

CLAUDIA RIBEIRO SOUTO

**Avaliação dos Medicamentos Injetáveis encaminhados ao INCQS
no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 pelas vigilâncias
sanitárias municipais, estaduais e ANVISA**

**MESTRADO PROFISSIONAL
PPGVS/INCQS
FIOCRUZ
2008**

Avaliação dos Medicamentos Injetáveis encaminhados ao INCQS no
período de janeiro de 2000 a junho de 2006 pelas vigilâncias
sanitárias municipais, estaduais e ANVISA

CLAUDIA RIBEIRO SOUTO

Mestrado Profissional
Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Fundação Oswaldo Cruz

Orientadora: Dr^a. Gisele Huf

Rio de Janeiro
2008

FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação dos Medicamentos Injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 pelas vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA.

Autora: Claudia Ribeiro Souto

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

Prof. _____ (INCQS/FIOCRUZ)

Dr. André Luis Gemal

Prof. _____ (ANVISA)

Dr. André Luis de Almeida Reis

Prof. _____ (FAR-MANGUINHOS /FIOCRUZ)

Dr. Leonardo Lucchetti C. da Silva

Orientadora: _____

Dr^a. Gisele Huf
INCQS/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Souto, Claudia Ribeiro

Avaliação dos Medicamentos Injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 pelas vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA./Claudia Ribeiro Souto. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2008.

xviii, 90p., tab, il.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2008.
Orientadora: Gisele Huf

1. Medicamentos Injetáveis. 2. Vigilância Sanitária. 3. INCQS I. Título

Evaluation of injectable drugs sent to INCQS from January 2000 to June 2006 by municipal and state sanitary surveillance and ANVISA.

“Nenhum de nós pode presumir que já aprendeu o suficiente. O fechar da porta de uma etapa da vida é o abrir de outra etapa em que devemos continuar a buscar conhecimento”.

Gordon B. Hunckley

Dedicatória



A Azarias, pai
A Luiza, mãe
A Guilherme, filho
A Maria Clara, filha
A Claumir Souto, meu esposo

Agradecimentos

- ❖ A Deus pela presença em todos os momentos da minha vida e pelo milagre realizado na vida da minha filha: Maria Clara;
- ❖ A Nossa Senhora por todas as intercessões;
- ❖ A Gisele Huf, pela paciência, pela presença, seus incentivos em meu trabalho e sua orientação;
- ❖ A Marise Sacramento de Magalhães, pela força, apoio, parceria, dedicação e colaboração na realização deste trabalho;
- ❖ A Ana Paula, Elias Cabral, Elisa Ladeira, Rafael, pelo apoio e compreensão quando eu estava ausente do laboratório para concluir este trabalho;
- ❖ A Diego Panno, pela boa vontade;
- ❖ À Dr^a. Maria Elisabeth Peixoto Paz, pela atenção especial nos assuntos referentes ao Direito Sanitário;
- ❖ Ao Dr. André Gemal, diretor do INCQS pelo incentivo ao estudo e aprimoramento da força de trabalho do Instituto;
- ❖ A Arthur, pela sua dedicação em recuperar o meu banco de dados e pela presteza em todos os momentos que precisei;
- ❖ À equipe da Coordenação de Pós-Graduação do INCQS, pelo apoio e compreensão durante a realização desta dissertação.
- ❖ A Mariete, Kátia Mirian, Sérgio e Virgínia, pelas ricas informações;
- ❖ A Solange Brandão, pelas constantes palavras de incentivo e carinho;

- ❖ Aos meus pais, que sempre estavam disponíveis em me ajudar com os meus filhos para que eu pudesse concluir este trabalho;
- ❖ À Dr^a Célia Romão, Chefe do Departamento de Microbiologia, pela compreensão;
- ❖ Ao Dr. Leonardo Lucchetti C. da Silva, pela revisão desta dissertação;
- ❖ A Lucia Helena, pelas palavras de incentivo e pela correção ortográfica desta dissertação;
- ❖ Novamente a Deus por ter colocado todas estas pessoas no meu caminho.

Finalmente, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Resumo

Introdução: O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) - FIOCRUZ é responsável pela realização das análises fiscais de todos os medicamentos injetáveis apreendidos pelas vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e ANVISA. Estes medicamentos destinam-se à administração parenteral e são amplamente utilizados. Diante do risco associado ao uso destes medicamentos, o quesito esterilidade torna-se imprescindível, pois a presença de qualquer microrganismo vivo pode ser responsável pela ocorrência de infecções mais sérias. O objetivo deste trabalho é avaliar os medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, na modalidade fiscal, advindos da demanda espontânea das vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA, submetidos ao ensaio de esterilidade.

Métodos: Foi realizado um estudo de corte transversal, utilizando-se como fonte de pesquisa o Sistema de Gerenciamento de Amostras. Para as análises bivariadas foram consideradas variáveis dependentes: a aptidão para análise e o resultado do laudo analítico. Para as variáveis categóricas foram calculadas as devidas proporções e os respectivos intervalos de confiança de 95%. A significância estatística das diferenças das proporções foi verificada pelo teste do qui-quadrado. O banco de dados foi criado no programa Epi Info v. 3.3.2 e analisado no SPSS 8.0.

Resultados: Foram elegíveis 360 medicamentos injetáveis para o estudo. Destes, 297 foram submetidos ao ensaio de esterilidade e 63 medicamentos não tiveram sua análise realizada. A principal razão para a não realização dessas análises foi a presença de irregularidades na apreensão. A região centro-oeste se destacou das demais regiões, pois 95% dos medicamentos lá apreendidos tiveram suas análises realizadas. Trinta e oito medicamentos (12,8%) foram reprovados no laudo analítico. O principal motivo de reprovação foi a análise de rótulo dos medicamentos do grupo N, que atuam no sistema nervoso central.

Conclusões: O baixo índice de medicamentos reprovados no ensaio de esterilidade e no laudo analítico permite afirmar que a população brasileira, pelo menos aquela residente nas regiões: sul, sudeste, nordeste e centro-oeste, utilizam medicamentos injetáveis seguros e eficazes.

Abstract

Background: The National Institute of Quality Control in Health – Fiocruz (INCQS) is responsible for fiscal analysis of all injectable drugs collected by local and federal sanitary surveillance agencies. These drugs are widely prescribed for intravenous use and sterility is paramount, once the presence of any living microorganism can raise the risk of infections. The purpose of this study is to evaluate the injectable drugs process sent to INCQS for fiscal analysis by municipal and state sanitary surveillance and the federal agency, from January 2000 to June 2006, submitted to sterility test.

Methods: A survey was conducted using the Sample Management System (SGA). For bivariate analysis, being able for analysis and the final conclusion of the analytical report were considered dependent variables. For categorical variables the respective proportions and confidence intervals of 95% were calculated. Statistical significance was tested by chi-squared test. Data was entered in Epi Info v. 3.3.2 and analysed in SPSS 8.0.

Results: Three hundred and sixty injectable drugs were eligible for the study and 297 were analysed. The main reason for not analyzing the remaining 63 drugs was the presence of irregularities in the moment of apprehension. The middle-west region had the best performance, with 95% of the drugs analysed. Thirty-eight drugs (12,8%) were disapproved; the principal reason was the label analysis, mainly from central nervous system drugs.

Conclusions: The small proportion of drugs disapproved in the sterility test and in the final analytical report indicates that Brazilian population, except those who live in the North region, is using safe and effective injectable drugs.

Lista de Siglas



ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BPPNP	Boas Práticas de Preparação de Nutrição Parenteral
DFT	Departamento de Farmacologia e Toxicologia
DM	Departamento de Microbiologia
DQ	Departamento de Química
DP	Desvio Padrão
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
GAB	Gabinete
GFIMP	Gerência de Fiscalização e Controle de Medicamentos e Produtos
GGIMP	Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos
GT	Grupo Técnico
GTMED	Grupo Técnico de Medicamentos
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
IC	Intervalo de Confiança
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
ILAC	<i>International Laboratory Accreditation Cooperation</i>
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LAL	<i>Limulus Amebocyte Lysate</i>
LCCDMA	Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos

NBR	Norma Brasileira
NP	Nutrição Parenteral
OECD	<i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RNLOCQS	Rede Nacional de Laboratórios Oficiais de Controle de Qualidade em Saúde
SGA	Sistema de Gerenciamento de Amostra
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SPGV	Solução Parenteral de Grande Volume
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SQR	Substância Química de Referência
SQRFB	Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira
SUS	Sistema Único de Saúde
SVISA	Superintendência de Vigilância Sanitária
SVS/MS	Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
TAA	Termo de Apreensão de Amostra
USP	<i>The United States Pharmacopeia</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VISA	Vigilância Sanitária

Lista de Figuras

- 
- FIGURA 1. Diagrama de Fluxo das amostras de medicamentos encaminhadas ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006.....24
- FIGURA 2. Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade, de acordo com a região de origem.....26
- FIGURA 3. Comparação entre o número de medicamentos injetáveis analisados e os não analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem.....36
- FIGURA 4. Medicamentos injetáveis que apresentaram irregularidades na apreensão em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhadas ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem.....38
- FIGURA 5. Comparação entre os medicamentos injetáveis analisados e os não analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o motivo de apreensão.....39
- FIGURA 6. Comparação entre os medicamentos injetáveis analisados e os não analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com a classificação ATC.....40
- FIGURA 7. Comparação entre os medicamentos injetáveis insatisfatórios e os satisfatórios, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com a região de origem.....42

FIGURA 8. Comparação entre os medicamentos injetáveis insatisfatórios e os satisfatórios, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com os motivos de apreensão.....	43
FIGURA 9. Comparação entre os medicamentos injetáveis satisfatórios e os insatisfatórios, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com os grupos principais da classificação ATC.....	45

Lista de Tabelas

- TABELA 1. Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com a região de origem dos requerentes.....26
- TABELA 2. Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com o motivo de apreensão.....27
- TABELA 3. Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com a forma de apreensão.....28
- TABELA 4. Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com a forma de apresentação.....29
- TABELA 5. Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com os grupos principais da Classificação ATC.....30
- TABELA 6. Resultado analítico dos medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade.....30
- TABELA 7. Conclusão do Laudo Analítico dos medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade.....34
- TABELA 8. Percentual de medicamentos injetáveis analisados em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS

no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem.....36

TABELA 9. Percentual de medicamentos injetáveis que apresentaram irregularidades na apreensão em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem.....37

TABELA 10. Medicamentos injetáveis analisados em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o motivo de apreensão.....39

TABELA 11. Percentual de medicamentos injetáveis analisados, em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com a classificação ATC.....40

TABELA 12. Percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com região de origem.....41

TABELA 13. Percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o motivo de apreensão.....43

TABELA 14. Percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o grupo principal da classificação ATC.....44

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Ensaio de Esterilidade.....	3
1.1.1. Histórico.....	3
1.1.2. O Ensaio de Esterilidade no INCQS.....	7
1.2. O Laboratório Oficial na Resposta à Vigilância Sanitária.....	8
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. Objetivo Geral.....	19
2.2. Objetivos Específicos.....	19
3. METODOLOGIA.....	20
3.1. Desenho do Estudo.....	20
3.2. Critérios de Elegibilidade.....	20
3.3. Identificação da População de Estudo.....	20
3.4. Instrumento.....	21
3.5. Definição das Variáveis.....	21
3.6. Análise dos Dados.....	21
4. RESULTADOS.....	23
4.1. Descrição dos medicamentos injetáveis submetidos ao ensaio de esterilidade...26	
4.1.1. Região de Origem.....	26
4.1.2. Motivo da Apreensão.....	27
4.1.3. Forma de Coleta.....	28
4.1.4. Forma de Apresentação.....	29
4.1.5. Grupos Terapêuticos.....	29
4.2. Resultado do Ensaio de Esterilidade.....	30
4.3. Resultado do Laudo Analítico.....	34
4.4. Avaliação do tempo de análise dos medicamentos injetáveis com laudo analítico satisfatórios, insatisfatórios e daqueles cuja análise não foi realizada.....	34
4.5. Comparação entre os medicamentos injetáveis submetidos ao ensaio de esterilidade e aqueles não analisados.....	35
4.5.1. Região de Origem.....	35
4.5.2. Motivo de Apreensão.....	38

4.5.3. Classificação ATC.....	39
4.6. Outras Análises.....	40
4.6.1. Região de Origem.....	41
4.6.2. Motivo de Apreensão.....	42
4.6.3. Classificação ATC.....	44
5. DISCUSSÃO.....	46
5.1. Limitações e generalizabilidade deste trabalho.....	46
5.2. Comparação entre as amostras analisadas e as perdas.....	47
5.3. Interpretação dos resultados.....	51
5.3.1. Descrição dos medicamentos injetáveis incluídos no estudo.....	51
5.3.2. Avaliação dos resultados do ensaio de esterilidade.....	53
5.3.3. A importância da análise de controle.....	55
5.3.4. Avaliação do resultado do laudo analítico.....	56
6. CONCLUSÃO.....	59
6.1. Implicações para a população.....	59
6.2. Implicações para as VISAs Estaduais e Municipais.....	59
6.3. Implicações para a ANVISA.....	60
6.4. Implicações para o INCQS	62
6.5. Implicações para futuras pesquisas	62
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
8. ANEXOS	
ANEXO 1. Formulário para Coleta dos Dados	70
ANEXO 2. Número de medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 por Estado	71
ANEXO 3. Lista de Medicamentos Injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 classificados por grupo farmacológico de acordo com a classificação ATC.....	72

Introdução

A exigência quanto a níveis de qualidade microbiológica de um produto farmacêutico depende da sua forma farmacêutica e da via de administração, de forma a garantir seu uso seguro. O risco de infecção associado a esses produtos será menor em produtos que se destinam à administração oral, quando comparados àqueles que se destinam à áreas estéreis do corpo (BUGNO, 2001).

Há ocorrências de infecção que se tornaram mais sérias quando associadas ao uso de produtos injetáveis contaminados, cujas consequências podem envolver, em alguns casos, a morte do paciente (BUGNO, 2001). Segundo Moreira et al. (2005), em prematuros há um maior risco de morte devido ao menor inóculo necessário para causar infecções graves, em virtude da imaturidade do sistema imunológico.

A via parenteral, também chamada de injetável, se refere a vias de administração diferentes da via oral. Pode-se dizer que a administração parenteral começou a desenvolver-se depois dos trabalhos de Pasteur sobre a esterilização em 1870, a partir de quando se passou a ter como exigência o uso de medicamentos estéreis e de soluções aquosas com pH e tonicidade compatíveis com os tecidos onde são aplicados (GUIA, 2006).

Os medicamentos injetáveis são preparados rigorosamente por métodos específicos a fim de que sejam cumpridos os requisitos farmacopeicos de esterilidade, pirogênio, material particulado e outros contaminantes (INJECTIONS, 2007). Podem ser injetados em quase todos os órgãos ou regiões do corpo, porém as vias de administração mais utilizadas são veias (intravenosa, IV), músculo (intramuscular, IM), pele (intradérmica, ID, intracutânea), ou debaixo da pele (subcutânea, SC, hipodérmica). Cada via tem a sua particularidade e seu risco associado, devendo ser utilizada de forma segura e por profissional habilitado, para não colocar em risco a vida do paciente (MEDICAMENTOS, 2000).

O primeiro medicamento injetável a ser oficialmente reconhecido foi a injeção hipodérmica de morfina, que apareceu pela primeira vez no adendo de 1874 da Farmacopéia Britânica de 1867, e em 1888, na primeira edição do Formulário Nacional dos Estados Unidos (MEDICAMENTOS, 2000).

Em 1966, países como Suécia, Austrália e Inglaterra passaram a exigir a condição de esterilidade em produtos oftálmicos em virtude de inúmeros casos de infecções advindas da terapia oftálmica e posterior constatação da má qualidade destes produtos quanto ao aspecto microbiológico (PINTO et al., 2003).

Segundo Moreira et al. (2005), as espécies *Ralstonia pickettii* e *Burkholderia cepacia*, isoladas do produto “água para injeção”, administrado pela via endovenosa, contribuíram para a morte de dois recém-nascidos e causaram choque séptico em um paciente adulto em hospitais no Rio de Janeiro.

Outro exemplo relacionado a danos provocados pelo uso de medicamento injetável contaminado ocorreu numa unidade de tratamento intensivo de recém-nascidos, em hospital de Campinas, causando choque séptico em onze neonatos, sendo que sete morreram devido ao uso de nutrição parenteral contaminada por *Enterobacter cloacae* (TRESOLDI et al., 2000).

Archibald et al. (1998) atribuíram ao uso de um frasco de dextrose multidoso contaminada com *E. cloacae* e *Pseudomonas aeruginosas*, a ocorrência de um surto em uma UTI Neonatal de Porto Rico que levou à morte duas crianças. Outro surto de septicemia em oncologia pediátrica, envolvendo oito pacientes imunocomprometidos, foi atribuído ao uso de solução salina-heparina contaminada (WEIST et al., 2006).

Novo e Auricchio (1994), num estudo para avaliar a esterilidade de soluções parenterais de grande volume utilizadas na rede hospitalar da cidade de São Paulo, observaram que 9,62% foram reprovadas no ensaio de esterilidade. Este índice pode ser considerado bastante elevado levando-se em conta que representa uma carga microbiana colocada diretamente na corrente sanguínea do paciente.

Diante do risco associado ao uso destes medicamentos, a característica de esterilidade em medicamentos de administração parenteral é um indicador crítico de qualidade, uma vez que, a presença de qualquer microrganismo vivo pode causar dano ao paciente (BUGNO, 2001).

Segundo as farmacopéias, a esterilidade de um produto depende das condições do processo produtivo e deve ser confirmada submetendo uma amostra representativa do produto ao ensaio de esterilidade (AKERS; AGALLOCO, 1997; SEYFARTH, 1983).

1.1. Ensaio de Esterilidade

1.1.1. Histórico

O primeiro compêndio oficial a preconizar o ensaio de esterilidade de drogas administradas pela via parenteral foi em 1932, na Inglaterra, pela *British Pharmacopoeia* (VAN DOORNE et al., 1988). Este exigia a execução em produtos sob a forma líquida, mediante a utilização de caldo peptonado e incubação a 37°C durante cinco dias, com vistas à detecção de bactérias aeróbicas (SEYFARTH, 1983).

Em 1936, a USP XI e a 6ª edição do Formulário Nacional (EUA) adotaram a mesma metodologia. Em 1942, a metodologia foi modificada para permitir o crescimento de microrganismos aeróbicos e anaeróbicos, e também de microaerófilos. Sendo incluída a análise dos produtos sólidos, neste momento. A preocupação com os fungos deu-se com a publicação da USP XIII, que estabeleceu o uso de meio de cultura contendo mel (PINTO et al., 2003).

Quanto às metodologias, há duas possibilidades que podem ser adotadas: a inoculação direta e a inoculação indireta ou filtração por membrana. O método de inoculação direta é utilizado desde a oficialização do ensaio de esterilidade, em 1932 pela *British Pharmacopoeia*. O procedimento original baseia-se na transferência direta de quantidade pré-estabelecida do produto ao meio de cultura estéril (VAN DOORNE et al., 1988). A mais importante evolução no ensaio de esterilidade foi a introdução do método de filtração por membrana, por Holdowisky

em 1957 (VAN DOORNE et al., 1988), na *British Pharmacopoeia* em 1963 e oficializado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1964 e na USP XVIII em 1970 (BOWMAN, 1969; VAN DOORNE et al., 1988), tendo sido aplicado inicialmente para substâncias antibióticas (PICKET, 1981), em seguida, para a insulina e soluções parenterais de grande volume (STERILITY, 1994). Este se baseia na passagem de uma amostra líquida através de uma membrana filtrante estéril, que é seccionada e transferida assepticamente para os meios de cultura apropriados (BUGNO, 2001). Esse método é o sugerido pelos compêndios oficiais por ser mais sensível e por permitir que todo o conteúdo da amostra pode ser testado, aumentando assim a possibilidade de detecção de microrganismos contaminantes.

A composição da membrana filtrante deve ser escolhida com base no produto a ser testado, pois o material deve apresentar baixa afinidade com os agentes antimicrobianos eventualmente presentes. A membrana filtrante mais comumente empregada é a constituída de ésteres de celulose (PICKET, 1981). Para produtos oncológicos extremamente agressivos têm-se membranas específicas. Todas estas membranas devem ter porosidade nominal máxima de $(0,45 \pm 0,02)$ μm , 47 mm de diâmetro, de borda hidrofóbica e permitir um fluxo de 55 a 75 mL de água por cm^2 por minuto, à pressão de 70 cmHg (PINTO et al., 2003).

Outra evolução importante no ensaio de esterilidade foi a introdução do Sistema Steritest[®] que consiste em uma bomba peristáltica e unidades filtrantes pré-esterilizadas e contempla o ensaio de esterilidade completo, incluindo a amostragem, filtração, adição de meios de cultura e incubação (BUGNO, 2001).

O sistema Steritest é um sistema fechado em que não ocorre a exposição da amostra, da membrana, do líquido de lavagem e dos meios de cultura no ambiente onde é realizado o ensaio, diminuindo assim o risco de contaminação acidental e, conseqüentemente, a ocorrência de resultados falso-positivos (PICKET, 1981).

No Brasil o ensaio de esterilidade foi incluído na 2ª Edição da Farmacopéia Brasileira em 1959 e apresentava os mesmos moldes da USP XV. Em 1976, foi publicada a 3ª Edição e era idêntica à da USP XIX, visto ser tradução integral da mesma. Na 4ª e última edição, publicada em 1988, foram incorporados

detalhes e cuidados no que diz respeito ao procedimento mantendo-se, porém, os períodos de incubação nos moldes da anterior, ou seja, pelo menos 7 dias no caso do método indireto e de 14 dias para o método direto (PINTO et al., 2003).

Desde a sua oficialização, o ensaio de esterilidade vem sofrendo inovações com o objetivo de aprimorar a técnica e torná-la mais sensível e também verificar, com mais segurança, a qualidade do processo esterilizante empregado durante a fabricação de medicamentos estéreis. A falta de certeza absoluta quanto ao estado de esterilidade de todas as unidades pertencentes ao lote é uma limitação estatística do ensaio, pois por ser um ensaio destrutivo, não pode ser aplicado a todo o lote; razão pela qual o critério de amostragem é extremamente importante. Diante disso, torna-se importante o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação que juntamente com a realização do ensaio de esterilidade, possa-se garantir a liberação de lotes seguros (STERILITY, 1994; BUGNO, 2001).

O ensaio de esterilidade deve ser executado sob condições assépticas, ou seja, em ambiente que não ofereça risco de contaminação acidental, seja por fontes externas ou pelos operadores, por exemplo, em capela de fluxo laminar vertical tipo II A (Grau A), localizada em área Grau B (STERILITY, 2005), com diferencial de pressão mínima de 1,0 milímetro de coluna d'água (mmCa), umidade relativa de $(50 \pm 10) \%$ e temperatura ambiente de até $(22 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Desta forma, é sugerida a utilização da tecnologia de sala limpa.

Com o objetivo de eliminar a probabilidade de ocorrer contaminações provenientes de qualquer origem, a partir da década de 80, tem sido amplamente usada a tecnologia do Sistema de Isolador pelas indústrias farmacêuticas na área de produção e enchimento asséptico, principalmente para a realização do ensaio de esterilidade (STERILITY, 1994).

O Sistema de Isolador pode ser definido como um mini-ambiente controlado, hermeticamente fechado, dotado de tecnologias eficientes e seguras que protegem os componentes dos processos biofarmacêuticos (produto, operador e ambiente) (TSUKUDA, 2005). Possui fluxo de ar de cima para baixo, com filtros HEPA em posições adequadas proporcionando um ambiente Grau A, estéril,

manipulação por luvas e roupas especiais (meio escafandro), substituindo com grande vantagem a sala limpa.

Atualmente, na Europa e nos Estados Unidos, é amplamente aplicada a Liberação Paramétrica do lote de produtos submetidos aos métodos de esterilização terminal a vapor, calor seco ou radiação ionizante, por seguirem critérios de validação bastante rigorosos (PINTO et al., 2003). A definição de Liberação Paramétrica está baseada no que é proposto pela Organização Europeia para a qualidade (SOUZA, 2006):

“Um sistema de Liberação Paramétrica deve dar a garantia de que o produto possui qualidade planejada, baseada em informações adquiridas do processo industrial e em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação”.

Segundo Souza (2006): “Existe um consenso quase universal de que para os produtos esterilizados em sua embalagem final, as provas físicas, contrastadas biologicamente e documentada automaticamente, proporcionam maior segurança que o ensaio de esterilidade, sempre que demonstrado um correto tratamento na totalidade do lote durante o processo de esterilização”.

Já no caso dos produtos preparados sob condições assépticas ou esterilizados por filtração, a execução do ensaio de esterilidade é a única técnica disponível para avaliar a esterilidade do produto (SOUZA, 2006).

Até o momento, do ponto de vista legal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o ensaio de esterilidade é o único ensaio analítico para examinar a esterilidade de um produto.

“O ensaio de esterilidade aplicado ao produto final deve ser considerado como a última de uma série de medidas de controle, através da qual é garantida a esterilidade. O resultado somente pode ser interpretado em conjunto com os registros sobre as condições ambientais e os registros relativos à fabricação do lote”. (BRASIL, 2003, item 17.19.2).

1.1.2. O Ensaio de Esterilidade no INCQS

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS, oriundo do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos – LCCDMA, é uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) criada em 1981, a fim de aprimorar o desenvolvimento científico e tecnológico na área de controle da qualidade de insumos e produtos voltados para o setor de saúde, atendendo ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS.

Com a aprovação do Estatuto da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ, 2003) o INCQS passou a ser formalmente reconhecido como laboratório de referência nacional nas ações científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos sujeitos à vigilância sanitária, dando suporte às ações de fiscalização fornecendo subsídios através das análises previstas em lei, no sentido de elucidar dúvidas quanto à qualidade mínima destes produtos.

Em sua estrutura organizacional, há dez grupos de trabalho (GT), ligados verticalmente à Direção e horizontalmente a todos os Departamentos finalísticos. O Grupo Técnico de Medicamentos (GTMED) possui um coordenador cuja função é gerenciar os processos de medicamentos encaminhados ao INCQS pelas VISAs Municipais, Estaduais, Ministério Público e ANVISA. Participa de controles de produtos utilizados nos programas da Organização Pan-Americana de Saúde e Farmacopéia Americana com outros laboratórios da América do Sul e Central. É constituído por profissionais dos Departamentos de Microbiologia, Química e Farmacologia e Toxicologia, constituindo assim uma equipe multidisciplinar.

O Departamento de Microbiologia (DM), além de suas atividades junto à Vigilância Sanitária nas ações programáticas, desenvolve atividades de pesquisa que servem de suporte para a geração e validação de novas técnicas, procedimentos e colaboração técnica com os Laboratórios Centrais de Saúde Pública. É responsável, desde 1986, pela avaliação da esterilidade dos medicamentos injetáveis recolhidos pelas Vigilâncias Sanitárias suspeitos de causarem danos à população.

Em 2001, o ensaio de esterilidade realizado no DM do INCQS foi acreditado pelo INMETRO com base na NBR ISO / IEC 17025, de acordo com diretrizes estabelecidas pela *International Laboratory Accreditation Cooperation* (ILAC) e nos códigos de BPL da *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) sob o N° CRL 0180, ratificando que o ensaio é realizado com segurança e competência.

Desde a sua implementação, o ensaio de esterilidade no INCQS vem sendo atualizado quanto às condições da técnica, tornando-a mais segura, objetivando minimizar a possibilidade de contaminação acidental da amostra e consequentemente evitando a necessidade de realização de retestes, a fim de elucidar com maior rapidez as dúvidas da vigilância sanitária e para que as devidas ações sejam tomadas.

1.2. O Laboratório Oficial na Resposta à Vigilância Sanitária

As ações de vigilância sanitária existem desde o período colonial. Naquela época eram realizadas fiscalizações das atividades médicas, cirúrgicas, dos boticários e dos portos na iminência de risco. Desde então, desenvolvem-se leis e normas que servem de base para a prática da Vigilância Sanitária (COSTA , 2000).

Nos primeiros laboratórios de apoio à fiscalização, a abordagem laboratorial refletia a percepção de qualidade da época e se restringia à verificação da identidade e da integridade do produto, não se importando com a eficácia ou segurança do mesmo, o que representava um risco à saúde dos consumidores (SILVA, 2000).

Em 1907, foi criado o Instituto de Patologia Experimental de Manguinhos, revelando que a abordagem analítica demonstrava a preocupação com a conformidade do processo produtivo, com algum controle da composição para verificar a presença de possíveis contaminantes, e com a importação (SILVA, 2000).

Na área de medicamentos surgiu o Decreto nº 20.397/46 para a regulação da indústria farmacêutica. Esse Decreto continha normas para controle de produtos – especialidades farmacêuticas, produtos officinais e biológicos, disposições

especiais sobre psicotrópicos e entorpecentes, normas relativas a produtos químico-farmacêuticos, antissépticos, desinfetantes, de higiene e toucador e regras para o funcionamento de laboratórios fabricantes tais como a licença prévia e responsabilidade técnica. Apresentava, ainda, regras sobre propaganda, fraudes, análises físicas, sanções para os infratores, colidência de nome de marcas e cópia de fórmulas em produtos similares.

A década de 70 foi historicamente importante para o campo da Vigilância Sanitária brasileira, pois neste período foram criadas várias normas como as Leis nº 5.991/73, nº 6.360/76 e nº 6.437/77 que vigoram até os dias de hoje.

A Lei nº 5.991/73 dispõe sobre controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências, e no Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974, que a regulamenta pode-se destacar a necessidade de obediência a padrões de qualidade e o estabelecimento da coleta periódica de amostras para exames laboratoriais, prática até então sob o juízo da autoridade sanitária.

O Decreto nº 79.094/77, que regulamenta a Lei nº 6.360/76, introduziu o termo “vigilância sanitária” em seu sentido amplo, não restrito ao conceito de fiscalização, inclui também o elemento “qualidade” como componente da vigilância sanitária de produtos e obrigou os fabricantes de medicamentos a informar à autoridade sanitária as reações nocivas provocadas pelo uso de seus produtos (BRASIL a, 1977).

A Lei 6.437/77 atualizou as disposições penais e administrativas. É um instrumento de utilidade abrangente até os dias atuais e trata do processo administrativo, da aplicação do auto de infração, da notificação, da defesa ou impugnação, da apreensão de amostras, da inutilização de produtos, do cancelamento de registro e também instrui sobre a realização de análises para avaliação laboratorial quanto à verificação da conformidade do produto com as especificações contidas no registro (análise de controle), concedido pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (MS) de acordo com as normas de qualidade mínima - análise fiscal (BRASIL b, 1977).

A nova concepção sanitária nacional pôde ser mais bem percebida quando em setembro de 1990 foi publicada a Lei 8.080, chamada Lei Orgânica da Saúde (Brasil b, 1990) que regulamenta o Sistema Único de Saúde (SUS) e definiu a Vigilância Sanitária como:

“(...) um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde.”

Segundo Silva (2000), esta definição introduziu o conceito de risco e conferiu um caráter mais completo ao conjunto das ações de vigilância sanitária, situando-a na esfera da produção, desde a revisão de todas as etapas, o registro até o consumo. E não apenas dos produtos historicamente alvos da vigilância sanitária, mas quaisquer bens de consumo passaram a ser objeto da fiscalização, desde que, direta ou indiretamente, se relacionassem aos fatores condicionantes ou determinantes da saúde.

Uma ferramenta importante foi a publicação da Lei nº 8078/90, o chamado Código de Defesa do Consumidor que reforçou a legislação de proteção e defesa da saúde, reafirmando a responsabilidade do produtor pela qualidade do produto (BRASIL a, 1990).

Uma das ações identificadas como sendo capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde é o **controle**. O termo controle não se refere apenas ao controle laboratorial, mas à regulamentação, ao registro, à inspeção e ao monitoramento, como também à coleta ou apreensão de amostras que volta a ser referendada como uma ferramenta adicional na verificação da qualidade de produtos de interesse da saúde, não o único meio de fiscalização (SILVA, 2000).

Para essa finalidade várias normas vêm sendo regulamentadas com objetivo de harmonizar conceitos e garantir a qualidade pelo acompanhamento de todo o processo, desde a aquisição de uma matéria-prima farmacêutica pelo fabricante até a sua transformação em um produto acabado à disposição do consumidor (cumprimento das BPF). Com a publicação dessas normas, houve

também um avanço no roteiro de inspeção no que se refere aos pontos críticos do ensaio de esterilidade. Pode-se destacar:

- **Portaria SVS/MS nº 16, de 06 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”.

- **Portaria Federal nº 500, de 09 de outubro de 1997** – Aprova o regulamento técnico de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) e seus anexos. Este regulamento técnico fixa procedimentos de Boas Práticas de Fabricação a serem observados na produção e no controle de qualidade, acondicionamento, armazenamento e distribuição da SPGV.

- **Resolução RDC nº 134, de 13 de julho de 2001** da ANVISA – Oficializa o documento denominado Boas Práticas de Fabricação da Organização Mundial de Saúde (OMS), aprovado em 1994 e deve ser tomado como referência na inspeção de instalações de fábrica, dos processos de produção, controle de qualidade e como material de treinamento dos profissionais responsáveis. Não é específica, está voltada para o cumprimento das BPF para medicamentos em geral. Sua publicação revoga a Portaria SVS/MS nº 16, de 06 de março de 1995.

- **Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003** – Sua publicação revoga a Resolução RDC nº 134/2001 e os anexos A, B, I e L da Portaria nº 500/1997. Esta preconiza uma série de procedimentos referentes às Boas Práticas de Fabricação que, quando aplicados, podem minimizar a probabilidade da ocorrência de contaminação cruzada.

No caso da Nutrição Parenteral (NP), por ser a única infusão de grande volume que não passa por uma quarentena ou avaliações de conformidades prévias à sua administração, a possibilidade de contaminação está sempre presente, pois a manipulação envolve vários insumos diferentes e imediatamente após a sua preparação o paciente estará recebendo grande volume por via endovenosa. É um processo crítico e exige o que se chama de “Qualificação de Processo”, regido pela **Portaria nº 272/MS/SNVS, de 8 de abril de 1998**, que aprova o Regulamento

Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral (ROCHA, 2002).

Esta Portaria prescreve a inspeção visual de **cada Nutrição Parenteral preparada** para garantir a ausência de partículas, precipitações, separação de fases e alterações de cor, como também devem ser reservadas amostras, conservadas sob refrigeração (2 a 8°C) para a avaliação microbiológica laboratorial e contraprova. A mesma prescreve o ensaio de esterilidade de amostras selecionadas no início e no término de uma sessão de manipulação com base em (n+1) colhidas aleatoriamente (n se refere ao número de manipulações). O controle microbiológico de todas as amostras de Nutrição Parenteral tem como verificar uma contaminação em 24h e agir na tentativa de proteger o paciente.

Um exemplo que demonstra a preocupação em reduzir o risco e aumentar a segurança no uso de injetáveis foi a publicação pela ANVISA da Resolução RDC nº 14/2008, que estabelece o prazo para o cumprimento da RDC nº 45/2003 que regulamenta as “Boas Práticas de Utilização de Soluções Parenterais nos Serviços de Saúde” para 30 de março de 2009 e estabelece que as instituições de saúde deverão substituir o sistema de infusão aberto das SPGV pelo sistema fechado.

Atualmente existem em uso, duas formas de infundir soluções e medicamentos na veia dos pacientes: o sistema aberto – em geral um frasco rígido ou semi-rígido que necessita da entrada de ar para que a solução escoe e o sistema fechado. O sistema aberto aumenta o risco de contaminação da solução, pois permite o contato do medicamento com o ar contaminado. Já o sistema fechado é composto de um recipiente flexível que "murcha" gradativamente, sem necessidade de entrada de ar externo, logo é mais seguro (GUIMARÃES, 2008).

No Brasil, cerca de 80% das infusões venosas hospitalares são realizadas por sistema aberto e o uso de cateteres e outros dispositivos para administrar soro, sangue, nutrição parenteral ou medicamentos aos pacientes são algumas das principais vias de transmissão das infecções hospitalares, pois bactérias podem atingir a corrente sanguínea do paciente e causar infecções, através destes dispositivos. Estas por sua vez, são responsáveis pelo aumento de

20% a 30% da taxa de mortalidade. Este é um problema que merece atenção, pois cerca de 40% de todos os medicamentos prescritos em um hospital são injetáveis (GUIMARÃES, 2008).

Segundo Guimarães (2008), o impacto do sistema fechado na redução da infecção hospitalar foi avaliado em uma pesquisa realizada em São Paulo com 1.127 pacientes do Hospital Santa Marcelina. O estudo desenvolvido entre março de 2004 e maio de 2005 acompanhou dois grupos de pacientes de UTI: na primeira fase, que durou cerca de seis meses, os pacientes mantiveram o uso de sistema aberto; na fase dois, nos seis meses seguintes, os pacientes receberam apenas sistema fechado. O pesquisador constatou que a adoção do sistema fechado reduziu em 55% a ocorrência de infecções da corrente sanguínea.

A publicação destas normas e suas revisões têm como objetivo acompanhar o avanço tecnológico e estabelecer critérios que garantam a qualidade dos medicamentos em geral e principalmente dos medicamentos injetáveis, pois a ocorrência de contaminação microbiana no produto final pode acarretar problemas graves e até a morte do paciente.

Na prática, uma das medidas para prevenir a ocorrência de infecções mais graves com os usuários de medicamentos injetáveis é o cumprimento das BPF pelos fabricantes, juntamente com as condições ideais de armazenamento e cuidados durante a manipulação nos estabelecimentos de saúde.

A avaliação do cumprimento das BPF por parte das indústrias é feita por inspeções anuais por técnicos da ANVISA, nas quais amostras são coletadas e encaminhadas para avaliação laboratorial para verificação da qualidade do produto e a avaliação da esterilidade destas amostras, no laboratório oficial, constitui um importante indicativo sobre a adoção das BPF pelas indústrias farmacêuticas respaldando, assim, a ação da Vigilância Sanitária.

Atualmente o Brasil conta com 27 laboratórios que compõem a Rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública do Brasil mais o INCQS, num total de 28 laboratórios distribuídos em todos os estados do Brasil. Destes, apenas 5 (Instituto Adolfo Lutz - São Paulo; Laboratório Central Noel Nutels e INCQS - Rio de Janeiro;

FUNED – Minas Gerais e o LACEN - PE) apresentam condições técnicas para execução do ensaio de esterilidade.

Estes laboratórios representam a Vigilância em seus Estados e são responsáveis pela realização de análises laboratoriais, que têm como objetivo principal fornecer subsídios para a ação da fiscalização, elucidando dúvidas quanto à qualidade mínima dos produtos sujeitos à vigilância sanitária (SILVA, 2000).

Segundo Lima et al. (1993): “O Laboratório Oficial é o mais importante órgão da atividade de vigilância sanitária, imprescindível para tornar efetiva a ação fiscalizadora e o estabelecimento de normas técnicas”.

Outra principal função do laboratório oficial, em conjunto com a ANVISA e VISAs, é a elaboração de Programas de Monitoramento de alguns grupos terapêuticos de medicamentos, a fim de diagnosticar a situação nacional da qualidade de produtos disponíveis no comércio, contribuindo em caráter preventivo para as ações de vigilância sanitária.

A análise laboratorial deve ser realizada conforme estabelecido na legislação, pois cada modalidade de análise é um complemento à ação de fiscalização e está associada ao risco que se quer controlar. São três as análises previstas na legislação: análise prévia, análise de controle e análise fiscal. A primeira avalia a segurança e a eficácia do produto e se dá no momento da avaliação da concessão do registro; a segunda se refere à avaliação da capacidade de produzir, de acordo com termos concedidos no registro; a terceira avaliará a capacidade de seguir produzindo, conforme o estabelecido nos termos do registro, durante toda a vida útil do produto. Cada análise tem sua importância quanto ao risco que se quer controlar e para cada caso de identificação de uma situação de risco, medidas punitivas podem ser aplicadas segundo a Lei nº 6437/77.

De acordo com o art. 3º, inciso XXXI do Decreto 79.094/77, a análise fiscal tem como definição: “A efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído por este regulamento, em caráter de rotina, para a apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual”.

A apreensão de amostras na modalidade fiscal pode ser feita em triplicata ou em amostra única. A princípio, o que determina a forma de coleta é o quantitativo de amostras disponíveis no estoque existente do estabelecimento. Quando coletada em triplicata, um invólucro é direcionado ao detentor, a fim de servir como contraprova e os outros dois são direcionados ao laboratório para a realização das análises, sendo que um deles é a amostra testemunho. Esta apenas é analisada quando há uma discordância dos resultados analíticos entre a amostra encaminhada ao laboratório e a contraprova. No caso da amostra única é coletada em apenas um invólucro que será encaminhado ao laboratório e a análise deve ser feita na presença do detentor ou representante legal da empresa, não havendo direito à contraprova.

Nos casos em que há constatação visual, por parte do fiscal, da presença de alteração do aspecto em uma ou mais unidades do produto, o INCQS orienta através do OFÍCIO N° 249/2005/GAB/INCQS que “é necessário que sejam apreendidas e enviadas ao laboratório as unidades afetadas, de preferência sob a forma de amostra única”. Esta medida evita que, dependendo do tipo da não conformidade, não seja detectada na amostra de contraprova (se coletada em triplicata) invalidando o resultado analítico.

Os medicamentos injetáveis, foco deste trabalho, correspondem a aproximadamente 40% de todos os medicamentos usados em um hospital (GUIMARÃES, 2008) e por ser a forma farmacêutica que oferece maior risco ao usuário, requer atenção na hora da administração, quanto à presença de partículas em suspensão, à suspeita de crescimento microbiano, como também a qualquer alteração observada no paciente.

Uma vez identificado algum tipo de irregularidade, qualquer agente fiscalizador de Vigilância Sanitária, particularmente quando o produto está envolvido em suspeito de agravo ou risco de morte, pode-se apreender e coletar amostra conforme estabelecido na legislação sanitária vigente (Lei nº 6.437/77) e encaminhá-la ao laboratório oficial para a apuração da infração.

É importante ressaltar que, para dar subsídios à ação da fiscalização, através dos resultados das análises laboratoriais, a apreensão de amostras deve ser

feita rigorosa e criteriosamente, como determina a legislação, pois qualquer irregularidade no procedimento administrativo ou técnico invalida a medida adotada, mesmo em apreensões programadas, ou seja, quando não existe suspeita de desvio da qualidade (LIMA et al., 1993).

Um ponto relevante é o preenchimento do termo de apreensão da amostra (TAA), por ser fundamental para orientar e diferenciar a abordagem laboratorial. Este deverá relatar minuciosamente o que foi observado no momento da apreensão e descrever claramente a causa da coleta da amostra para que o laboratório determine as análises que deverão ser efetuadas para elucidar o problema, principalmente quando ocorre alguma denúncia, num curto período de tempo.

Dois pontos merecem destaque no momento da apreensão da amostra: a quantidade e o acondicionamento. A quantidade de unidades a serem apreendidas e enviadas ao laboratório deverá ser suficiente para que todas as análises sejam realizadas, conforme estabelecido na legislação; e o acondicionamento deve ser feito em embalagens invioláveis que garantam a integridade da amostra até a sua abertura para as análises laboratoriais (BRASIL b, 1977).

Uma vez encaminhada ao INCQS, a amostra é recebida pelo Serviço de Amostra, sendo avaliada visualmente quanto à quantidade amostral, à inviolabilidade, autenticidade e integridade dos invólucros, às condições de conservação; à correspondência do material recebido com a documentação que acompanha o TAA e/ou protocolos de produção e controle e/ou outros documentos que devam acompanhar a amostra segundo a modalidade de análise/produto/programa. As informações e conclusões resultantes desta avaliação são registradas no Sistema de Gerenciamento de Amostra (SGA) (FLUXO, 2008).

No caso das amostras fiscais e/ou com denúncias, o Coordenador do Grupo Técnico de Medicamentos (GTMED) avalia a viabilidade de realização dos ensaios. Uma vez atendidas todas as condições é definido o fracionamento e a amostra é distribuída aos Setores determinados pelo coordenador. Caso exista algum impedimento à realização da análise, mas o coordenador avalie ser possível prover o atendimento das demandas em prazo adequado, a amostra fica na

condição de exigência. Atendidas as demandas o coordenador solicita a retirada da amostra da condição de exigência e em seguida procede a sua distribuição para análise. Quando existe algum impedimento quanto à realização dos ensaios que o coordenador considere não sanável, a amostra é cancelada notificando o requerente (FLUXO, 2008).

Cabe ressaltar que a análise laboratorial de uma amostra fiscal é importante e, muitas vezes, imprescindível, devido ao laudo analítico constatar as condições em que o produto está sendo comercializado, ou seja, oferecido ao consumidor e se este está em concordância com as exigências mínimas estabelecidas na legislação para a sua comercialização, de forma a garantir a segurança e eficácia do mesmo. Se a análise não é realizada, há uma interrupção do processo administrativo e, conseqüentemente, medidas preventivas e corretivas deixarão de ser realizadas no âmbito da vigilância sanitária.

A oferta de medicamentos injetáveis seguros e eficazes depende do sucesso na execução de várias etapas que vão desde o planejamento da formulação, estudos pré-clínicos, concessão do registro, produção, cumprimento das boas práticas de fabricação, monitoramento através de programas de fiscalização, aplicação das normas até o resultado analítico. Logo, depende de recursos humanos qualificados, atualizados com a legislação em vigor, profissionais treinados e que os laboratórios oficiais estejam devidamente equipados para dar respostas ágeis na avaliação da qualidade destes produtos.

Em virtude do risco associado ao uso de medicamento injetável contaminado, é fundamental a avaliação da qualidade dos medicamentos injetáveis, encaminhados ao INCQS oriundos da demanda espontânea, ou seja, coletados a partir de uma denúncia, pois além de ser ter um panorama quanto à esterilidade dos mesmos, indiretamente pode-se verificar o cumprimento das BPF pelos fabricantes, além de possibilitar um diagnóstico dos procedimentos realizados no momento da coleta de amostra.

O conhecimento da qualidade destes medicamentos e a detecção dos pontos que invalidam a análise laboratorial são de fundamental importância para o

delineamento de programas e contribui para o planejamento de ações da vigilância sanitária.

Embora raros, os estudos da avaliação da qualidade de medicamentos são essenciais, pois permitem avaliar o cumprimento da legislação vigente e verificar se o laudo analítico respondeu à denúncia.

Objetivos

2.1 - Objetivo Geral

Avaliar os processos dos medicamentos injetáveis, que deram entrada no INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, na modalidade fiscal, advindos da ação fiscalizadora das vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA, encaminhados ao Departamento de Microbiologia.

2.2 - Objetivos específicos

2.2.1 - Descrever os medicamentos injetáveis em relação a:

- região de origem;
- motivo de apreensão;
- forma de coleta;
- forma de apresentação;
- grupo terapêutico;
- resultado do ensaio de esterilidade;
- resultado do laudo analítico;
- tempo de análise.

2.2.2 - Investigar fatores associados à não realização da análise laboratorial e ao resultado insatisfatório do laudo analítico.

3.1 - Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo de corte transversal com os medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS, no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, na modalidade fiscal, advindos da ação fiscalizadora das vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA, analisadas pelo Setor de Esterilidade do DM do INCQS. Utilizou-se como fonte de pesquisa os processos analíticos desses medicamentos.

3.2- Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos no estudo todos os medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, na modalidade fiscal, advindos da ação fiscalizadora das vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA, analisados pelo Setor de Esterilidade do DM do INCQS.

Foram excluídos os injetáveis encaminhados para análise de orientação, prévia, estudo colaborativo, análise especial, frutos de programas específicos e outras apresentações estéreis.

3.3 - Identificação da População de Estudo

O levantamento do total de medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período proposto foi realizado consultando-se o SGA. No entanto, este sistema gerou uma planilha com cerca de 20.000 ensaios realizados, sem discriminar quais medicamentos apresentavam a forma injetável. Para tanto, foi necessário depurar manualmente esta planilha através da exclusão de outras apresentações que não preenchiam os critérios de elegibilidade, quando os dados estavam presentes. Criou-se então uma nova planilha por produto, que foi

novamente submetida à avaliação através da consulta aos processos recuperados no arquivo intermediário para exclusão dos inelegíveis.

3.4 - Instrumento

Um formulário de coleta de dados (Anexo 1) foi elaborado com base na ficha de cadastro das amostras emitida pelo SGA, sendo incluídos manualmente dados referentes à não realização das análises, à data de liberação do laudo analítico, e à data de emissão do documento oficial, informando a não realização da análise ao requerente, informações estas não incluídas no relatório do SGA.

3.5 - Definição das Variáveis

Foram definidas como de interesse as seguintes variáveis:

- região de origem;
- motivo de apreensão;
- forma de coleta;
- forma de apresentação;
- grupo terapêutico;
- resultado do ensaio de esterilidade;
- resultado do laudo analítico;
- tempo de análise.

Para as análises bivariadas foram consideradas variáveis dependentes: o resultado do laudo analítico (satisfatório – sim e não) e a realização da análise (sim e não). Todas as demais variáveis foram consideradas variáveis independentes.

3.6– Análise dos Dados

Foi realizada inicialmente uma análise univariada a fim de descrever o perfil das amostras de medicamentos injetáveis submetidas ao ensaio de esterilidade. As análises bivariadas buscaram identificar fatores associados ao laudo analítico insatisfatório e à não realização da análise. Para as variáveis categóricas foram calculadas as devidas proporções e os respectivos intervalos de confiança de

95%. A significância estatística das diferenças das proporções foi submetida ao teste qui-quadrado; quando os pressupostos para este teste não foram atendidos, usou-se o teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas foram calculadas as devidas médias e desvio-padrão.

O banco de dados criado para gerenciamento das informações foi construído utilizando-se o programa Epi Info v. 3.3.2 e para a análise dos dados foi utilizado o programa SPSS 8.0.

No período de janeiro de 2000 a junho de 2006, 2551 amostras de medicamentos foram encaminhadas ao INCQS para análise. Entre as 2551 amostras, 717 (28,10%) correspondiam a amostras de medicamentos injetáveis. Deste total, 357 (49,8%) foram excluídas, pois não preenchiam os critérios de inclusão, isto é, eram sujeitos à análise de orientação, prévia, especial, estudo colaborativo, fruto de programas específicos e outras apresentações estéreis, porém não injetáveis. Os que preencheram os critérios de inclusão, provenientes da demanda espontânea, foram encaminhados ao Setor de Esterilidade pelo Coordenador do GTMED após avaliação da viabilidade de realização dos ensaios. Caso existisse algum impedimento à análise do(s) mesmo(s), o coordenador tomaria as devidas providências para torná-los aptos para análise. Quando o impedimento não era sanável, a análise não era realizada, sendo considerados como perdas no estudo. Sessenta e três medicamentos injetáveis (17,5%) foram perdidos para análise durante o período do estudo. O diagrama de fluxo (Figura 1) representa estes dados.

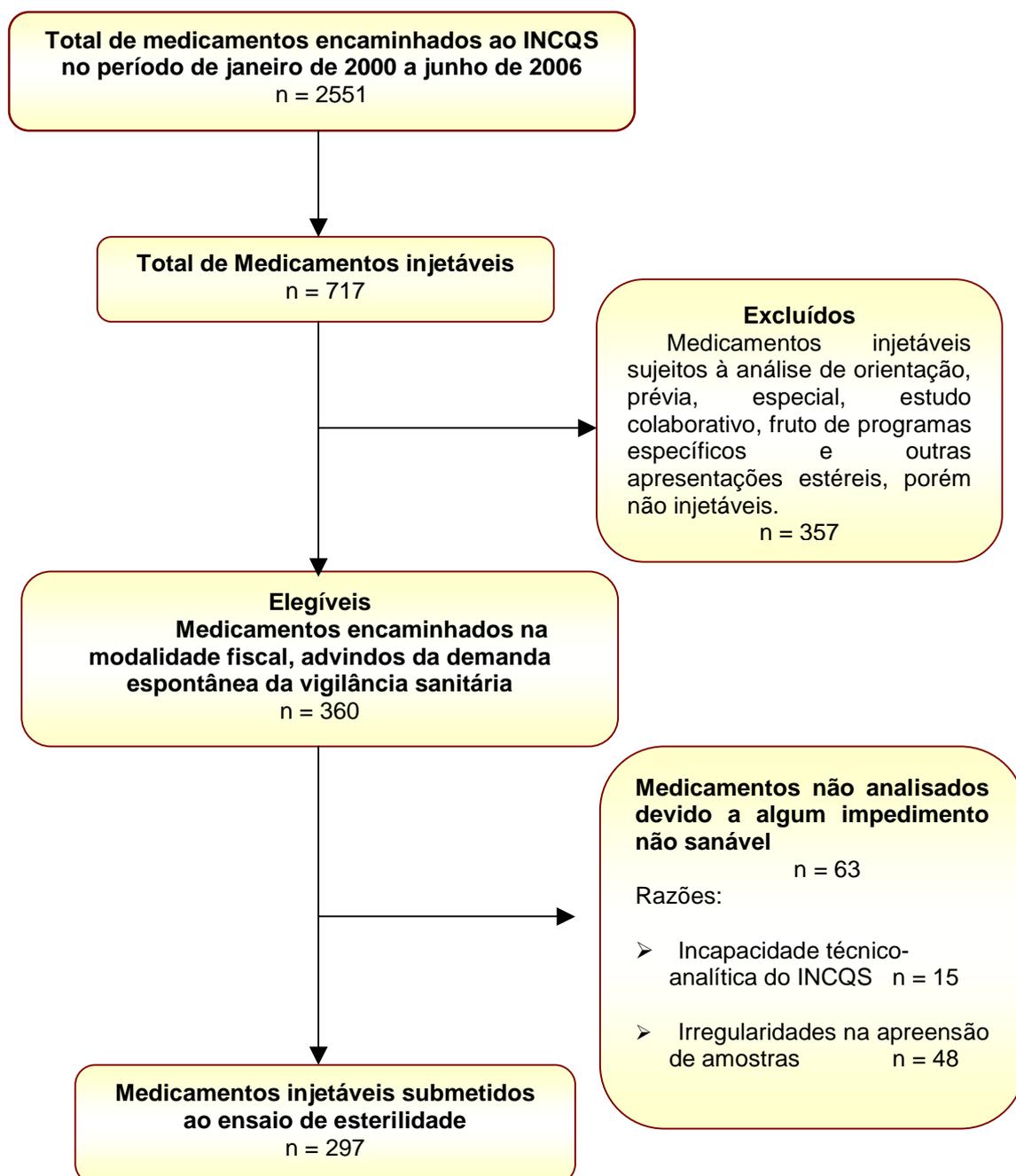


FIGURA 1 – Diagrama de Fluxo das amostras de medicamentos encaminhadas ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006

Os medicamentos submetidos à análise fiscal, advindos de uma denúncia, podem ser apreendidos por qualquer agente fiscalizador de Vigilância Sanitária. De acordo com o diagrama de fluxo, pode-se observar que mais de três quartos dos motivos que levaram à não realização da análise correspondiam a irregularidades na apreensão. Dentre estes problemas pode-se destacar: amostra mal armazenada, amostra quebrada, coleta indevida, produto não reconhecido pela empresa como próprio, lote com registros diferentes, invólucro violado, lote diferente

do termo de apreensão, mistura de lotes, produto sem registro no Ministério da Saúde, quantidade insuficiente, produto sem o termo de apreensão e validade expirada.

Quanto às 15 amostras de medicamentos injetáveis não analisadas por incapacidade técnico-analítica do INCQS, pode-se destacar:

- Quatro amostras cujos lotes já haviam sido analisados. Este problema foi decorrente do fato de que o programa de sistema de gerenciamento de amostras utilizado no INCQS não detecta a duplicidade de lotes;
- Três amostras não foram analisadas devido à grande quantidade de amostras encaminhadas na modalidade de amostra única. Estas amostras chegam isoladas, requerendo um tratamento individual no que se refere à ocupação dos analistas e dos aparelhos, pois segundo a legislação devem ser analisadas na presença do perito ou representante legal da empresa;
- Três amostras não foram analisadas devido à ausência de Substância Química de Referência (SQR). A SQR é necessária na análise de todos os produtos que possuem métodos analíticos que necessitam de comparação (por ex: cromatografia e espectrofotometria), com exceção daqueles que já possuem descritos o valor da extinção nos compêndios oficiais. Estes medicamentos deram entrada no ano de 2000, se referem a eritropoetina, halotano e interferon e por serem provenientes da demanda espontânea, o INCQS não tinha, na época, metodologia e SQR;
- Três amostras não foram analisadas devido à ausência de condições técnicas, como ausência de metodologia e equipamento e duas por ausência de reagente para o ensaio de endotoxina bacteriana (LAL) em decorrência do atraso no processo de licitação para a compra dos mesmos.

Ao todo, 297 amostras de medicamentos injetáveis foram submetidas ao ensaio de esterilidade e foram assim descritos:

4.1 – Descrição dos medicamentos injetáveis submetidos ao ensaio de esterilidade

4.1.1 - Região de Origem

A Tabela 1 apresenta o número de medicamentos injetáveis submetidas ao ensaio de esterilidade encaminhadas ao INCQS de acordo com a região de origem dos requerentes.

TABELA 1 - Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com a região de origem dos requerentes

Região de origem dos requerentes	Total = 297 N (%)
Norte	4 (1,3)
Centro-Oeste	69 (23,2)
Nordeste	73 (24,6)
Sudeste	81 (27,3)
Sul	70 (23,6)

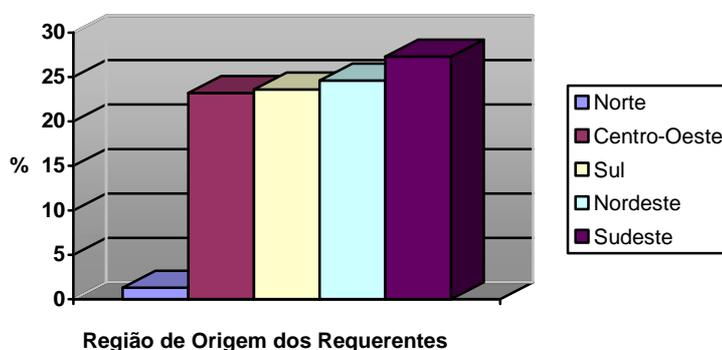


FIGURA 2 – Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade, de acordo com a região de origem

A Figura 2 representa os dados da Tabela 1 e pode-se observar uma distribuição relativamente equitativa entre as regiões Centro-Oeste, Nordeste, Sudeste e Sul. A região norte se destaca pela quantidade inferior de amostras encaminhadas em relação às outras regiões do Brasil. Os requerentes são as VISAs municipais, estaduais, ANVISA e os LACENs. Pela análise da Figura 2, percebe-se

que são encaminhadas ao INCQS amostras de medicamentos injetáveis apreendidos em todas as regiões do Brasil, embora este quantitativo seja muito menor na região norte.

4.1.2 - Motivo da Apreensão

Os medicamentos podem ser apreendidos quando estão envolvidos em suspeita de agravo ou risco à saúde. A evidência de irregularidades no produto pode -se dar por constatação visual de alteração ou pela ocorrência de efeitos indesejáveis com o usuário atribuídos ao uso do medicamento. Desta forma, uma etapa primordial na apreensão é a clara descrição da causa desta apreensão para que a análise laboratorial seja uma fonte de informação geradora de uma ação de vigilância sanitária. A Tabela 2 apresenta os motivos que levaram à apreensão destes produtos.

TABELA 2 – Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com o motivo de apreensão

Motivo de Apreensão	Total = 297 N (%)
Problemas observados no paciente	179 (60,3)
Constatação visual de alteração no produto	65 (21,9)
Não consta no TAA	53 (17,8)

Observa-se que o principal motivo de apreensão está relacionado a problemas observados no paciente (60,3%). Dentre eles estão incluídos as suspeitas de: ineficácia terapêutica, reação adversa, reação pirogênica e óbito. Dos 179 problemas observados no paciente, há 53 casos de suspeita de óbito atribuídos pelo uso do medicamento, representando 17,8% do total de medicamentos injetáveis analisados no período proposto.

Em segundo lugar está a alteração macroscópica no produto (21,9%) que corresponde a: alterações de cor, presença de corpo estranho, formação de espuma após a dissolução, não dissolução do produto e presença de partículas em suspensão.

Por fim, 53 (17,8%) dos TAA não mencionavam os motivos pelos quais foram coletadas. Isto é justificado, em parte pelo fato de não existir campo para o preenchimento do motivo de apreensão no termo de apreensão da amostra.

4.1.3 - Forma de coleta

A apreensão pode ser feita em triplicata ou em amostra única. O que determina a forma de coleta é o quantitativo de amostras disponível no estoque do estabelecimento. A Tabela 3 apresenta a forma de coleta das amostras de medicamentos injetáveis observadas.

TABELA 3 – Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com a forma de apreensão

Forma de Apreensão	Total = 297 N (%)
Triplicata	267 (89,9)
Amostra única	30 (10,1)

Pode-se constatar que a principal forma de coleta das amostras encaminhadas apresenta-se em triplicata (89,9%).

A forma da coleta não interfere na análise laboratorial, mas diferencia não só o seu direcionamento como também o direito à contraprova pelo detentor ou responsável. Quando coletada em triplicata, um invólucro é entregue ao detentor, a fim de servir como contraprova e os outros dois são encaminhados ao laboratório para a realização das análises, sendo que um deles é a amostra testemunho. Esta apenas é analisada quando há uma discordância dos resultados analíticos entre a amostra encaminhada ao laboratório e a contraprova. No caso da amostra única, a amostra é coletada em apenas um invólucro, encaminhado ao laboratório, onde a análise deve ser feita na presença do detentor ou representante legal da empresa, não havendo possibilidade à contraprova.

4.1.4 - Forma de Apresentação

A forma de apresentação de um medicamento de uso parenteral depende principalmente da natureza físico-química do fármaco, do mecanismo de ação, do local de ação do medicamento e da dosagem, com o objetivo de facilitar a administração e obter o maior efeito terapêutico desejado (MEDICAMENTOS, 2000). A forma de apresentação do medicamento injetável não traz implicações para o ensaio de esterilidade. A Tabela 4 discrimina a forma de apresentação dos medicamentos injetáveis inclusos no estudo.

TABELA 4 – Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com a forma de apresentação

Forma de Apresentação	Total = 297 N (%)
Líquida	275 (92,6)
Pó	22 (7,4)

Constata-se que 92,6% das amostras de medicamentos injetáveis correspondem à forma líquida, podendo ser injetados diretamente na corrente sanguínea. Os medicamentos na forma de pó são reconstituídos no momento da administração e correspondem a 7,4% do total de amostras de medicamentos injetáveis recebidas.

4.1.5 – Grupos Terapêuticos

Para classificar os medicamentos injetáveis adotou-se o *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC), por ser recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para classificar as moléculas (substâncias) com ação terapêutica. O código ATC consiste em classificar em diferentes grupos e subgrupos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. A Tabela 5 apresenta a classificação dos medicamentos injetáveis incluídos no estudo, nos grupos principais da classificação ATC.

TABELA 5 – Medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade de acordo com os grupos principais da Classificação ATC

Grupos principais da classificação ATC	Total = 297 N (%)
B - Sangue e órgãos hematopoéticos	178 (59,9)
N – Sistema Nervoso	36 (12,1)
J – Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico	25 (8,4)
A - Aparelho digestivo e Metabolismo	20 (6,8)
Outros	38 (12,8)

Pode-se observar que o maior percentual de medicamentos injetáveis recebido pertence ao grupo B (59,9%), que corresponde às soluções parenterais de grande volume. Em seguida tem-se o grupo N (12,1%) correspondendo aos anestésicos, opióides e ansiolíticos tipo benzodiazepínicos, o grupo J (8,4%) com os antiinfeciosos gerais para uso sistêmico e o grupo A com os antieméticos, hipoglicêmicos e complexos vitamínicos. No grupo “outros” estão inclusos os cardiotônicos, hormônios, insulinas, antiinflamatórios e contrastes.

4.2 – Resultado do Ensaio de Esterilidade

A Tabela 6 apresenta o resultado do ensaio de esterilidade dos 297 medicamentos injetáveis observados.

TABELA 6 – Resultado analítico dos medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade

Resultado do Ensaio de Esterilidade	Total = 297 N (%)
Satisfatório	288 (97,0)
Insatisfatório	5 (1,7)
Inconclusivo	4 (1,3)

Diante destes dados, observa-se que 97% dos medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS submetidos ao ensaio de esterilidade

apresentaram-se satisfatórios, 5 (1,7%) apresentaram-se insatisfatórios e 4 (1,3%) foram inconclusivos. São as seguintes as razões para a insatisfatoriedade:

➤ Um lote de anestésico encaminhado pela VISA estadual do Espírito Santo acompanhado de um relatório dos odontólogos que apresentava a seguinte queixa: “O referido lote foi utilizado em sete pacientes. Estes desenvolveram as seguintes reações adversas após o efeito da anestesia: dor intensa e inchaço na área anestesiada, trismo e febre”. A VISA local suspendeu o uso do referido produto após ter o conhecimento de que a única reação adversa previsível seria o trismo. Foi encaminhado para o INCQS na forma de amostra única e distribuído aos Departamentos de Farmacologia e Toxicologia, Microbiologia e Química. Todos os ensaios foram realizados na presença da perita da empresa. Ocorreram resultados insatisfatórios no ensaio de teor de cloridrato de prilocaína (109% do declarado) e no ensaio de esterilidade por terem sido isoladas as seguintes espécies no teste e 1º reteste: *Brevundimonas vesiculares* e *Sphingomonas sp.*;

➤ Um anestésico utilizado em raquianestesia foi encaminhado pela VISA municipal do Rio de Janeiro em triplicata com a seguinte observação apresentada no termo de apreensão de amostras para análise: “Os pacientes após tomarem o medicamento apresentaram cefaléia, rigidez na nuca e agitação apresentada após o uso do medicamento”. Foi distribuído para os Departamentos de Química e Microbiologia e como resultados insatisfatórios apresentaram: a análise de rótulo, pois o nome genérico, na embalagem primária, deveria ser impresso na cor preta sobre a faixa cinza como padronizado para a família do fármaco e o ensaio de esterilidade por terem sido detectados no teste e 1º reteste os seguintes microrganismos: *Pseudomonas sp.* e bastonetes Gram negativos não fermentadores de glicose. Diante deste resultado o fabricante solicitou a perícia de contraprova. Esta foi concedida, sendo realizada na presença do perito da empresa e novamente o medicamento foi considerado insatisfatório pela confirmação dos microrganismos encontrados na amostra inicial.

➤ Três contraprovas de Nutrição Parenteral (NP), de um mesmo fabricante, foram encaminhadas pela VISA municipal de Curitiba e estadual do Paraná, na modalidade de amostra única, acompanhadas de um relatório técnico que informava: “A amostra de contraprova da bolsa de NP é uma alíquota do produto retirado após o término da

manipulação deste e fica em posse do estabelecimento responsável pela administração da NP por um período de sete dias”. Este documento também esclareceu que “amostras foram coletadas em diversos hospitais para atender eventos adversos, incluindo óbitos com recém-nascidos”. As três amostras foram encaminhadas para o Departamento de Microbiologia e o ensaio de esterilidade foi realizado na presença da perita da empresa. Ele foi considerado insatisfatório para as três amostras pelo isolamento de bastonete Gram negativo fermentador de glicose, pertencente à família *Enterobacteriaceae* possivelmente a uma das espécies: *Enterobacter intermedius*, *Pantoea agglomerans* (*Enterobacter agglomerans*) e *Enterobacter cloacae*. A empresa, após um processo investigativo, informou que: “Depois de todo nosso processo de investigação com o acompanhamento de bacteriologista, localizamos a bactéria *Enterobacter agglomerans* no corante em que utilizávamos para detectar microfuros em nossa matéria prima, pelo fato de a bactéria encontrada nas amostras positivas coincidir com a que encontramos aqui, entendemos que o resultado é inquestionável”.

Quanto aos 4 medicamentos que apresentaram resultado inconclusivo pode-se destacar:

➤ Dois antibacterianos de uso sistêmico, pertencentes ao mesmo fabricante, com lotes consecutivos e a mesma validade, coletados pela VISA estadual do Espírito Santo, foram encaminhados ao INCQS pelo LACEN – ES, acompanhados dos formulários de queixa técnica, onde constava o seguinte detalhamento de suspeita de irregularidade: “O medicamento citado está apresentando problemas na sua reconstituição, pois após um tempo de 10 minutos de reconstituído com diluente próprio, conforme a recomendação do fabricante, não houve completa dissolução do pó liofilizado, havendo ainda placas compactas não solubilizadas, o que está inviabilizando a administração no paciente”. As duas amostras foram encaminhadas para os Departamentos de Química e Microbiologia. Estas, por sua vez foram consideradas insatisfatórias na análise de aspecto, devido à grande dificuldade de solubilização, mesmo após forte agitação. Quanto ao ensaio de esterilidade, este não chegou a ser concluído pelo fato das amostras não permitirem a sua reconstituição;

- Um antineoplásico cuja coleta foi solicitada pela ANVISA à VISA de Goiás para realização de análise fiscal. Constava no ofício encaminhado pela ANVISA a seguinte queixa: “Alteração nas características organolépticas do medicamento, apresentando-se róseo, enquanto a sua coloração normalmente é amarela”. A amostra foi encaminhada para os Departamentos de Microbiologia e Farmacologia e Toxicologia. Por se tratar de um quimioterápico, foi solicitada ao fabricante a metodologia de análise para o ensaio de esterilidade e para o ensaio de endotoxina bacteriana. Ao analisar a material referente ao ensaio de esterilidade, foi verificado que era o mesmo adotado pelo INCQS. O ensaio foi realizado, sendo observada a coloração rósea na amostra recebida. No final da análise, exatamente no momento do corte da membrana, observou-se que ela encontrava-se totalmente destruída. Desta forma, o ensaio foi desconsiderado e o ocorrido foi relatado para a coordenação do Grupo Técnico de Medicamentos. Após ampla investigação, detectou-se o fato de que a membrana utilizada era incompatível com o produto e o ensaio foi considerado inconclusivo. Adicionalmente, foi elaborado um Relatório Técnico descrevendo o ocorrido, pois o fabricante não poderia ter validado o método com o material descrito na metodologia encaminhada. Quanto à metodologia do ensaio de endotoxina bacteriana, foi elaborado um relatório técnico pelo setor específico em que constatou-se que: “o fabricante não segue as especificações determinadas pela USP XXIV ou XXV, conforme bibliografia citada pelo produtor”;

- Uma solução de glicose a 5% encaminhada pela VISA do estado do Ceará (VISA-CE), em triplicata, cujo termo de coleta não apresentava o objeto da denúncia. A amostra foi encaminhada para os Departamentos de Química, Farmacologia e Toxicologia e Microbiologia. Todos os ensaios realizados no produto foram considerados satisfatórios, com a exceção do ensaio de esterilidade, pois foi evidenciado crescimento microbiano e, conforme preconizado na Farmacopéia Brasileira, há necessidade de realizar um reteste para a confirmação do microrganismo. Para a execução de tal procedimento foi solicitada à VISA - CE uma nova coleta de 10 ampolas. Tal solicitação não foi atendida e o ensaio não pôde ser concluído.

4.3 – Resultado do Laudo Analítico

O Laudo Analítico é um documento emitido pelo coordenador do Grupo Técnico de Medicamentos que apresenta a conclusão de todas as análises realizadas no produto a fim de verificar possíveis desvios de qualidade. É com base no laudo analítico que o órgão fiscalizador executa a ação de vigilância sanitária mais adequada, que poderá ser a liberação do produto, a ordenação de ações corretivas (por exemplo: inspeções no processo produtivo ou distribuidor, correções de rotulagem etc.), ou ainda a interdição do produto em todo território nacional.

A Tabela 7 apresenta os dados referentes à conclusão do laudo analítico dos medicamentos injetáveis encaminhadas ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade.

TABELA 7 – Conclusão do Laudo Analítico dos medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 submetidos ao ensaio de esterilidade

Resultado	Total = 297 N (%)
Satisfatório	259 (87,2)
Insatisfatório	38 (12,8)

Pode-se observar que a maior parte dos medicamentos injetáveis apresentaram resultado satisfatório (87,2%). O principal motivo de reprovação foi a análise de rótulo, pois 20 dos 38 medicamentos injetáveis (52,6%) não apresentaram conformidade com a legislação vigente. Os demais se encontram assim distribuídos: 5 no ensaio de teor, 5 no ensaio de esterilidade, 3 na análise de aspecto, 2 no ensaio de endotoxina bacteriana e o restante dividido entre uniformidade de conteúdo, potência e volume médio.

4.4 – Avaliação do tempo de análise dos medicamentos injetáveis com laudos analíticos satisfatórios, insatisfatórios e daqueles cuja análise não foi realizada

Foi considerado o período que decorreu da data da entrada da amostra no INCQS até a data da decisão tomada, seja através do laudo analítico no caso dos

medicamentos injetáveis analisados, ou do memorando emitido pelo coordenador do GTMED informando a não realização da análise quando não foi possível sanar a exigência.

O tempo médio para emissão do memorando no caso dos medicamentos injetáveis não analisados foi de 89,8 dias (DP = 104,9) e mediana de 45,0 dias. O período variou entre 5 e 472 dias. Justifica-se este tempo pelo fato de que a Coordenadora do Grupo Técnico de Medicamentos faz diligências junto às VISAS para solicitar esclarecimentos ou fazer exigências, principalmente decorrentes de problemas na coleta, na tentativa de torná-los aptos para análise.

Quanto aos medicamentos injetáveis analisados, o tempo médio para emissão de um laudo satisfatório foi de 83,6 dias (DP = 78,8), variando de 19 a 513 dias e mediana de 57 dias. Para alguns, a ausência de metodologia oficial nos principais compêndios, cria uma situação que obriga o INCQS a solicitá-la ao fabricante e à ANVISA, amparado no dossiê de registro do produto. O tempo médio para emissão de um laudo insatisfatório foi de 93 dias (DP = 71,5), variando entre 30 e 310 dias e mediana de 71 dias. Os fatores que mais contribuíram para a delonga na emissão do laudo insatisfatório foram a necessidade de repetição do ensaio para confirmação dos achados, a realização da perícia de contraprova e análise da amostra testemunho, quando necessária.

4.5 – Comparação entre os medicamentos injetáveis submetidos ao ensaio de esterilidade e aqueles não analisados

A rigor, o INCQS deveria analisar todas as amostras encaminhadas. As perdas representaram 17,5% do total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo. Elas foram comparadas aos medicamentos injetáveis submetidos ao ensaio de esterilidade em relação à região de origem, ao motivo de apreensão e à classificação ATC, na tentativa de identificar se algum destes fatores está associado à não realização da análise.

4.5.1 – Região de Origem

A primeira comparação foi feita em relação à região de origem, conforme a Tabela 8, que apresenta o percentual de medicamentos injetáveis

analisados (% calculado na linha) com seu respectivo intervalo de confiança em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo (última coluna), acompanhado do percentual de contribuição (% calculado na coluna) por região de origem. Ao final da tabela o p-valor para o teste do qui-quadrado é apresentado.

TABELA 8 – Percentual de medicamentos injetáveis analisados em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem

Região de Origem	Analisados % (IC95%)*	Total = 360 N (%)**
Norte	50,0 (15,7-84,2)	8 (2,2)
Centro-Oeste	95,8 (88,3-99,1)	72 (20,0)
Nordeste	76,8 (67,1-84,9)	95 (26,4)
Sudeste	82,7 (73,7-89,5)	98 (27,2)
Sul	80,5 (70,6-88,2)	87 (24,2)

p-valor = 0,002

* % calculado nas linhas

** % calculado na coluna

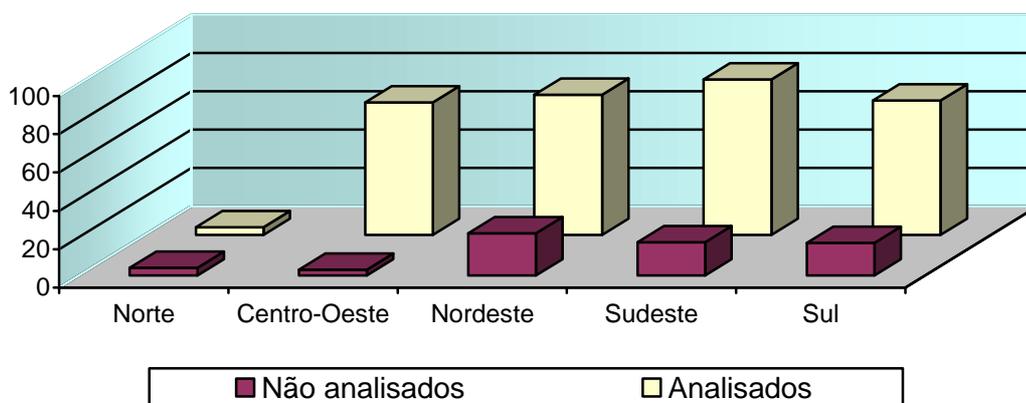


FIGURA 3 - Comparação entre o número de medicamentos injetáveis analisados e os não analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem

Pode-se observar na Tabela 8 que, com exceção da região Norte, as demais regiões contribuíram com uma proporção relativamente semelhante de medicamentos injetáveis para serem analisados. A região que concentrou a maior proporção de perdas foi a região Norte, apenas 50% dos medicamentos injetáveis apreendidos puderam ser analisados; no entanto, uma vez que a mesma contribuiu

com apenas 2,2% do total de medicamentos injetáveis apreendidos, essa grande proporção não causou o impacto esperado.

A Figura 3 representa os dados da Tabela 8 e pode-se observar que as regiões Sul, Sudeste e Nordeste apresentaram uma proporção de medicamentos injetáveis não analisados relativamente semelhante e, juntas, correspondem a 88,9% do total de medicamentos não analisados.

Chama atenção o fato de que, muito diferente das demais regiões, 95% dos medicamentos injetáveis apreendidos na região Centro-Oeste puderam ser analisados.

Uma vez que a principal razão para a não realização da análise refere-se a irregularidades na apreensão por parte dos agentes fiscalizadores, cabe uma investigação para avaliar a eficiência da coleta nas diversas regiões.

A Tabela 9 apresenta o percentual de amostras de medicamentos injetáveis com irregularidades na apreensão (% calculado na linha), com seu respectivo intervalo de confiança em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo (última coluna), acompanhado do percentual de contribuição (% calculado na coluna), por região de origem.

TABELA 9 – Percentual de medicamentos injetáveis que apresentaram irregularidades na apreensão em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem

Região de Origem	Irregularidades na Apreensão % (IC 95%)*	Total = 360 N(%)**
Norte	37,5 (8,5-75,5)	8 (2,2)
Centro-Oeste	1,4 (0,0-7,5)	72 (20,0)
Nordeste	20,0 (12,5-29,4)	95 (26,4)
Sudeste	11,2 (5,7-19,2)	98 (27,2)
Sul	16,1 (9,1-25,5)	87 (24,2)

p-valor = 0,002

* % calculado nas linhas

** % calculado na coluna

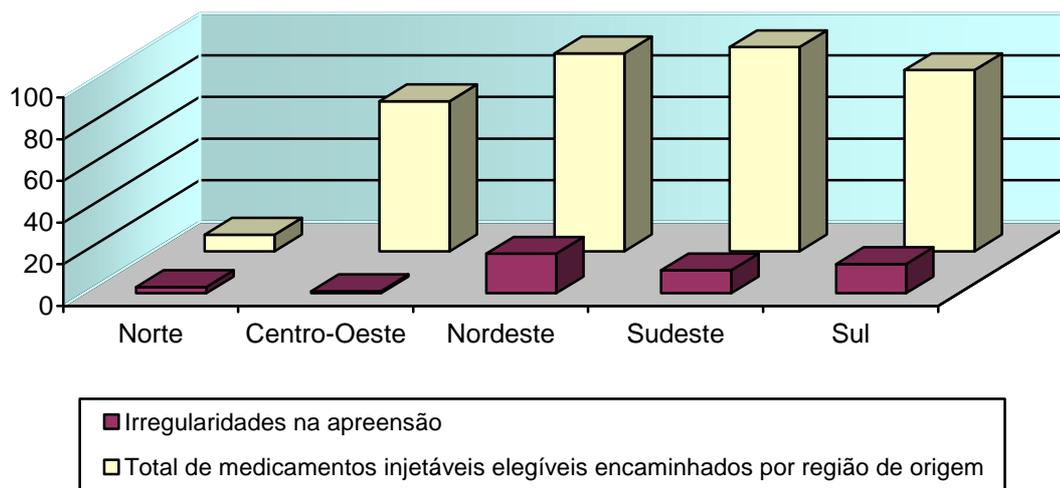


FIGURA 4 – Medicamentos injetáveis que apresentaram irregularidades na apreensão em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhadas ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, por região de origem.

A Figura 4 representa os dados da Tabela 9 e percebe-se que a região Norte, além de contribuir com apenas 2,2% dos medicamentos injetáveis, foi a que apresentou o maior percentual de irregularidades na apreensão (37,5%). A região nordeste também apresentou grande proporção seguida pelas regiões sul e sudeste. Por sua vez, a região Centro-Oeste demonstrou uma grande eficiência, pois apenas 1,4% dos medicamentos injetáveis encaminhados apresentou irregularidades na apreensão, ou seja, uma única amostra, encaminhada pelo Distrito Federal apresentou problemas. Os estados de Goiás e Mato Grosso do Sul apreenderam TODAS as amostras corretamente.

4.5.2 – Motivo de Apreensão

A segunda comparação foi feita em relação ao motivo de apreensão. A Tabela 10 apresenta o percentual de medicamentos injetáveis analisados (% calculado na linha) com seu respectivo intervalo de confiança em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo (última coluna), acompanhado do percentual de contribuição (% calculado na coluna) de acordo com o motivo de apreensão.

TABELA 10 – Percentual de medicamentos injetáveis analisados em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o motivo de apreensão

Motivo de Apreensão	Analisadas% (IC95%)*	Total = 360 N(%)**
Problemas observados no paciente	81,7 (76,0-86,6)	219 (60,8)
Constatação visual de alteração no produto	86,7 (76,8-93,4)	75 (20,8)
Não consta no TAA	80,3 (68,7-89,1)	66 (18,3)

p-valor = 0,546

* % calculado nas linhas

** % calculado na coluna

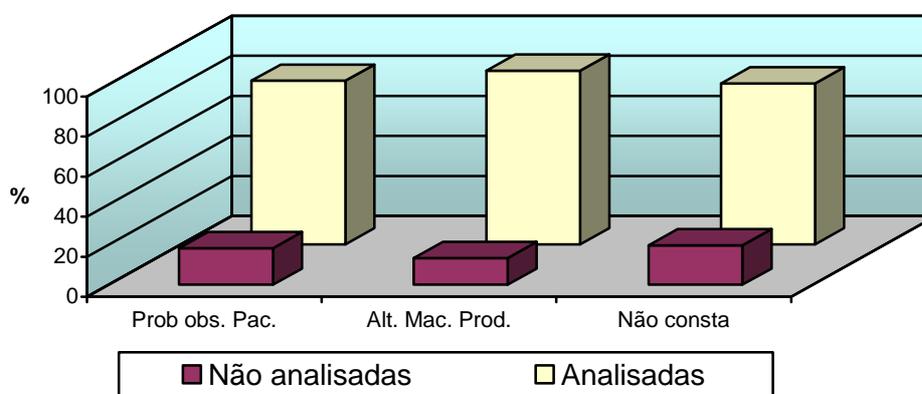


FIGURA 5 – Comparação entre os medicamentos injetáveis analisados e os não analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o motivo de apreensão.

Quando se comparam os medicamentos injetáveis analisados com os não analisados (Figura 5), observa-se que o motivo da apreensão não está associado à realização ou não da análise.

4.5.3 – Classificação ATC

A última comparação foi feita em relação ao grupo terapêutico. A Tabela 11 apresenta o percentual de medicamentos injetáveis analisados (% calculado na linha) com seu respectivo intervalo de confiança em relação ao total de medicamentos injetáveis incluídos no estudo (última coluna), acompanhado do percentual de contribuição (% calculado na coluna), de acordo com os grupos principais da classificação ATC.

TABELA 11 – Percentual de medicamentos injetáveis analisados em relação ao total de medicamentos injetáveis elegíveis para o estudo, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com os grupos da classificação ATC

Grupos principais da classificação ATC	Analisadas % (IC95%)*	Total = 360 N (%)**
B - Sangue e órgãos hematopoéticos	81,9 (76,1-86,8)	216 (60,0)
N – Sistema nervoso	85,7 (71,5-94,6)	42 (11,7)
J – Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico	73,5 (55,6-87,1)	34 (9,4)
A - Aparelho digestivo e metabolismo	80 (59,3-93,2)	25 (6,9)

p-valor = 0,215

* % calculado nas linhas

** % calculado na coluna

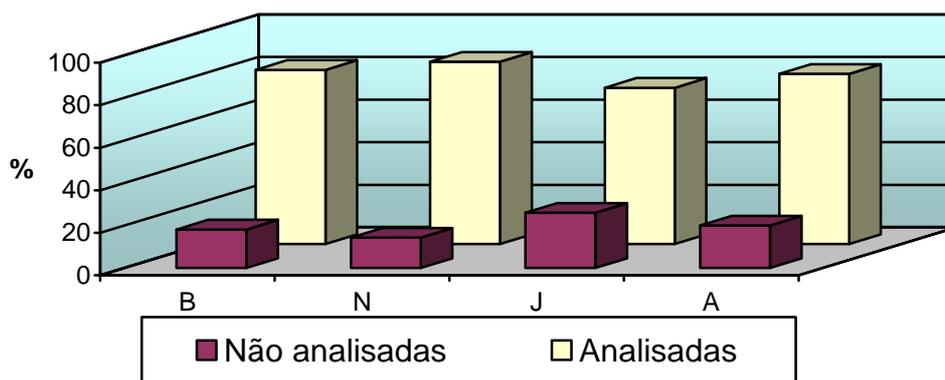


FIGURA 6 – Comparação entre os medicamentos injetáveis analisados e os não analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com os grupos da classificação ATC

Quando se comparam os medicamentos injetáveis analisadas e os não analisados (Figura 6), observa-se que não há diferenças no que se refere aos grupos terapêuticos principais da classificação ATC. No grupo J, que corresponde aos antiinfeciosos, um maior número de medicamentos não pôde ser analisado; no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas.

4.6– Outras Análises

Os medicamentos injetáveis submetidos ao ensaio de esterilidade que apresentaram laudo analítico insatisfatório foram comparados àqueles que

apresentaram laudo analítico satisfatório em relação à região de origem, ao motivo de apreensão e à classificação ATC, a fim de investigar fatores associados à reprovação. Cabe ressaltar que o laudo analítico representa a conclusão de todas as análises realizadas.

4.6.1 - Região de Origem

A primeira variável avaliada foi a região de origem. A Tabela 12 apresenta o percentual de medicamentos que apresentaram laudo analítico insatisfatório (% calculado na linha) com seu respectivo intervalo de confiança, em relação ao total de medicamentos analisados (última coluna), acompanhado do percentual de contribuição (% calculado na coluna), de acordo com a região de origem.

TABELA 12 – Percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com região de origem

Região de Origem	Medicamentos Injetáveis Insatisfatórios % (IC95%)*	Total = 297 N (%)**
Norte	0 (0,0-60,2)	4 (1,3)
Centro-Oeste	13,0 (6,1-23,3)	69 (23,2)
Nordeste	9,6 (3,9-18,7)	73 (24,6)
Sudeste	18,5 (10,7-28,7)	81 (27,3)
Sul	10,0 (4,1-19,5)	70 (23,6)

p-valor = 0,389

* % calculado nas linhas

** % calculado na coluna

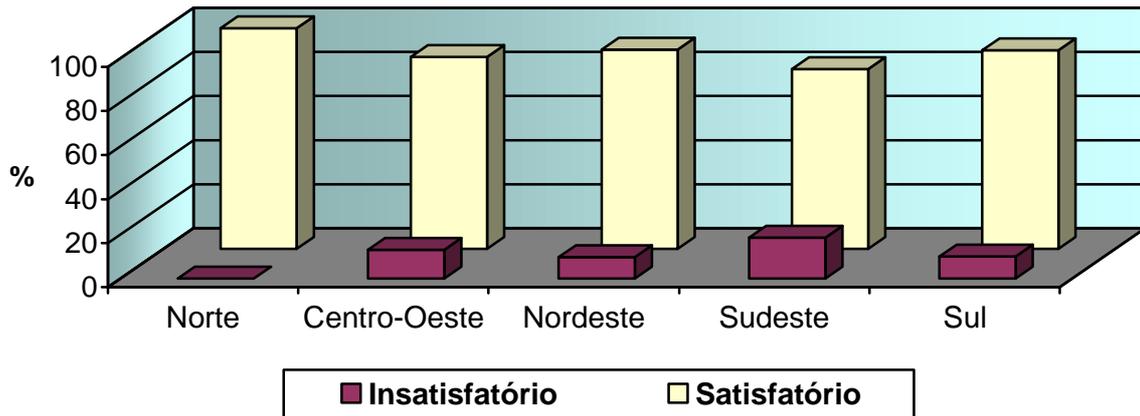


FIGURA 7 - Comparação entre os medicamentos injetáveis insatisfatórios e os satisfatórios, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com a região de origem.

A Figura 7 representa os dados da Tabela 12 e pode-se observar que as regiões Centro-oeste, Nordeste e Sul apresentaram uma distribuição relativamente semelhante em relação ao resultado do laudo analítico. No entanto, a região Sudeste apresentou maior proporção de medicamentos injetáveis insatisfatórios em relação às outras regiões. A contribuição da região Norte é por demais ínfima para ser considerada na comparação. As diferenças observadas não são importantes sob o ponto de vista de vigilância sanitária ou estatisticamente significativas. Não houve, portanto associação entre a região de origem e o laudo analítico insatisfatório.

4.6.2 – Motivo de Apreensão

A segunda variável avaliada foi o motivo de apreensão. A Tabela 13 apresenta o percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios (% calculado na linha) com seu respectivo intervalo de confiança em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados (última coluna), encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o motivo de apreensão.

TABELA 13 – Percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o motivo de apreensão

Motivo de apreensão	Medicamentos Injetáveis	
	Insatisfatórios % (IC95%)*	Total = 297 N (%)**
Problemas observados no paciente	15,1 (10,2-21,2)	179 (60,3)
Constatação visual de alteração no produto	13,8 (6,5-24,7)	65 (21,9)
Não consta	3,8 (0,5-13,0)	53 (17,8)

p-valor = 0,092

* % calculado nas linhas

** % calculado na coluna

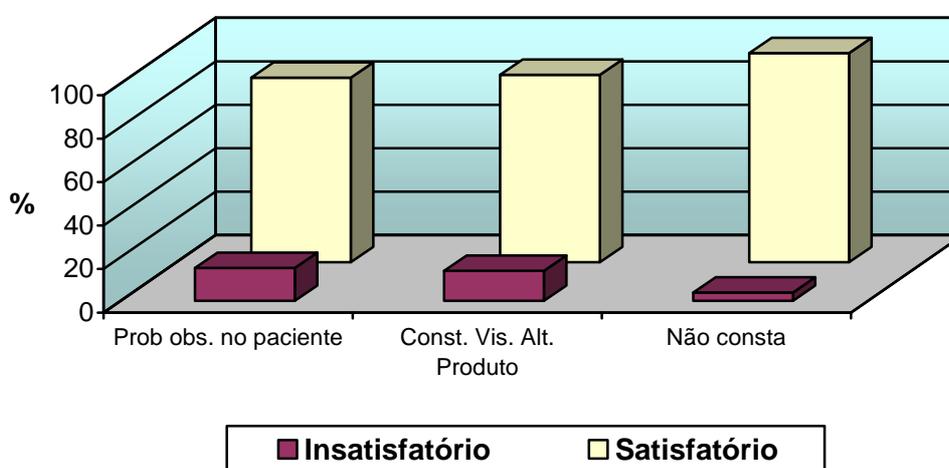


FIGURA 8 - Comparação entre os medicamentos injetáveis insatisfatórios e os satisfatórios, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com os motivos de apreensão.

Observa-se na Tabela 13 que entre os medicamentos injetáveis, cujo motivo de apreensão foi constatação visual de alteração no produto, apenas 13,8% (9 produtos) foram reprovados. Destes, apenas três foram reprovados na análise de aspecto. O restante foi assim distribuído: dois medicamentos injetáveis insatisfatórios no ensaio de pirogênio e endotoxina bacteriana, dois na análise de rótulo, um no volume médio e um no ensaio de teor.

A Figura 8 representa os dados da Tabela 13 e pode-se observar que não há diferença significativa na proporção de laudos analíticos insatisfatórios entre os medicamentos injetáveis, cujo motivo de apreensão foram problemas observados

no paciente ou constatação visual de alteração. Mas chama a atenção o fato de que apenas 3,8 % dos medicamentos injetáveis que não apresentavam o motivo da apreensão tenham sido reprovados.

4.6.3 – Classificação ATC

A última variável avaliada a fim de investigar uma possível associação em relação laudo analítico insatisfatório foi a classificação ATC.

A Tabela 14 apresenta o percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios (% calculado na linha) com seu respectivo intervalo de confiança em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados, encaminhadas ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o grupo principal da classificação ATC

TABELA 14 – Percentual de medicamentos injetáveis insatisfatórios em relação ao total de medicamentos injetáveis analisados, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com o grupo principal da classificação ATC

Grupos principais da classificação ATC	Medicamentos Injetáveis Insatisfatórios % (IC95)*	Total = 258 N (%)**
B - Sangue e órgãos hematopoéticos	5,1 (2,3-9,4)	177 (59,6)
N – Sistema Nervoso	41,7 (25,1-59,2)	36 (12,1)
J – Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico	16,0 (4,5-36,1)	25 (8,4)
A - Aparelho digestivo e Metabolismo	10,0 (1,2-31,7)	20 (6,7)

p-valor = 0,000

* % calculado nas linhas

** % calculado na coluna

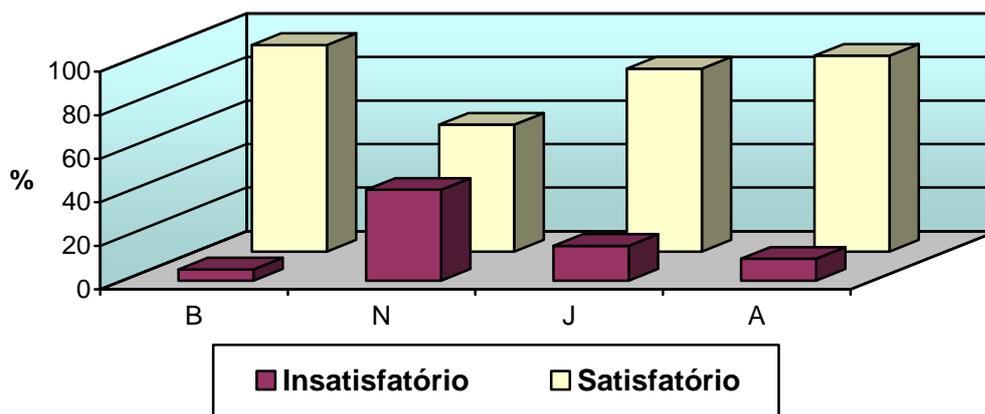


FIGURA 9 – Comparação entre os medicamentos injetáveis satisfatórios e os insatisfatórios, encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006, de acordo com os grupos principais da classificação ATC

A Figura 9 representa os dados da Tabela 14 e pode-se observar que o grupo N, que corresponde aos medicamentos injetáveis que atuam no sistema nervoso central (anestésicos, ansiolíticos, hipnóticos, sedativos) se destaca dos demais, por apresentar uma quantidade superior de laudos analíticos com resultado insatisfatório (41,7%), correspondendo a 15 amostras.

Enfatiza-se o fato de que, dos 15 medicamentos injetáveis do grupo N que foram reprovados, 12 apresentaram insatisfatoriedade na análise de rótulo.

Uma vez que problemas relacionados à rotulagem dos produtos muito raramente trazem danos mais diretos à saúde dos usuários, foi feita uma análise *post hoc*, excluindo os medicamentos injetáveis insatisfatórios na análise de rótulo, com o objetivo de avaliar se algum outro aspecto pudesse ser revelado. Os medicamentos foram então retestados com relação à região de origem, motivo da apreensão e grupo terapêutico. Não foram observadas diferenças expressivas.

5.1 - Limitações e generalizabilidade deste trabalho

Este trabalho teve como objetivo descrever os medicamentos injetáveis, encaminhados ao INCQS na modalidade fiscal, provenientes da demanda espontânea das vigilâncias sanitárias, ou seja, coletados a partir de uma denúncia e submetidos ao ensaio de esterilidade no Departamento de Microbiologia. No Brasil apenas doze LACENs realizam análise de medicamentos e somente quatro destes são capazes de realizar o ensaio de esterilidade. Além disso, as análises fiscais representaram um percentual pouco expressivo nas atividades dos LACENs, pois de acordo com o Relatório Situacional dos LACENs – 2004, elaborado pela ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004), no período de 1999 a 2003, os medicamentos corresponderam a apenas 1% do total das amostras analisadas. Portanto, pode-se afirmar que as análises fiscais de medicamentos injetáveis apreendidas em todo o Brasil são encaminhadas ao INCQS, visto que a maioria dos solicitantes das análises observadas foi feita pelos LACENs. Deve-se apenas ter cautela na generalização de alguns resultados, pois os medicamentos aqui analisados representam apenas as irregularidades notificadas à vigilância sanitária que geraram uma ação: a coleta da amostra. É possível imaginar que o índice de 11,8% de medicamentos reprovados no laudo analítico pode não representar a real qualidade dos medicamentos injetáveis disponíveis para consumo. Por outro lado, pode-se considerar que as irregularidades observadas na apreensão dos medicamentos que incapacitaram a realização da análise refletem a realidade da ação fiscalizadora das vigilâncias.

A principal fonte de viés deste trabalho advém da possibilidade da não identificação de medicamentos injetáveis, entre os medicamentos encaminhados ao INCQS no período do estudo, pelo fato desta busca ter sido manual. Isto torna impossível garantir 100% de acurácia, mas a busca manual foi suficientemente exaustiva e cuidadosa para acreditarmos que, caso perdas tenham ocorrido, elas não são expressivas aqui a ponto de influenciar significativamente os resultados. Outra possível fonte de viés são as perdas decorrentes dos medicamentos injetáveis

elegíveis e identificados que não foram analisados. Embora se possa procurar identificar as causas, ou melhor, os fatores associados a estas perdas, não é possível afirmar até que ponto elas poderiam influenciar a magnitude dos efeitos aqui estimados.

5.2 - Comparação entre as amostras analisadas e as perdas

O índice de perdas deste estudo é grande. Sessenta e três medicamentos injetáveis, correspondendo a 17,5%, foram identificados, mas não foram analisados. Isto implica que: (i) não houve elucidação de uma possível fonte de agravo à saúde da população; (ii) não houve finalização do ciclo de fiscalização; e (iii) medidas punitivas e corretivas não puderam ser aplicadas. Torna-se essencial uma análise dos fatores associados a estas perdas na tentativa de elucidar se esta ausência poderia ter influenciado os resultados.

A não realização da análise ocorreu por incapacidade técnico-analítica do INCQS em 23,8% dos casos (15 medicamentos). O restante das perdas ocorreram devido a irregularidades na apreensão. A incapacidade do INCQS pode ser resumida a 5 problemas:

- houve recusa em analisar 3 medicamentos que haviam sido coletados sob a forma de amostra única;
- não havia metodologia para análise de 3 medicamentos;
- não havia SQR para análise de 3 medicamentos ;
- não havia reagente para análise de 2 medicamentos;
- houve duplicidade de entrada de 4 lotes (estes lotes já haviam sido anteriormente analisados);

Quanto à recusa em analisar os medicamentos, de acordo com o § 2º do Art. 153, Decreto nº 79094/77, a análise fiscal coletada sob forma de amostra única deve ser realizada na presença do detentor ou representante legal da empresa. Este procedimento geralmente altera a rotina do laboratório e demanda disponibilidade e tempo dos técnicos. O caso da recusa em analisar os três medicamentos coletados em amostra única correspondeu a um período em que o INCQS exercia uma participação importante em dois programas: o de medicamentos

Genéricos e o de Monitoramento das Empresas Produtoras de Solução Parenteral de Grande Volume, a realização destas análises interferiria no prazo estabelecido para responder aos programas.

A Farmacopéia Brasileira é o código farmacêutico oficial do país, cuja função é estabelecer normas necessárias para a avaliação da qualidade, que os medicamentos colocados à disposição da população brasileira, devem obrigatoriamente possuir. Apesar da publicação de fascículos com a inclusão de novas monografias, ainda não abrange a todos os medicamentos presentes no mercado nacional. Diante deste problema, os fabricantes, quando não encontram metodologia analítica em outro compêndio oficial, desenvolvem e validam metodologias que garantam a qualidade dos produtos. Essas são apresentadas à ANVISA no momento da solicitação do registro. Em virtude da não publicação destas metodologias pela Farmacopéia Brasileira, cria-se um problema para o laboratório analítico, pois o INCQS tem de solicitar a metodologia analítica ao fabricante e à ANVISA. De posse destas metodologias, verifica-se a possibilidade de realização da análise. Este procedimento faz parte da rotina do INCQS e foi realizado para as amostras não analisadas no período do estudo (interferon e eritropoetina), porém a ausência de metodologia impossibilitou a realização das análises, naquela época. Atualmente, algumas análises já são realizadas e fazem parte da rotina de alguns laboratórios do INCQS a validação de metodologias e a participação em estudos colaborativos a fim de ampliar as análises a serem realizadas nestes produtos.

As SQR são materiais de referência certificados, imprescindíveis e obrigatórios nos procedimentos analíticos para garantir a qualidade de matérias primas e de produtos farmacêuticos. Desde 2002, o INCQS e o Laboratório de Produção de Padrões Secundários da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em parceria com a Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira, financiada pela ANVISA, passaram a oferecer padrões de referência nacional – SQRFB (Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira) para atender à demanda nacional, com padrão de qualidade similar às Substâncias Químicas de Referência importadas. Apesar de hoje existirem 63 SQRFB, estas não contemplam todos princípios ativos dos medicamentos que circulam no país e, nestes casos, têm-se a necessidade de comprar SQR no mercado internacional. Deve-se considerar que no país circula uma grande variedade de medicamentos e manter

todas as substâncias químicas de referência no INCQS implicaria um alto custo. Assim, o procedimento adotado pelo INCQS para subsidiar as análises das amostras que não possuem SQRFB é solicitar ao fabricante o padrão secundário da SQR. Caso ele não seja encaminhado, é verificada a possibilidade de compra do padrão internacional.

Quanto à duplicidade de lotes, cabe aqui uma descrição mais pormenorizada dos problemas gerados por esta situação. Lotes duplicados decorrem da incapacidade do SGA em identificar no momento do cadastro do medicamento que o referido lote já havia sido anteriormente cadastrado. Tal detecção é feita manualmente por um dos Coordenadores de Grupos Técnicos e esta informação (a duplicidade) pode passar absolutamente despercebida ou ser identificada muito tempo depois, como foi o caso dos produtos aqui referidos, em que o tempo para esta identificação variou entre 30 e 225 dias. Os quatro lotes duplicados identificados durante o período deste estudo exemplificam os procedimentos analíticos inúteis gerados por tal situação: o INCQS realizou ensaio de endotoxina bacteriana, análise de aspecto e elaborou pareceres técnicos; desnecessário dizer, um desperdício de dinheiro e de tempo.

A não realização da análise em decorrência de irregularidades na apreensão dos 63 medicamentos injetáveis ocorreu em 48 medicamentos, o que correspondeu a 76,5%. Destacam-se os problemas observados: amostra mal armazenada, amostra quebrada, coleta indevida, produto não reconhecido como próprio, lote com registros diferentes, invólucro violado, lote diferente do termo de apreensão, mistura de lotes, produto sem registro no Ministério da Saúde, quantidade insuficiente, produto sem o termo de apreensão da amostra e validade expirada. Estes problemas decorrem da ausência do cumprimento do Art. 153, do Decreto nº 79094/77 que regulamenta a Lei nº 6360/76 e que podem estar relacionados à formação de recursos humanos ou à infra-estrutura insuficiente dos núcleos de fiscalização, como falta de materiais adequados para o envio das amostras.

Na tentativa de identificação de fatores associados à não realização da análise, observou-se que o motivo de apreensão e a classificação ATC não estiveram associados à não realização das análises. Entretanto, verificou-se uma

associação estatisticamente significativa em relação à região de origem. A região centro-oeste se destacou das demais regiões pelo fato de que 95% dos medicamentos apreendidos tiveram suas análises realizadas. Como já havia se identificado a irregularidade na apreensão como a principal razão para a não realização das análises, optou-se por investigar a eficiência da coleta nas diversas regiões através de uma análise bivariada.

Detectou-se uma associação estatisticamente significativa entre a região de origem e a irregularidade na apreensão. Observou-se que na região centro-oeste apenas 1,4% das amostras encaminhadas apresentou irregularidade na apreensão, ou seja, foi a região mais eficiente na apreensão. Dentre os estados que a compõem destacam-se os estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, que conseguiram um aproveitamento de 100% dos medicamentos encaminhados. Na tentativa de buscar uma razão para tamanha eficiência, nos deparamos com a informação de que a Superintendência de Vigilância Sanitária (SVISA) do Estado de Goiás fez jus ao Prêmio Qualidade Governo de Goiás em 2006 que, através da Gestão Participativa, comprometendo toda a cadeia administrativa e técnica do órgão, estabeleceu um planejamento estratégico, indicadores de qualidade e metas a serem atingidas anualmente. Entre estas metas está a capacitação dos técnicos de vigilância sanitária do estado e município para a execução das ações de VISA. É extremamente interessante detectar a eficiência deste processo na extremidade desta cadeia.

Diante da eficiência gerada pela aplicação da gestão da qualidade, é esperado que as Secretarias Estaduais de Saúde das regiões Norte, Sudeste, Nordeste e Sul se espelhem na iniciativa da SVISA de Goiás a fim de desenvolverem suas atividades com uma nova cultura organizacional, centrada na melhoria contínua dos serviços prestados à população com tal nível de excelência que as façam se destacar.

5.3 - Interpretação dos resultados

5.3.1 - Descrição dos medicamentos injetáveis incluídos no estudo

Observou-se que são encaminhados ao INCQS medicamentos injetáveis para análise na modalidade fiscal de todas as regiões do Brasil. A quantidade foi semelhante em todas as regiões, com exceção da região norte, que contribuiu com apenas 1,3% dos medicamentos. Como os LACENs representam a ação de VISA em seus Estados, pode-se considerar que o quantitativo de amostras encaminhadas seja proporcional ao desempenho operacional das VISAs e diante da diversidade e da quantidade de medicamentos injetáveis utilizados na rede hospitalar de todo o país, poder-se-ia concluir que não há um monitoramento sistemático deste tipo de medicamento por parte dos órgãos de vigilância sanitária e menos ainda na região Norte. Esta ausência também foi observada por Novo e Auricchio (1994) quando avaliaram a esterilidade das soluções parenterais de grande volume utilizadas na rede hospitalar da cidade de São Paulo no período entre 1989 a 1993.

O motivo de apreensão da amostra é de fundamental importância para o laboratório analítico, pois é através dele que se direciona a análise laboratorial fornecendo subsídios para a ação da vigilância sanitária. Detectou-se neste estudo uma maior proporção de amostras coletadas devido a problemas observados no paciente (60,3%). Este resultado pode indicar o manuseio incorreto das soluções parenterais de grande volume na rede hospitalar, pois são amplamente utilizadas como veículos para a infusão de medicamentos auxiliares. No período de estudo era utilizado o sistema aberto de infusão. Neste sistema é necessário que o frasco seja perfurado para o esgotamento total do líquido. Este procedimento contribui para a contaminação da solução, pois permite que a solução entre em contato com o ar ambiente durante a sua manipulação e aumentando a possibilidade do surgimento das infecções hospitalares. Estas, por sua vez, são responsáveis pelo aumento em 20% a 30% da taxa de mortalidade dos pacientes hospitalizados, o que justifica as 53 suspeitas de óbitos atribuídos ao uso do medicamento injetável.

A constatação visual de alteração no produto foi objeto da apreensão de 21,9% dos medicamentos, correspondendo a 65 medicamentos injetáveis.

Destes, 23 medicamentos apresentaram suspeita de crescimento microbiano, sendo que 16 correspondiam às soluções parenterais de grande volume. Este problema pode ser atribuído à embalagem utilizada neste tipo de medicamento, que deve cumprir especificações físicas e químicas. Além disso, devem ser respeitados os limites de empilhamento das caixas para evitar rupturas imperceptíveis a olho nu e propiciar a perda da esterilidade do produto e o conseqüente crescimento de microrganismos.

Diante da importância que o motivo de apreensão tem na abordagem analítica, a falha no fornecimento de subsídios para ação de vigilância sanitária começa por ela própria, pois se observou que 17,8% dos termos de apreensão de amostras, correspondendo a 53 medicamentos, não apresentavam o motivo pelo qual foi coletado. A ausência desta informação pode ser atribuída ao despreparo dos fiscais, ao desconhecimento da importância que este dado tem para a abordagem analítica, à ausência de uniformidade no modelo de termo de apreensão utilizado pelas vigilâncias e à ausência de campos referentes a: informações da amostra, denúncia e condições no local da coleta no termo de apreensão. Deve-se ressaltar que durante a análise dos processos observou-se que alguns fiscais, intuindo a importância destes dados, descreveram no verso do termo de apreensão as condições em que a amostra se apresentava no momento da coleta e o motivo pelo qual foi coletada. Isto indica a necessidade de reformulação e harmonização deste procedimento em todo território nacional.

Quanto à forma de coleta, verificou-se que 89,9% dos medicamentos injetáveis foram coletados em triplicata. Isto indica o cumprimento do Art. 27 da Lei 6437/77. Esta forma de coleta, na prática, é a melhor para o laboratório, pois permite uma organização quanto ao andamento das análises, o que não ocorre quando as amostras são coletadas na forma de amostra única, pois devem ser analisadas na presença do detentor ou responsável legal da empresa, conforme estabelecido no Art 27, §§ 1º e 2º, Lei nº 6437/77.

Constatou-se que 96,2% dos medicamentos injetáveis apresentaram-se na forma líquida. Este resultado reflete a realidade, pois a via endovenosa é amplamente utilizada na rede hospitalar para a manutenção do equilíbrio hídrico e eletrolítico do sangue, hiper-alimentação, nutrição parenteral e na infusão de outros

medicamentos. Os medicamentos utilizados para estes fins devem apresentar-se em forma líquida. Isto justifica também o fato de haver maior proporção de medicamentos pertencentes ao grupo B da classificação ATC, visto que correspondem às soluções parenterais de grande e pequeno volume.

Quanto à avaliação do tempo de análise, deve-se considerar que a tentativa de corrigir as irregularidades apresentadas na apreensão implica aguardar o cumprimento de exigências solicitadas à ANVISA, às VISAs ou ao fabricante, a fim de tornar as amostras aptas à análise. Independente do cumprimento da exigência, este é o principal fator que eleva o prazo para a liberação do laudo analítico ou do documento oficial informando da não realização da análise.

5.3.2 - Avaliação dos resultados do ensaio de esterilidade

De acordo com a RDC nº 210/2003, que estabelece os procedimentos referentes às Boas Práticas de Fabricação, o ensaio de esterilidade aplicado ao produto final é o único ensaio analítico para avaliar sua esterilidade. No entanto, o cumprimento das BPF não elimina a possibilidade de ocorrência de falhas no processo produtivo e, como consequência, tem-se a ocorrência de reações adversas graves e até de óbitos atribuídos ao uso de medicamentos injetáveis contaminados, conforme os relatos referentes aos cinco medicamentos reprovados. Um outro exemplo que corrobora a possibilidade de falhas foi o ocorrido com as três nutrições parenterais reprovadas no ensaio de esterilidade e pertencentes ao mesmo fabricante, que cumpria com o estabelecido na Portaria nº 272, de 8 de abril de 1998 (Boas Práticas de Preparação de Nutrição Parenteral – BPPNP). Ensaio que garantam a segurança do produto ganham importância pela possibilidade de detectar a ocorrência de falhas e de sérios problemas na saúde do usuário. Os resultados obtidos neste estudo revelaram que 97% dos medicamentos injetáveis foram aprovados no ensaio de esterilidade, indicando a eficiência do processo de esterilização a que o produto foi submetido.

Quando Novo e Auricchio (1994) avaliaram a esterilidade das SPGV dos principais laboratórios especializados que abastecem a rede hospitalar de São Paulo no período de 1989 a 1993, constataram que 8,9% das SPGV foram reprovadas. Este dado reflete uma época em que não eram estabelecidos

parâmetros específicos para a produção destes medicamentos pelos laboratórios farmacêuticos. Com a publicação da Portaria nº 500/97 pela SNVS, seguida das Resoluções RDC nº 134/2001 e a RDC nº 210/2003, as indústrias passaram a se preocupar com a área de produção destes medicamentos e fizeram grandes investimentos no sentido de se enquadrarem às normas das BPF. A implementação das BPF pode justificar o fato de que apenas dois medicamentos injetáveis fabricados por laboratórios farmacêuticos tenham sido reprovados pelo INCQS no período proposto. Isto reflete a importância da publicação destes regulamentos técnicos e da fiscalização.

Quanto às amostras que apresentaram resultado inconclusivo, destaca-se o não cumprimento da solicitação feita à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal para a coleta da solução de glicose 5% para a execução do ensaio de esterilidade confirmatório (reteste). Fato grave, pois o laboratório analítico não tem como comprovar se a contaminação é do produto. Assim, a população fica exposta ao risco e não se agregam provas para as devidas ações de vigilância sanitária.

A análise de medicamentos injetáveis com suspeita de contaminação microbiana depende do quantitativo presente no invólucro, independente da forma de coleta. Na legislação vigente, para a execução do ensaio de esterilidade é necessário um quantitativo mínimo a ser testado para a generalização do resultado às outras unidades do lote e para comprovar o tipo de microrganismo encontrado no primeiro ensaio através de reteste. Isto pode se tornar inviável devido à quantidade insuficiente encaminhada ou pelo não cumprimento, por parte da vigilância sanitária, da solicitação de coleta de um novo quantitativo para o reteste. Este fato explica por que o resultado condenatório do ensaio de esterilidade pode indicar a ineficácia do processo de esterilização, ou seja, sugere o não cumprimento das BPF por parte da indústria. A impossibilidade de um ensaio confirmatório (reteste) impede o laboratório oficial de responder à vigilância sanitária. Neste caso, a implantação do Sistema Isolador, por criar uma barreira asséptica e protetora entre produto, ambiente e operadores, torna-se um aliado à ação de vigilância sanitária quando aplicado à execução do ensaio de esterilidade em laboratório oficial. A evidência de crescimento microbiano de um produto poderia então ser atribuída à ausência de qualidade do mesmo sem a necessidade da realização de reteste. Deve-se considerar que a sua implementação no setor público apresenta dificuldades de

ordem financeira, pois é um equipamento importado, que necessita manutenção periódica, reposição de peças e reagentes específicos.

5.3.3 - A importância da análise de controle

Cabe destacar o caso do oncosídeo, cuja análise foi inconclusiva, pois a composição do medicamento era incompatível com a membrana utilizada no sistema de filtração. Diante dessa dificuldade, solicitou-se a metodologia ao fabricante. Causou surpresa verificar que a composição da membrana era a mesma daquela utilizada pelo INCQS. Isto significa que esta análise não poderia ter sido realizada pelo fabricante em virtude das mesmas dificuldades. Caso esta fosse uma análise controle, o referido lote teria sido recolhido do mercado e o registro suspenso até a adequação da metodologia para o ensaio de esterilidade a fim de garantir a qualidade do produto.

De acordo com o Art. 3º, inciso XXX do Decreto nº 79.094/77, a análise de controle é a efetuada após a entrega do primeiro lote do medicamento e destina-se a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro. Este mesmo decreto, no Art. 152, estabelece a obrigatoriedade das empresas em comunicar a data e local da entrega do produto ao consumo dentro do prazo de trinta dias, sob pena de ter o registro cancelado. A coleta de amostra para a análise de controle não faz parte da rotina da vigilância sanitária.

Segundo Bezerra (2000), no período entre 1999 a 2000 não houve solicitação desta modalidade de análise para o Grupo Técnico de Medicamentos do INCQS. Fato também observado no levantamento realizado no SGA durante este estudo, que demonstrou a solicitação desta modalidade de análise pela Coordenação de Portos, Aeroportos e Fronteiras em janeiro de 2001, para dois medicamentos injetáveis importados (Roferon-A e Mabthera) sendo que estas análises não foram realizadas devido à ausência de metodologia e SQR.

Deve-se enfatizar que durante a análise prévia a metodologia proposta é avaliada apenas pela análise documental, porque o foco desta primeira análise é avaliar a eficácia e segurança do medicamento, não sendo fundamental, nesta etapa identificar e quantificar as substâncias presentes no processo de concessão do

registro. Quando a amostra for coletada para a análise de controle, deverá ser avaliado se o fabricante foi capaz de produzir de acordo com o modelo tecnológico aprovado no momento do registro. Neste momento, as análises laboratoriais são importantes, pois havendo qualquer irregularidade o registro pode ser suspenso ou cancelado, seguido de apreensão e inutilização do produto em todo território nacional.

5.3.4 - Avaliação do resultado do laudo analítico

A princípio, deve-se enfatizar que todos os medicamentos injetáveis analisados neste estudo foram coletados pelas Vigilâncias Sanitárias Estaduais ou Municipais a partir de uma denúncia de agravo à saúde e, portanto, seria de se esperar um alto índice de reprovação. No entanto, verificou-se que apenas 11,8%, correspondendo a 38 medicamentos injetáveis, foram reprovados. O principal motivo de reprovação foi análise de rótulo: 20 das 38 amostras não apresentaram conformidade com a legislação vigente. Resultado semelhante foi apresentado no relatório situacional dos LACENs, elaborado pela ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004), declarando que a análise de rótulo também foi um dos principais motivos de reprovação, nas poucas análises fiscais efetuadas em medicamentos no ano de 2003.

Outra situação que causa alguma estranheza é a ausência de reprovações na análise de aspecto, considerando que entre os 65 medicamentos injetáveis apreendidos devido à constatação visual de alteração, apenas 3 foram reprovados. Entre estes 65 medicamentos, a maioria correspondia a soluções parenterais de grande volume sendo que o problema poderia ser devido ao tipo de embalagem utilizada nesses medicamentos. No armazenamento desses produtos devem ser respeitados os limites de empilhamento das caixas a fim de evitar rupturas imperceptíveis a olho nu, mas que podem causar a perda da esterilidade e conseqüentemente, o crescimento de microrganismos. Isto justifica o fato de se encontrar, num mesmo lote, amostras com a presença de crescimento microbiano evidente, enquanto o restante do lote apresentava-se límpido.

Esta situação evidencia a importância da ação do fiscal de vigilância sanitária ao verificar as condições em que o medicamento objeto da denúncia se

apresenta no local da coleta, para evitar coletas desnecessárias. Estas apreensões são problemáticas para o laboratório analítico, quando coletadas em triplicata, pois seriam reprovadas numa primeira análise feita com a amostra problema e posteriormente aprovadas pela não detecção do problema no invólucro da contraprova.

Na tentativa de lidar com este problema o INCQS estabeleceu no Ofício Circular nº 249/2005/GAB/INCQS, que quando o motivo de apreensão estiver relacionado à “suspeita de corpo estranho” ou “alteração no aspecto”, a inspeção visual seja procedida pelos integrantes das VISAs, com a presença do fabricante. Na necessidade de proceder à coleta, que seja feita em amostra única acompanhada da descrição detalhada da denúncia e das razões pelas quais a questão não pode ser solucionada no local da coleta. Tal análise será realizada na presença da empresa e, uma vez detectado o problema, o laudo condenatório não poderá ser contestado. O objetivo deste ofício foi tentar harmonizar o procedimento entre as Vigilâncias Sanitárias dos diversos estados, quando o objeto da denúncia se tratar de uma constatação visual de alteração do produto.

A ANVISA estabelece, através do Ofício Circular nº 010/2008 – GFIMP/GGIMP/ANVISA, que quando for constatada a presença de corpo estranho (partículas ou inseto) em medicamento injetável, o produto deve ser coletado sob amostra única, exceto nos casos de haver uma quantidade suficiente de ampolas visualmente alteradas, quando então deverá efetuar a coleta em triplicata. Nos casos em que se observa algum tipo de degradação, tal como alteração de cor, diferença de viscosidade ou segregação de fases, a ANVISA recomenda a coleta em triplicata, pois atribui este desvio de qualidade a uma falha do processo de fabricação, o que afetaria as outras unidades do lote. Em ambos os casos, recomenda-se a descrição das condições de armazenamento do produto e o motivo de apreensão no termo de apreensão da amostra.

Na tentativa de identificação de fatores associados à reprovação no laudo analítico observou-se que a região de origem e o motivo de apreensão não estão associados ao resultado insatisfatório do laudo analítico. Entretanto, chamou atenção o fato de que apenas 3,8% dos medicamentos injetáveis em cujos termos de apreensão não constam o motivo de apreensão, apresentaram resultado

insatisfatório, quando comparado à cerca de 15% de reprovação nos medicamentos em cujos termos de apreensão estavam presentes o motivo desta. Esta associação entre a ausência do motivo de apreensão e o resultado satisfatório do laudo analítico corrobora a necessidade e a importância deste dado no termo de apreensão ou de um relatório que acompanhe a amostra para que uma melhor abordagem analítica seja realizada, que ensaios mais relevantes sejam executados com o objetivo de detectar o objeto da denúncia.

Detectou-se também uma associação entre o resultado insatisfatório e a classificação ATC da substância. Houve uma maior proporção de reprovação nos medicamentos do grupo N, que correspondem aos medicamentos que atuam no sistema nervoso central (anestésicos, ansiolíticos, hipnóticos, sedativos). Deve-se ressaltar que, dos quinze medicamentos do grupo N insatisfatórios, doze foram reprovados na análise de rótulo. Este resultado é esperado, visto que estes medicamentos possuem um controle especial e estão sujeitos a legislações específicas que estabelecem requisitos quanto à rotulagem e na medida em que são publicadas atualizações, faz-se necessária a adequação por parte do produtor.

Cabe ressaltar que, embora se observe um percentual de apenas 5,1% de reprovação nos medicamentos pertencentes ao grupo B, os motivos de reprovação estão diretamente relacionados à ausência da qualidade do produto, oferecendo um risco iminente ao usuário, pois se tratam de reprovação na análise de aspecto, ensaio de esterilidade, endotoxina bacteriana e potência. Por se tratar de grandes volumes administrados e de uma via de administração que torna o quesito esterilidade imprescindível, o monitoramento rigoroso destes medicamentos é imperativo, não apenas no processo de fabricação, mas também nos cuidados de armazenagem e manipulação.

6.1 - Implicações para a população

O baixo índice de medicamentos reprovados no ensaio de esterilidade e no laudo analítico permite afirmar que a população brasileira, pelo menos aquela residente nas regiões: sul, sudeste, nordeste e centro-oeste, utilizam medicamentos injetáveis seguros e eficazes. Nestas regiões, as suspeitas notificadas de agravo à saúde atribuídas à ausência de qualidade do produto geram a apreensão deste pela vigilância sanitária e a finalização do processo de fiscalização com a emissão do laudo analítico. O mesmo não foi evidenciado na região Norte, de onde apenas oito medicamentos foram encaminhados ao longo de 6 anos. Se o INCQS é responsável pelas análises fiscais de praticamente todos os medicamentos injetáveis apreendidos no território nacional é óbvia a ausência de avaliação da qualidade dos medicamentos ali consumidos.

6.2 - Implicações para as VISAs Estaduais e Municipais

Este estudo evidenciou que a conduta do fiscal no momento da apreensão é o fator determinante da possibilidade de analisar ou não o medicamento no INCQS. Diante disto, a observância de algumas condutas durante a apreensão pode implicar em aumento importante no aproveitamento das amostras para análise. Em primeiro lugar, a inclusão do motivo de apreensão no TAA, juntamente com um relatório detalhado sobre as condições de armazenamento do produto, o registro de temperatura e umidade, manipulação, preparo, a verificação do aspecto das outras unidades do lote, a verificação da integridade da embalagem e as alterações observadas no paciente, podem auxiliar no direcionamento da análise laboratorial. Esta conduta, se observada, poderia contribuir para eliminar as apreensões desnecessárias. Se por um lado o alto índice de amostras aprovadas no laudo analítico indica a adoção das BPF por parte dos produtores, por outro, indica que os problemas observados no paciente ou no produto não puderam ser atribuídos aos lotes de medicamentos injetáveis encaminhados ao INCQS.

Outra conduta que deve ser observada pelo fiscal no momento da apreensão, independente da forma de coleta, é o quantitativo de amostras incluído no invólucro, quando houver a suspeita de contaminação microbiana. Isto se deve ao fato da Farmacopéia Brasileira estabelecer a necessidade de realizar ensaios confirmatórios para comprovar o microrganismo isolado no teste inicial. Esta conduta, se observada, contribuiria para a diminuição do prazo para a liberação do laudo analítico.

Este estudo evidenciou que a eficiência dos fiscais das vigilâncias sanitárias estadual e municipal de Goiás na apreensão dos medicamentos encaminhados ao INCQS foi fruto da implementação da Gestão da Qualidade, pela SVISA de Goiás. Haja vista que 100% das amostras puderam ser analisadas. Diante da observância desta eficiência na extremidade da cadeia, este exemplo, se seguido pelos outros estados, poderia contribuir para um maior aproveitamento das amostras encaminhadas, além de permitir ao laboratório oficial completar o ciclo de fiscalização e cumprir o seu papel na elucidação das possíveis fontes de agravo à população.

Merece novamente menção a ausência da região Norte nas análises aqui realizadas. Neste estudo não foi possível determinar se esta ausência se deve ao fato de inexistir denúncias nesta região ou se é a falta de ação do Estado que se faz sentir.

6.3 - Implicações para a ANVISA

O baixo índice de medicamentos injetáveis reprovados no laudo analítico em ensaios que ofereçam risco iminente ao usuário permite evidenciar a importância da ANVISA como órgão regulador das práticas da vigilância sanitária. A publicação de normas como: as Boas Práticas de Fabricação das Soluções Parenterais de Grande Volume, as Boas Práticas de Preparação de Nutrição Parenteral e a RDC nº 45/2003 que estabelece a substituição do sistema de infusão aberto pelo sistema fechado, bem como a verificação do cumprimento destas por inspeções conjuntas com as vigilâncias sanitárias estaduais, contribuem para garantir a qualidade dos medicamentos e diminuir o risco de ocorrência das infecções hospitalares.

A identificação de dois medicamentos injetáveis reprovados no ensaio de esterilidade indica a possibilidade da ocorrência de falhas na produção destes medicamentos quando, submetidos ao processo de esterilização terminal a vapor. Isto evidencia que o Brasil não tem condições de implementar a liberação paramétrica e ratifica a importância da manutenção do item 17.19.2 da RDC nº 210/2003, que considera o ensaio de esterilidade como a última de uma série de medidas de controle, através das quais é garantida a esterilidade do produto.

Este estudo evidenciou que a ausência do motivo de apreensão do medicamento pode estar associada ao resultado satisfatório do laudo analítico. Entretanto, observou-se que a ausência desta informação no TAA é atribuída à ausência de campo para o preenchimento deste dado nos diferentes modelos utilizados pelas vigilâncias estaduais, municipais e ANVISA no território nacional. Diante da importância deste dado, como já mencionado, é essencial a reformulação e harmonização dos TAA utilizados por estes órgãos a fim de contribuir para uma melhor abordagem analítica pelos laboratórios oficiais.

Este estudo evidenciou que o INCQS é responsável por todas as análises fiscais dos medicamentos injetáveis apreendidos em todo território nacional devido ao fato do reduzido número de LACENs capacitados para realizar análise de medicamentos e menos ainda para realizar o ensaio de esterilidade. Diante da magnitude das atividades executadas pelo INCQS, pelo fato de ser referência nacional nas questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à vigilância sanitária, o investimento na infra-estrutura dos LACENs, assim como na capacitação profissional, implicaria aumento do índice de análise destes medicamentos em todo território nacional e permitiria ao INCQS a execução de atividades importantes no cumprimento de sua missão.

Este estudo evidenciou que se a análise de controle fosse realizada resolveria dois problemas: a disponibilidade de metodologia e a redução do índice de medicamentos insatisfatórios na análise de rótulo. A exigência do cumprimento da análise de controle pela ANVISA permitiria a concessão do registro apenas para os fabricantes que comprovassem a capacidade de produzir e de garantir a qualidade do medicamento. Assim como, àqueles que cumprirem a legislação

referente à rotulagem destes medicamentos. Além disto, permitiria ao INCQS a criação de um banco de dados com as metodologias ausentes nos compêndios oficiais que implicaria a diminuição do tempo analítico.

6.4 - Implicações para o INCQS

Todos os problemas detectados neste estudo em relação à não realização das análises por incapacidade técnico-analítica do INCQS são circunstanciais e já foram sanados. Isto permite dizer que o INCQS cumpre o seu papel como laboratório de referência nacional para as questões relativas ao controle da qualidade de produtos vinculados à Vigilância Sanitária. O estabelecimento de Substâncias Químicas de Referência da Farmacopéia Brasileira pelo INCQS também evidencia a importância do INCQS como laboratório de referência nacional por permitir a avaliação da qualidade dos medicamentos fabricados no Brasil, com padrões de qualidade similar às Substâncias Químicas de Referência importadas.

O sistema de gerenciamento de amostras utilizado no INCQS ainda deixa a desejar. Não é apenas inadequado como fonte de informações para pesquisas, haja vista a necessidade de um intenso trabalho manual como também é falho seu desempenho na tarefa a que se destina. Como a incapacidade de identificar a duplicidade de lotes, primeira tarefa a se esperar de um serviço informatizado, que implica uma duplicidade de análise e de pareceres técnicos, desperdiçando tempo e dinheiro.

6.5 - Implicações para futuras pesquisas

Foi identificado neste estudo que um dos principais fatores que eleva o prazo para a liberação do laudo analítico ou do documento oficial informando da não realização da análise foi o não cumprimento das exigências solicitadas à ANVISA e às VISAs. Isto evidencia a necessidade de realizar estudos para investigar os fatores associados a esta demora, para que respostas mais ágeis possam ser dadas pelo laboratório oficial a fim de subsidiar as ações de vigilância sanitária decorrentes do resultado analítico.

Este estudo foi realizado com amostras de medicamentos advindos da demanda espontânea das vigilâncias sanitárias de todo o país e diante do alto índice de medicamentos injetáveis não analisados, cabe supor que uma parte dos desvios de qualidade dos medicamentos não esteja sendo identificada. Cabe perguntar: quantos dos medicamentos injetáveis não analisados estariam reprovados? Como consequência, medidas preventivas e corretivas no âmbito da vigilância sanitária deixam de ser tomadas. Diante disto, a realização de outros estudos, que incluam todos os produtos advindos da demanda espontânea, permitiria ao INCQS ter um diagnóstico mais preciso dos motivos que levam à não realização da análise destes produtos e forneceria mais subsídios para as devidas tomadas de ação pela ANVISA.

Referências Bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Ofício Circular nº 010/2008-GFIMP/GGIMP/ANVISA. Brasília, 2008. 2p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Relatório Situacional dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública – LACEN – 2004**. Brasília: ANVISA/REBLAS, 2004. 31p. il. graf. Tab.

AKERS, James; AGALLOCO, James. Sterility and sterility assurance. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, Bethesda: Parenteral Drug Association, v. 51, n. 2, p. 72-77, 1997.

ARCHIBALD, L. k. et al. *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. **The Journal of Pediatrics**, v. 133, n. 5, p. 640-644, 1998.

BEZERRA, L. S. **Cancelamento de Amostras Submetidas às Análises Previstas na Legislação Sanitária: um problema de saúde pública**. Rio de Janeiro: ENSP, 2000. 36p. Especialização – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro.

BOWMAN, F. W. The Sterility Testing of Pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Washington, v. 58, n. 11, p.1301–1307, 1969.

BRASIL. Resolução RDC nº 14, de 12 de março de 2008. Altera as disposições transitórias da RDC n.º 45, de 12 de março de 2003 que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais (SP) em Serviços de Saúde. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 de março de 2008. Disponível em < <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=30188&word>> Acesso em: 25 jun. 2008.

BRASIL. Resolução RDC nº 45, de 12 de março de 2003. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais (SP) em Serviços de Saúde. Brasília. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 de março de 2003. Disponível em < <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9951>> Acesso em: 15 jan. 2008.

BRASIL. Resolução RDC nº 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 de Fabricação de Medicamentos. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, jul. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Estabelece o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, jun. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Decreto nº 79094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, submete a vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, fev. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, fev. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 6360, 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. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, fev. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece sanções respectivas, e dá outras providências. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, fev. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 8078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Brasília, DF. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8078.htm> Acesso em: 28 mar. 2007.

BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições de promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.09. São Paulo: Stahl Informática, jul. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.09. São Paulo: Stahl Informática, jun. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Portaria nº 16, de 06 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), conforme o Anexo I da presente Portaria. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, maio. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Portaria nº 272/MS/SNVS, de 08 de abril de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.0. São Paulo: Stahl Informática, maio. 2007. 1 CD-ROM.

BRASIL. Portaria nº 500, de 09 de outubro de 1997. A Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde estabelece regulamento técnico sobre as Soluções

Parenterais de Grande Volume – SPGV. In: VIGILÂNCIA Sanitária Digital. Versão 5.09. São Paulo: Stahl Informática, fev. 2007. 1 CD-ROM.

BUGNO, A. **Esterilidade**: Validação de Metodologia e Propostas de Otimização de Resultados. São Paulo: USP, 2001. 161p. il. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: ROZENFELD, S. (Org) **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p. 15-39.

FIOCRUZ. **Regimento interno da Fundação Oswaldo Cruz**: versão final. Rio de Janeiro, 2003. 85 p. Disponível em <http://www.fiocruz.br/diplan/media/estrutura/legislacao/decreto_4725.pdf> Acesso em: 30 mar. 2007.

FLUXO de processamento e documentação de amostras. Rev. 03. In: MANUAL da Qualidade. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2008. Seção 10. 18p. (65.3500.002).

LIMA, L. F. M. et al. **Vigilância Sanitária de Medicamentos e Correlatos**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1993. 383 p.

GUIA de Preparações de Administração de Medicamentos por Via Parentérica. Disponível em: <<http://www.injectaveis.com/introducao.html>>. Acesso em: 13 jun. 2006.

GUIMARÃES, T. Artigo Médico – Soro e Infecção. **Folha de Londrina**. Paraná, 10 dez. 2007. Disponível em: <<http://www.bonde.com.br/folha/folhad.php?id=33082LINCKCHMdt=20071210>> Acesso em: 03 abr. 2008.

INJECTIONS. In: THE UNITED States Pharmacopoeia. 30 ed. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2007. p. 33-36.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). Ofício Circular nº 249/2005/GAB/INCQS. Rio de Janeiro. 2005. 1p.

MEDICAMENTOS Parenterais e Líquidos Estéreis. In: ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier; 2000. p. 317-372.

MOREIRA, B.M. et al. *Ralstonia pickettii* and *Burkholderia cepacia* complex bloodstream infections related to infusion of contaminated water for injection. **Journal of Hospital Infection**, v. 60, p. 51-55, 2005.

NOVO, O. F.; AURICCHIO, M. T. Controle de Esterilidade de Soluções Parenterais de Grande Volume Utilizadas na Rede Hospitalar da Cidade de São Paulo. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. São Paulo. v. 54, n. 2, p. 97-101, 1994.

PICKET, M.; LITSKI, W. An effective alternative for testing antibiotics sterility. **Pharmaceutical Technology**, v.5, n. 5, p. 63-68, 1981.

PINTO, T. J. A. et al. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. 325p.

ROCHA, H. Não Conformidades no preparo de Nutrição Parenteral. **Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral do Rio de Janeiro**. Disponível em <<http://www.sbnperj.com.br/artigos/2.htm>> Acesso em: 28 mar. 2007.

SEYFARTH, H. Examination of Pharmaceutical Preparations for Sterility According to the Regulations of the USP XX and the Ph. EUR. (Supplement 1980). **Drugs Made in Germany**, v.26, n.1, 1983. p. 21-29.

SILVA, A.C.P. O Laboratório Oficial na Avaliação Analítica. In: ROZENFELD, S., (Org). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p. 271-301.

SOUZA, F. M. C. V. Critérios para aplicação da liberação paramétrica em soluções parenterais de grande volume com esterilização terminal. São Paulo. 2006. 66p. Especialização – Instituto Racine, São Paulo.

STERILITY. In: EUROPEAN Pharmacopoeia. 5. ed. Strasbourg: Council of Europe. 2005. p. 145-149.

STERILITY Testing. In: AKERS, M. J. **Parenteral Quality Control**: sterility, pyrogen, particulate, and package integrity testing. 2.ed. New York: Marcel DeKKer, 1994. p. 1-100.

TRESOLDI, A. T. et al. *Enterobacter cloacae* Sepsis Outbreak in a Newborn Unit Caused by Contaminated Total Parenteral Nutrition Solution. **American Journal of Infection Control** 2000, v. 28, p. 258-261, 2000.

TSUKUDA, S. Tecnologia dos Isoladores: Alternativa Vital para os Processos Estéreis. **Controle de Contaminação**, São Paulo: RPA Editorial. 2005. n. 70. 4p.

VAN DOORNE, H. et al. Industrial Manufacture of Parenteral Products in the Netherlands. A Survey ou Eight Years of Media Fills and Sterility Testing. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, Bethesda, v. 52, n. 4, p. 159-164, 1988.

WEIST, K. et al. *Raltonia Pickettii* Septicemia in Pediatric Oncology Patients Associated with the use of contaminated Heparin-Saline-Solution. **Journal of Hospital Infection**, v. 64, supplement 1, p. S74, 2006.



FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Amostra Nº _____

Modalidade da Análise: _____ () Triplicata () Amostra Única

Nome do Produto: _____

Apresentação: _____

Lote: _____

Motivo da Apreensão: _____

Fabricante: _____

Logradouro: _____

Local de coleta: _____

VISA responsável pela coleta: _____

Foi feita alguma solicitação a VISA? _____

Foi respondido? Quanto tempo depois? _____

Requerente: _____

Unidades Analíticas Seleccionadas: _ () DQ () DM () DFT _____

Ensaio realizado: () Esterilidade () aspecto () descrição () rótulo () volume
Médio. () pH () pirogênio () L.A.L. _____

A amostra foi cancelada? _____

Motivo da não realização (sem Termo de Apreensão de Amostra (TAA); violação ;
quantitativo; amostra com prazo de validade
vencido: _____

Como está preenchido o TAA?

Como está documentada a denúncia? Os dados levaram a relacionar o ocorrido com
o produto encaminhado? _____

Data de Fabricação: ___/___/___ Data de Validade: ___/___/___

Data de entrada: ___/___/___ Data de liber. do laudo analítico: ___/___/___

OBS: _____

NÚMERO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS, ENCAMINHADOS AO INCQS NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2000 A JUNHO DE 2006, POR ESTADO

Região	Estado	N = 360	%
Norte	Acre	2	0,6
	Amapá	1	0,3
	Amazonas	2	0,6
	Pará	1	0,3
	Roraima	2	0,6
Centro-Oeste	Distrito Federal	23	6,4
	Goiás	39	10,8
	Mato Grosso	7	1,9
	Mato Grosso do Sul	3	0,8
Nordeste	Bahia	27	7,5
	Ceará	44	12,2
	Maranhão	3	0,8
	Paraíba	1	0,3
	Pernambuco	12	3,3
	Rio Grande do Norte	1	0,3
	Sergipe	7	1,9
Sudeste	Espírito Santo	9	2,5
	Minas Gerais	2	0,6
	Rio de Janeiro	65	18,1
	São Paulo	22	6,1
Sul	Paraná	28	7,8
	Rio grande do Sul	30	8,3
	Santa Catarina	29	8,1

**LISTA DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS ENCAMINHADOS AO INCQS NO
PERÍODO DE JANEIRO DE 2000 A JUNHO DE 2006 CLASSIFICADOS POR GRUPO
FARMACOLÓGICO DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO ATC**

GRUPO FARMACOLÓGICO	N = 360
Soluções I.V.	198
Antibióticos	33
Anestésicos	18
Analgésicos	16
Antianêmicos	12
Ansiolíticos	7
Antireumáticos e antiinflamatórios, não esteroidais	7
Multivitaminas	7
Propulsivos	7
Agentes contra leishmaniose	5
Agentes antitrombóticos	5
Diuréticos de teto alto	5
Suplemento mineral	5
Hormônios	3
Medicamentos para tratamento de úlcera péptica	3
Antimicótico para uso sistêmico	2
Antipasmódico	2
Glicosídeos cardíacos	2
Insulinas	2
Agente antineoplásico	1
Agente imunoestimulante	1
Antiarrítmicos classes I e II	1
Antiepiléticos	1
Contraste	1
Corticosteróides para uso sistêmico	1
Estimulantes cardíacos	1
Todos os outros produtos não-terapêuticos	14