcimento do dinheiro usado na compra.

Entretanto há certos tipos de produto que não é possível executar esta operação. Estão incluídos nessa categoria os medicamentos. Estes são totalmente diferentes. Sua qualidade não pode ser julgada ou avaliada antes que sejam utilizados. Os medicamentos são adquiridos em plena confiança, muitas vezes mediante a apresentação de receita médica. Sendo assim, na maioria dos casos o cliente de medicamento não é um cliente “voluntário”. Sua opção de compra é bem mais restrita em relação à escolha da marca, tipo ou características do produto. A escolha está diretamente ligada à necessidade e à prescrição médica, já que os medicamentos são utilizados para tratar de várias doenças e enfermidades, ou para evitar que elas apareçam. Os medicamentos são tomados para diminuir sintomas como dor, inflamação, ou para ajudar a diagnosticar uma enfermidade ou condição, ou também para alterar certas funções corporais. Muitas vezes os medicamentos são consumidos por pessoas, no papel de pacientes já debilitados.

Seja qual for o motivo, se a fabricação ou rotulagem apresentam falha, defeito ou se estiverem deteriorados, podem se tornar extremamente perigosos e até mesmo fatais. Portanto, são raras as ocasiões em que é possível ao paciente descobrir que um medicamento não atende os requisitos da qualidade antes que seja tarde demais.

## **O que é esperado de um medicamento?**

Os medicamentos existem há muito tempo. Durante mais de cinco mil anos os boticários locais prepararam tratamentos e remédios naturais. No século XX houve um grande avanço na química farmacêutica moderna, baseada em substâncias sintéticas.

Atualmente, a escala de fabricação, e a crescente complexidade dos medicamentos e dos cuidados médicos, constituem, entre outros, motivos da aplicação de elevados critérios de desenvolvimento e fabricação.

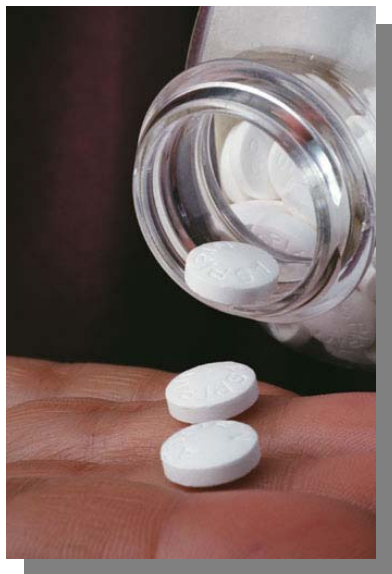
Do lado da indústria farmacêutica existe a necessidade de que a companhia seja reconhecida por oferecer produtos aceitáveis, bem sucedidos e ao mesmo tempo competitivos.

Por estes motivos, é esperado que os medicamentos tenham o efeito desejado, não estando deteriorados ou adulterados, não estejam contaminados com partículas, microorganismos ou outras substâncias, tenham

sido fabricados conforme a formulação especificada, estejam corretamente embalados, lacrados, sem danos ou misturas e tenham um preço justo.

Os medicamentos estão relacionados com a vida e por isto existe a obrigação moral no envolvimento de médicos, pacientes, fabricantes, distribuidores e governos. Mais do que esta obrigação moral, a fabricação de medicamentos é hoje apoiada por requisitos e regulamentos legais que exigem que medicamentos sejam autorizados e possuam licença de uso e que os fabricantes sejam submetidos a inspeções regulares.

Foram estabelecidas as Boas Práticas de Fabricação (BPF) que regulamenta os requisitos mínimos para produção farmacêutica, contemplando orientações que controlam a organização do sistema de produção, a higiene e os controles necessários para garantir a qualidade sanitária dos produtos. As BPF são de aplicação compulsória, determinada por Resoluções específicas.



## **BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPF)**

O objetivo principal das Boas Práticas de Fabricação (BPF) é proteger os consumidores e pacientes (nós!). Também, alcançar a qualidade em todo o processo de fabricação, já que a mesma não pode ser verificada antes da utilização, proporcionar um produto que deve ser adequado ao propósito a que se destina, já que está relacionada à saúde das pessoas e envolve vidas, onde erros graves podem ser perigosos e até fatais.

As BPF devem assegurar que todos os produtos farmacêuticos sejam eficazes, que contenham a quantidade de princípio ativo declarado e exerçam; que tenham a ação terapêutica esperada e sejam seguros: na dosagem e utilização corretas; que tenham o mínimo aceitável de efeitos secundários indesejáveis.

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) correspondem às *Good Manufacturing Practices* (GMP), da *Food & Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e da Organização Mundial da Saúde (OMS). A primeira edição das GMP para medicamentos da FDA foi editada em

1963 e a da OMS em 1967. Os regulamentos técnicos da BPF aplicáveis no Brasil são de responsabilidade da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Sua estrutura tem como base a GMP da OMS de 1992.

Na edição deste artigo o regulamento vigente é a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003.

Está em vias de aprovação a Consulta Pública (CP) no. 03 de 13/01/09 que deveria ter sido aprovada em 60 dias após sua publicação. Este prazo foi prorrogado por mais 30 dias pela RDC no. 15 de 16/04/09, publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 13/04/09. No entanto, não foi ainda oficializada pela ANVISA de forma a revogar a RDC 210 de 2003.

## **COMPOSIÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO**

O novo regulamento a ser publicado terá provavelmente estrutura e conteúdo semelhante à consulta pública CP no.03 de 13/01/09. Em relação à RDC 210 houve algumas mudanças estruturais na seqüência de apresentação incluindo identificação dos requisitos. Observamos que alguns requisitos do regulamento estão apresentados na forma de Anexos. Por exemplo, o item 17 Produtos Estéreis da RDC 210 passou a ser Anexo I na CP 03 de janeiro de 2009. O item 18 Produtos biológicos está como Anexo II, e o item 19 Validação de Processos de Fabricação agora está como Anexo III Validação.

Com disposição de requisitos especiais na forma de anexo foram também inseridos novos requisitos no regulamento, a saber:

- Anexo IV Água para uso farmacêutico
- Anexo V Sistemas computadorizados
- Anexo VI Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos

A atualização a ser consolidada pela ANVISA considera a necessidade de atualizar as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, com o objetivo de acompanhamento do desenvolvimento de novas

tecnologias, considerar relevância de documentos nacionais e internacionais a respeito do tema e seguir recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O quadro 1 mostra a estrutura básica proposta pela ANVISA no regulamento publicado na Consulta Pública no. 03.

Uma das mudanças significativas foi a inclusão da necessidade de validação de sistema computadorizados. Adicionalmente o Art. 3º da CP descreve o prazo de um ano para a conclusão da validação dos sistemas computadorizados.

Os Anexos contêm requisitos completos em relação ao tema abordado.

Por exemplo, no tema Validação está descrito relação entre validação e qualificação, abordagens e escopos de Validação. Também há descrição para qualificação, calibração, plano mestre da validação, protocolos e relatórios, especificação dos estágios da qualificação (projeto, instalação, operação e desempenho), requalificação, revalidação e controle de mudanças.

E não podemos nos esquecer que o regulamento é lei, é compulsório. Diferente de normas de sistema de gestão como a ISO 9001:2008, que é conceitualmente de aplicação voluntária. Falando nela, outra diferença importante é que a BPF é um regulamento voltado para Garantia da Qualidade e a ISO 9001 para a Gestão da Qualidade. E aí reside uma oportunidade de agregação de valor na utilização da ISO 9001 como ferramenta para gestão do sistema.

**Quadro 1 – Estrutura do Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de medicamentos (publicado na CP no.03 de 13/01/09)**

Considerações Gerais

Glossário

Gerenciamento da Qualidade na Fabricação de Medicamentos: filosofia e elementos essenciais.

1. Garantia de Qualidade

2. Boas Práticas de Fabricação para Medicamentos (BPF)

3. Sanitização e Higiene

4. Qualificação e Validação

5. Reclamações

6. Recolhimento de Produtos

7. Contrato de Produção e/ou de Análise

8. Auto-Inspeção e Auditorias de Qualidade

9. Pessoal

10. Treinamento

11. Higiene Pessoal

12. Instalações

13. Equipamentos

14. Materiais

Geral

Matérias-primas

Materiais de embalagem

Produtos intermediários e a granel

Produtos terminados

Materiais reprovados, recuperados, reprocessados e retrabalhados

Produtos recolhidos

Produtos devolvidos

Reagentes e meios de cultura

Padrões de referência

Materiais residuais

Materiais diversos

15. Documentação

Princípio

Geral

Rótulos

Especificações e procedimentos de ensaios de controle de qualidade

Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

Especificações para produtos intermediários e a granel

Especificações para produtos terminados

Fórmulas mestre / padrão

Instruções de embalagem

Registros do processamento de lotes

Registros de embalagem dos lotes

Procedimentos Operacionais Padrão –POPs e registros

16. Boas práticas de produção

Geral

Prevenção de contaminação cruzada e contaminação bacteriana durante a produção.

Operações de produção

Operações de embalagem

17. Boas práticas de controle de qualidade

Controle de matérias-primas e produtos intermediários, a granel e terminados

Ensaio necessários

Matérias-primas e materiais de embalagem

Controle em processo

Produtos terminados

Revisão do registro do lote

Estudo de estabilidade

ANEXO I Produtos estéreis

ANEXO II Produtos biológicos

ANEXO III Validação

ANEXO IV Água para uso farmacêutico

ANEXO V Sistemas computadorizados

ANEXO VI Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos

## Validação de Sistema Computadorizado (VSC)

Sistemas computadorizados são globalmente utilizados pelas indústrias como parte de seus processos de automatização e produção. A ANVISA, através da consulta pública nº 3, propõe um texto mais moderno para as Boas Práticas de Fabricação, na qual enfatiza o tópico Validação de Sistemas Computadorizados. Com o aprofundamento da RDC que está prestes a ser publicada, a indústria farmacêutica, cosmética e veterinária tem se mobilizado para debater sobre este tema.



A necessidade da indústria em ter seus sistemas validados não é necessariamente nova. Com crescente necessidade de expandir seus negócios globalmente, diversas indústrias tiveram que se adequar às exigências internacionais de Validação, como por exemplo, FDA (Food and Drug Administration – Agência regulatória Americana para Alimentos e Medicamentos) e EMEA (European Medicines Agency – Agência regulatória Européia para Medicamentos).

### O que e como validar?

Segundo a CP no. 03 da ANVISA, a validação deve ser considerada parte do ciclo de vida de um sistema. Este ciclo compreende as etapas de planejamento, especificação, programação, teste, documentação, operação, monitoramento e mudança. O software é um componente crítico do sistema informatizado. O usuário do sistema deve garantir que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade. A CP especifica que antes de iniciar a utilização de um sistema informatizado, deve-se testar e confirmar a capacidade do sistema para armazenar os dados desejados. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo como parte dos testes e validação. Outro ponto é que as alterações em sistemas ou programas devem ser realizadas de acordo com procedimentos. Estes devem definir a validação, verificação, aprovação e implementação da mudança. Alterações somente devem ser implementadas com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema, sendo que qualquer alteração significativa deve ser validada. Os dados contidos nos sistemas devem ser seguros por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou intencionais.

Um excelente ponto de partida para se conhecer melhor sobre o processo e as implicações da Validação de Sistemas Computadorizados é o GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice). Publicada pelo ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), suas diretrizes são aceitas internacionalmente e proporcionam um suporte para a indústria que deseja ter seus processos computadorizados validados. Este guia tem como o objetivo facilitar a interpretação dos requerimentos regulatórios, estabelecer uma terminologia e linguagem comum, propor uma abordagem de ciclo de vida de sistema baseado em boas práticas e clarificar papéis e responsabilidades.

### Mas para que validar? Não será dispendioso?

Temos por definição mais comum de validação em estabelecer evidências documentadas, com alto nível de segurança, de que um processo específico terá desempenho efetivo e produzirá consistentemente um resultado que atenda suas especificações e características previamente determinadas. Este processo pode, em um primeiro momento, parecer oneroso e demasiadamente complexo para a indústria. Entretanto, a sua prática proporciona diversos benefícios para o negócio. Em primeiro lugar vem a segurança do usuário que utiliza os produtos comercializados. Tratando-se de um produto farmacêutico, a necessidade de manter-se a segurança para um paciente é inquestionável. Em segundo lugar, a utilização de processos claramente definidos proporciona uma redução do custo e tempo para se atingir e manter a conformidade. Por fim, facilita a detecção e identificação antecipada de erros e defeitos, o que permite uma redução significativa de custo e tempo para solucioná-los. Quanto mais cedo um defeito é identificado, mais simples e barato para a indústria é solucioná-lo.

## Gestão do risco aplicada à VSC

Uma importante abordagem que deve ser utilizada no escopo do processo de Validação de Sistemas Computadorizados é o Gerenciamento de Riscos (ou avaliação de riscos). Podemos defini-lo como um processo sistemático de avaliar, controlar, comunicar e rever riscos. É um processo iterativo utilizado em todas as etapas do ciclo de vida de um sistema computadorizado, desde sua concepção até a sua aposentadoria. É desejável que os riscos de um sistema sejam eliminados já nas etapas iniciais do projeto. Riscos que não podem ser eliminados devem ser reduzidos a um nível aceitável através de controles ou procedimentos manuais. Estes controles devem ser utilizados para minimizar a severidade, diminuir a probabilidade ou aumentar a detectabilidade de um risco. De um modo muito simples, podemos resumir o processo ao responder três questões básicas: O que pode dar errado? Como o erro pode ocorrer? Se o erro ocorrer, quais serão as conseqüências? Com ações adequadas e uso de controles teremos um melhor planejamento estratégico, suporte efetivo para uso de recursos, menor número de surpresas indesejáveis durante a implementação do sistema e, conseqüentemente, uma redução de tempo e custos. Neste ponto uma das ferramentas da qualidade que podem ser aplicadas é o FMEA.

## Conclusão

É verdade! O mundo está ficando cada vez mais complexo com grande número de regras e regulamentos a serem cumpridos. A boa notícia é que o objetivo das Agências Reguladoras de todo mundo é proteger os cidadãos, os consumidores, enfim nós mesmos. As organizações terão que se adaptar às novas regras e outras novas regras virão, sem dúvida, devido ao aumento exponencial do conhecimento. A competitividade será maior para aquelas organizações que apresentarem produtos e serviços inovadores além de atenderem os regulamentos com mais eficácia e competência.

## REFERÊNCIAS

ANVISA: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

GAMP5: [http://www.ispe.org/cs/gamp\\_publications\\_section/gamp\\_publications\\_overview](http://www.ispe.org/cs/gamp_publications_section/gamp_publications_overview)

---

**Fernando de Almeida Barros** é Pós-graduado em MBA Gestão Empresarial Avançada pela FAAP, engenheiro elétrico-eletrônico e consultor do Setec Consulting Group.  
[fbarros@setecnet.com.br](mailto:fbarros@setecnet.com.br)

**Eugênio Ribeiro Landesmann** é analista de sistemas e sócio-diretor da Epicons.  
[elandesmann@epicons.com.br](mailto:elandesmann@epicons.com.br)