

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Danielli Padovani Schmidt

**A importância do controle sanitário no transporte e armazenagem de  
Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) importados para a Logística  
Farmacêutica**

Rio de Janeiro

2019

Danielli Padovani Schmidt

**A importância do controle sanitário no transporte e armazenagem de Insumos  
Farmacêuticos Ativos (IFA) importados para a Logística Farmacêutica**

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Priscilla da Nóbrega Rito  
Co-orientadora: Dr<sup>a</sup> Halliny Siqueira Ruela

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

D349i Schmidt, Danielli Padovani

A importância do controle sanitário no transporte e armazenagem de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) importados para a Logística Farmacêutica. / Danielli Padovani Schmidt. – Rio de Janeiro, 2019.

xviii, 91 f. ; 30 cm.

Orientadores: Priscilla da Nóbrega Rito e Halliny Siqueira Ruela.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2019.

Bibliografia: f. 81-91

1. Insumo Farmacêutico Ativo. 2. Controle Sanitário. 3. Armazenagem. 4. Transporte. 5. Recinto Alfandegado. I. Título.

CDD 615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese/dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Danielli Padovani Schmidt

**A importância do controle sanitário no transporte e armazenagem de Insumos  
Farmacêuticos Ativos (IFA) importados para a Logística Farmacêutica**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, do Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz

Aprovada em 25 de Abril de 2019.

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscilla da Nóbrega Rito  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (orientador)

---

Dr<sup>a</sup>. Halliny Siqueira Ruela  
Laboratório Farmacêutico da Marinha - LFM (Co-Orientadora)

---

Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

---

Dr. Paulo Victor Pereira Baio  
Laboratório Químico Farmacêutico do Exército – LQFEX

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Wanise Borges Gouvêa Barroso  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2019

## DEDICATÓRIA

Ao maior amor da minha vida,  
Valentina. Filha você é minha professora na  
arte de desfrutar o presente. Com você aprendi  
a amar de uma forma nunca antes  
experimentada. Você é responsável pelo  
sorriso mais apaixonado que já foi desenhado  
no meu rosto, o presente mais encantador que  
Deus me deu. Você faz o tempo parar, faz eu  
encontrar respostas no silêncio. Você trouxe a  
magia da simplicidade para nossa família.

## AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a todos que de alguma forma contribuíram para esta grande conquista, o mestrado. Agradecer a todos, sem esquecer alguém, não é tarefa fácil.

Agradeço a Gestão Acadêmica do Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica de Farmanguinhos, unidade da Fundação Oswaldo Cruz, pela oportunidade de crescimento profissional.

Agradeço ao Recinto Alfandegado do Porto do Rio de Janeiro que promove todos os dias meu crescimento pessoal, por permitir fazer essa especialização e ampliar minha visão da vida acadêmica e profissional.

Agradeço ao diretor operacional, Adácio Carlos Pourchet de Carvalho, pela generosidade em permitir meu crescimento profissional, por compartilhar ensinamentos, pelo apoio, compreensão, pela credibilidade e liberação para as atividades do mestrado.

Agradeço imensamente a minha orientadora, amiga da faculdade para a vida. Muito obrigada Priscila Rito pelo seu incentivo, por acreditar em mim e me incentivar na busca do conhecimento, pelas boas conversas, dicas e sugestões, pelos ensinamentos e pela dedicação dispensados durante todo o projeto, sem seus auxílios não conseguiria concretizar este trabalho.

Agradeço a minha co-orientadora, Halliny Siqueira Ruela, pelo ensinamento e dedicação dada para concretização dessa dissertação.

Agradeço aos meus professores, pelo conhecimento transmitido, dedicação e carinho difundidos nas aulas. Aos meus colegas de turma pela rotina, pelos trabalhos em grupo e pelas boas risadas. Sentirei saudades.

Agradeço a Munik Ambrosino, da assessoria de gestão estratégica de Farmanguinhos, pelo auxílio na execução e conclusão de um dos objetivos dessa dissertação.

Agradeço aos professores da banca que se dispuseram prontamente a participar dessa defesa.

Agradeço a minha mãe por ser o alicerce da minha vida, pelo amor, orações, incentivo e apoio incondicional em todos os meus sonhos. Aos meus irmãos Nicolas e Sthefany, agradeço pela parceria, incentivo e apoio para a realização deste projeto.

Agradeço a minha sogra pelo parceria com minha família. Obrigada pelo incansável apoio, pela dedicação, cuidado e carinho com meu bem mais precioso.

Com muito amor, agradeço a minha filha Valentina, ao meu marido Carlos Eduardo, por estes dias que pareciam intermináveis, pela compreensão e por toda força nos momentos em que eu queria desistir, me motivando na realização deste sonho e, assim fechar mais um ciclo.

Por fim, agradeço a Deus por todas as oportunidades que me foram dadas e por ter me dado forças e iluminando meu caminho para que pudesse concluir mais uma etapa da minha vida.

Para mim o próprio objetivo da vida é perseguir a felicidade. Isso está claro. Se acreditamos em religião, ou não; se acreditamos nesta religião ou naquela; todos estamos procurando algo melhor na vida. Por isso, para mim, o próprio movimento da nossa vida é no sentido da felicidade....

*(DALAI-LAMA, 2000, p.14)*



## RESUMO

SCHMIDT, Danielli Padovani. *A importância do controle sanitário no transporte e armazenagem de Insumos Farmacêuticos Ativos importados para a Logística Farmacêutica*. 2019. 109 f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

As ações de abertura dos mercados dos anos 90 associada a publicação da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, fomentou a concorrência no mercado farmacêutico, que associados a criação da Anvisa e regulamentação dos Medicamentos Genéricos em 1999, ampliou a participação do Brasil no cenário global farmacêutico, além das políticas governamentais na área de saúde que juntos permitiram à população maior acesso aos medicamentos. E, para prevenção de riscos e agravos à saúde dos produtos sob vigilância sanitária importados e exportados, a Anvisa, através da **Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados – GGPAF** coordena todo processo, atuando diretamente no controle sanitário do transporte e armazenagem dos produtos sob vigilância sanitária importados. Entretanto, o conjunto de normas publicadas ao longo dos anos não apresentam as condições operacionais e de qualidade para que o transporte dos insumos farmacêuticos ativos seja realizado conforme as diretrizes de boas práticas. Logo, o controle sanitário da cadeia logística farmacêutica, deve ser estendido na armazenagem e transporte desde a importação dos IFA, a fim de garantir a manutenção da sua estabilidade e eficácia terapêutica ao longo de toda cadeia logística. O presente estudo objetivou levantar os riscos sanitários envolvidos no transporte e armazenagem dos IFA em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados e avaliar seu impacto dentro da logística farmacêutica. Além disso, analisar se todos estes riscos são dirimidos quando é aplicada a regulação sanitária vigente. O levantamento das legislações resultou em seis normativas sanitárias vigentes que trata IFA, porém não existe nenhuma norma que esteja direcionada para armazenagem e transporte e, tampouco durante o processo de importação. A Resolução RDC nº 346/2002 direcionada para armazenagem em PAF e Recintos Alfandegados dispõe de regulamento técnico para a AFE e AE de Empresas interessadas a operar a atividade de armazenar mercadorias sob vigilância sanitária nestas áreas, entretanto, a resolução possui mais de 15 anos de publicação, necessitando atualização. No levantamento dos casos de recebimento de IFA no cenário do estudo, foram considerados incorretos e com risco à qualidade do produto àqueles recebidos em contêiner seco e como carga consolidada. Tem-se que de 27 insumos farmacêuticos ativos recebidos no período do estudo, 63% (17) foram transportados em contêiner seco e como carga consolidada. Destes IFA recebidos incorretos, foi observada a Zidovudina e Salicilato de Lamivudina, ambos classificados como antirretrovirais e com registro na Anvisa, conforme dispõe a Resolução RDC nº 57/ 2009. Também foi observado o recebimento do Bromazepam, substância sujeita a controle especial pela Portaria nº 344/1998, indicada para tratamento da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas à síndrome de ansiedade, sendo transportado em contêiner seco e como carga consolidada. Não foram identificadas menções a tipos de contêineres nas normas, havendo apenas orientações gerais abordando a necessidade de cuidados com a temperatura e estabilidade de produtos, demonstrando não haver uma preocupação específica com a qualidade e segurança do IFA. Esses resultados reforçam a preocupação com a eficácia terapêutica dos insumos farmacêuticos ativos e a necessidade de uma normativa específica para transporte e armazenagem de IFA importados desde sua origem até o porto de chegada.

Palavras-chave: Insumo Farmacêutico Ativo. Controle sanitário. Armazenagem. Transporte. Recinto Alfandegado.

## ABSTRACT

SCHMIDT, Danielli Padovani. *A importância do controle sanitário no transporte e armazenagem de Insumos Farmacêuticos Ativos importados para a Logística Farmacêutica*. 2019. 109 f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

The actions to open markets of the 1990s associated with the publication of Law n° 9.279 of May 14, 1996, which regulates rights and obligations related to industrial property, fostered competition in the pharmaceutical market, which associated with the creation of ANVISA and regulation of Generic Drugs in 1999, expanded Brazil's participation in the global pharmaceutical scenario, as well as government health policies that together allowed the population greater access to medicines. And, for the prevention of risks and health hazards of products under sanitary surveillance imported and exported, ANVISA, through of the General Management of Ports, Airports, Borders and Customs Enclosures- GGPAF, coordinates all processes, acting directly in the sanitary control of the transportation and storage of the products under imported sanitary surveillance. However, the set of standards published over the years do not present the operational and quality conditions for the transport of active pharmaceutical inputs to be carried out in accordance with good practice guidelines. Therefore, the sanitary control of the pharmaceutical logistics chain should be extended in the storage and transport since the importation of the IFA, in order to guarantee the maintenance of its stability and therapeutic efficacy throughout the entire logistic chain. The present study aimed to assess the sanitary risks involved in the transportation and storage of IFA at Ports, Airports, Borders and Customs Enclosures and to evaluate their impact within pharmaceutical logistics. In addition, to analyze if all these risks are settled when the current sanitary regulation is applied. The lifting of the legislation resulted in six current sanitary regulations that treat IFA, but there is no standard that is directed to storage and transportation, nor during the import process. Resolução RDC n° 346/2002 directed to storage in PAF and Customs Enclosures has technical regulation for the AFE and AE of Companies interested to operate the activity of storing merchandise under sanitary surveillance in these areas, however, the resolution has more than 15 years of publication, needing updating. In the survey of the cases of receipt of IFA in the study scenario, those received in a dry container and as a consolidated cargo were considered incorrect and with risk to product quality. It has been observed that of the 27 active pharmaceutical inputs received during the study period, 63% (17) were transported in a dry container and as a consolidated cargo. Of these IFA received incorrectly, Zidovudine and Lamivudine Salicylate were observed, both classified as antiretrovirals and registered with Anvisa, according to Resolução RDC n° 57/2009. The Bromazepam was also observed, a substance subject to special control by the Portaria n° 344/1998, indicated for the treatment of anxiety, tension and other somatic complaints or in psychological associated with anxiety syndrome, being transported dry container and as a consolidated cargo. No mention was made of container types in the standards, with only general guidelines addressing the need for care with temperature and product stability, demonstrating that there is no specific concern with the quality and safety of the IFA. These results reinforce the concern with the therapeutic efficacy of the active pharmaceutical ingredients and the need for a specific regulation for transport and storage of imported IFA from its origin to the port of arrival.

Keywords: Active Pharmaceutical Input. Sanitary control. Storage. Transport. Customs Enclosure.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxo de análise de importações – Siscomex e Anvisa. ....	19
Figura 2: Importações brasileiras de IFA 2006 – 2016. ....	23
Figura 3: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa. ....	35
Figura 4: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa com aplicação de filtro.....	36
Figura 5: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa com aplicação do período e filtros de busca.....	37
Figura 6: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa com aplicação do período e filtros de busca.....	39
Figura 7: Etapas para desunitização no sistema CCAP – pátio.....	43
Figura 8: Etapas para desunitização no sistema CCAP – solicitação de desova.....	43
Figura 9: Etapas para desunitização no sistema CCAP – seleção do período de busca.....	44
Figura 10: Etapas para desunitização no sistema CCAP – seleção para carga Anvisa. ....	44
Figura 11: Pedidos de desunitização no sistema CCAP – total de cargas Anvisa no período de busca. ....	45
Figura 12: Linha do tempo das legislações. ....	56
Figura 13: Modelo do conhecimento de embarque .....	59
Figura 14: Modelo do <i>packing list</i> / romaneio de carga.....	60
Figura 15: Mapa de processo - desembaraço de produtos regulados após nacionalização no Recinto Alfandegado. ....	63
Figura 16: Pedidos de desunitização de cargas no sistema CCAP entre março de 2016 a março de 2018. ....	64
Figura 17: Tipos de contêiner para transporte de produtos sob vigilância sanitária. ....	67

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Matriz de transporte de cargas do Brasil, em 2016. ....	15
Gráfico 2: Importações brasileiras de IFA - US\$ FOB milhões – 2006 a 2016.....	23
Gráfico 3: Países de Origem dos IFA e excipientes recebidos entre março de 2016 a março de 2018. ....	68
Gráfico 4: Total de desunitização de IFA por tipo de contêiner .....	74

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1: Quadro sinóptico dos fatos político-institucionais mais relevantes na evolução da vigilância sanitária no Brasil (Séculos XIX e XX)..... 7
- Quadro 2: Arcabouço legal que define a exigência regulatória para o setor farmoquímico .... 11

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tipos de estabilidade .....	29
Tabela 2: Condições mais utilizadas para estudos de degradação forçada. ....	31
Tabela 3: Delineamento dos testes de degradação forçada. ....	31
Tabela 4: Resultado da busca das legislações sanitárias vigentes de transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados .....	49
Tabela 5: Pedidos de desunitização de cargas contendo insumo farmacêutico ativo/ excipiente entre março de 2016 a março de 2018. ....	65
Tabela 6: Variáveis x quantidade de desvios de qualidade no recebimento de IFA. ....	69
Tabela 7: IFA transportados em contêiner refrigerado e como carga desconsolidada entre março de 2016 e março de 2018. ....	71
Tabela 8: Desvio de qualidade no recebimento de IFA na modalidade de carga consolidada. ....	76

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFE	- Autorização de Funcionamento
AE	- Autorização de Funcionamento Especial
ANP	- Agência Nacional do Petróleo
ANTAQ	- Agência Nacional de Transportes Aquaviários
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPA	- Boas Práticas de Armazenagem
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
CBPF	- Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CNT	- Conferência Nacional do Transporte
DECEX	- Departamento de Educação e Cultura do Exército
EFCG	- <i>European Fine Chemicals Group</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
GGPAF	- Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras
GMP	- <i>Good manufacturing practices</i>
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
ICH	- <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFA	- Insumo Farmacêutico Ativo
ILOS	- Instituto de Logística e <i>Supply Chain</i>
INMETRO	- Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
LI	- Licença de Importação
MAPA	- Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
NALADI	- Nomenclatura da Associação Latino-Americana de Integração
NCM	- Nomenclatura Comum do MERCOSUL
PAF	- Portos, Aeroportos e Fronteiras
P&D	- Pesquisa e Desenvolvimento
PIB	- Produto Interno Bruto
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
RT	- Responsável Técnico
SECEX	- Secretaria de Comércio Exterior
SISCOMEX	- Sistema Integrado de Comércio Exterior
SNVS	- Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

- SVS - Secretaria de Vigilância Sanitária  
SUS - Sistema Único de Saúde  
URF - Unidade da Receita Federal  
WHO - *World Health Organization*



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
2.1	ASPECTOS HISTÓRICOS DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA E DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NACIONAL EM PORTOS, AEROPORTOS, FRONTEIRAS E RECINTOS ALFANDEGADOS.....	3
2.2	A CRIAÇÃO DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA.....	7
2.3	O CENÁRIO DO SISTEMA REGULATÓRIO INTERNACIONAL .....	9
2.4	SISTEMA REGULATÓRIO FARMOQUÍMICO NACIONAL.....	10
2.5	O INÍCIO DA CADEIA LOGÍSTICA FARMACÊUTICA .....	12
2.5.1	Os Modais de Transporte .....	14
2.6	O IMPACTO DO CONTROLE SANITÁRIO NO INÍCIO DA CADEIA LOGÍSTICA FARMACÊUTICA MARÍTIMA .....	16
2.6.1	O Sistema de Importação – Siscomex e Anvisa.....	17
2.7	DESENVOLVIMENTO DO SETOR FARMOQUÍMICO E FARMACÊUTICO NACIONAL E A IMPORTAÇÃO DE IFA.....	21
2.8	CONTROLE DOS RISCOS SANITÁRIOS NA ARMAZENAGEM E TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS E IFA EM PORTOS, AEROPORTOS, FRONTEIRAS E RECINTOS ALFANDEGADOS .....	24
2.8.1	Controle de Temperatura e Umidade nos Armazéns.....	27
2.8.2	Garantia da Qualidade na Armazenagem .....	27
2.9	A INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA E UMIDADE NA ESTABILIDADE DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS.....	28
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
	OBJETIVO GERAL.....	34
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>35</b>
5.1	LEVANTAMENTO DA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA.....	35
5.1.1	Análise Crítica da Legislação Sanitária de Transporte e Armazenagem de Insumos Farmacêuticos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados.....	40

5.2	MAPEAR AS ETAPAS DE DESEMBARAÇO DAS CARGAS APÓS SUA NACIONALIZAÇÃO NO RECINTO ALFANDEGADO EM ESTUDO .....	41
5.3	RECEBIMENTO INCORRETO DE IFA E DESVIO DE QUALIDADE OCACIONADO DURANTE O TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO.....	42
5.3.1	Processo de Desunitização da Carga até sua Armazenagem no Sistema CCAP.....	42
5.4	ANALISAR A LEGISLAÇÃO VIGENTE DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA NO BRASIL .....	47
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
6.1	LEVANTAMENTO DA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA.....	48
6.2	MAPEAMENTO DAS ETAPAS DE DESEMBARAÇO DAS CARGAS APÓS SUA NACIONALIZAÇÃO NO RECINTO ALFANDEGADO EM ESTUDO .....	58
6.2.1	Pedido de Desunitização de Carga .....	58
6.2.2	Desunitização de Carga .....	62
6.2.3	Expedição de Carga.....	62
6.3	RECEBIMENTO INCORRETO DE IFA E OS DESVIOS DE QUALIDADE OCACIONADO DURANTE O TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO.....	64
6.3.1	Estabilidade do Insumo Farmacêutico Ativo .....	73
6.3.2	Carga Consolidada .....	75
6.4	ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO VIGENTE DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA NO BRASIL .....	78
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>81</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O cenário industrial farmacêutico está diretamente ligado à economia de mercado, uma vez que o consumo de medicamentos promove a competitividade e dinamismo oxigenando o mercado. A evolução do mercado farmacêutico, com desenvolvimento de novos produtos, iniciou-se após a 2ª Guerra Mundial, nas décadas de 1940 e 1950, quando a produção de matéria-prima foi associada à pesquisa e ao desenvolvimento de novos fármacos (MAGALHÃES *et al.*, 2012).

As ações de abertura dos mercados dos anos 90 associada a publicação da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, fomentou a concorrência no mercado farmacêutico, que associados a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e regulamentação dos Medicamentos Genéricos em 1999, ampliou a participação do Brasil no cenário global farmacêutico, além das políticas governamentais na área de saúde que juntos permitiram à população maior acesso aos medicamentos (ANTUNES & MERCADO, 2000; SOARES *et al.*, 2012). E, para prevenção de riscos e agravos à saúde dos produtos sob vigilância sanitária importados e exportados, a Anvisa, através da **Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados – GGPAF** coordena todo processo, atuando diretamente no controle sanitário do transporte e armazenagem dos produtos sob vigilância sanitária importados (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015c).

Embora haja uma evolução no mercado farmacêutico brasileiro, observa-se uma grande dependência do setor na importação de Produtos Farmacêuticos e Farmoquímicos, quando analisamos a movimentação de milhões de dólares a cada ano dentro do setor (OLIVEIRA, 2005; SINDUSFARMA, 2016). A indústria farmoquímica brasileira atende menos de 17% da demanda nacional, enfrentando muitos gargalos para se desenvolver e competir com o mercado de IFA importados principalmente da Europa, China e Índia (DIAS *et al.*, 2016). Além disso, os fabricantes de insumos farmacêuticos ativos precisam ser avaliados, segundo Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 16 de abril de 2010, que determina as boas práticas de fabricação de medicamentos, sendo um dos itens estabelecidos a qualificação de fornecedores. Entretanto, a resolução não trata das questões de transporte e armazenagem de IFA, logo a falta de controle sanitário nestas atividades podem gerar desvios de qualidade e prejudicar toda a cadeia logística, causando riscos à população em geral (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a; DIAS *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2014).

A logística farmacêutica visando manter a segurança e eficácia do medicamento até o final de sua cadeia realiza um conjunto de procedimentos com o objetivo de planejar, controlar e estruturar o fluxo de armazenamento, visando manter as informações dos produtos desde o ponto de origem até o consumidor final, englobando as importantes atividades de armazenagem, distribuição e transporte de medicamentos (CARVALHO, 2012). Desta forma, o controle sanitário da cadeia logística farmacêutica deve ser estendido também no início da cadeia logística farmacêutica, ou seja, no transporte e armazenagem dos insumos farmacêuticos ativos, a fim de garantir a manutenção da sua estabilidade e eficácia terapêutica no produto final, que é o medicamento.

O grande desafio da logística farmacêutica no Brasil é a falta de normas sanitárias específicas para as Boas Práticas de Transporte e Armazenagem de Produtos sob Vigilância Sanitária, inclusive os insumos farmacêuticos ativos registrados e não registrados, visto que o conjunto de normas publicadas ao longo dos anos não apresentam as condições operacionais e de qualidade para que o transporte destes produtos seja realizado conforme as diretrizes de boas práticas. Logo, não é observado um padrão de especificidade com procedimentos unificados para realização do trabalho de logística farmacêutica, deixando o setor de transporte e de armazenagem a mercê de normas sanitárias simplificadas e com baixo nível de complexidade, dificultando a integração das diferentes áreas da logística e impossibilitando o cumprimento e atendimento aos padrões de qualidade exigidos no registro do medicamento (CARVALHO, 2012; ENCINA, 2012).

Diante das dificuldades apresentadas, para a população não basta apenas a preocupação da Anvisa na fabricação de produtos de qualidade, mas também garantir essa mesma qualidade em toda cadeia logística farmacêutica, ou seja, desde a etapa de importação do insumo farmacêutico ativo até a chegada do medicamento ao cliente final. Sendo assim, além da qualidade nos serviços prestados pelas indústrias farmacêuticas deve-se atentar também para as legislações vigentes para transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos ativos (GUEDES, 2015).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA E DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NACIONAL EM PORTOS, AEROPORTOS, FRONTEIRAS E RECINTOS ALFANDEGADOS

Considerada essencial à dignidade do homem, a busca pela saúde acompanha a evolução das civilizações. Os povos antigos, como babilônios, já haviam instituído os procedimentos para os profissionais da saúde. Na Índia, 300 a.C., já se encontram relatos sobre Vigilância Sanitária, através da lei que proibia a adulteração de alimentos, medicamentos e perfumes (ROZENFELD, 2000).

Na Antiguidade Clássica até a Idade Média se observa ações de desenvolvimento do saneamento básico, como controle de água, esgoto, limpeza das ruas e mercados, bem como o início da prática de profissionais de saúde (ROZENFELD, 2000). Ainda na Idade Média, no século XIII, o Rei João da Inglaterra, proclamou a primeira lei inerente ao controle de alimentos, que proibia a adulteração de pães (FDA, 2017).

Já no ocidente a preocupação com a segurança e a qualidade de vida, teve início no século XIV, através do planejamento de ações efetivas e sistemáticas para prevenção e tratamento das grandes epidemias, que estavam ocorrendo com o início do Renascimento Europeu (BELLI, 2006).

O primeiro relato de Vigilância Sanitária em Portos ocorreu no ano de 1348, em Veneza, mediante as inspeções nas embarcações e mercadorias, a fim de evitar a chegada de epidemias no porto mais importante da Europa. Todos os tripulantes, passageiros e cargas contaminados ou com suspeitas de contaminação ficavam sob regime de quarentena (ROZENFELD, 2000). Posteriormente, nos séculos XVII e XVIII, as ações de vigilância sanitária foram aperfeiçoadas através dos conhecimentos adquiridos com a evolução na ciência da época, elementos essenciais para o desenvolvimento da ciência (ROSEN, 1994; COSTA, 2003).

Nas primeiras décadas do século XIX, os novos conhecimentos da ciência moderna proporcionaram a conscientização dos sanitaristas para a necessidade da criação de leis que regulamentassem sobre higiene da habitação e ambiente, higiene dos alimentos e bebidas, higiene do vestuário, saúde e bem-estar das mães e das crianças, prevenção e controle de doenças comunicáveis (animais e humanos), a organização do pessoal médico e das boticas e assim por diante (ROSEN, 1994; COSTA, 2003).

Nasce, então, nas primeiras décadas do século XX a Vigilância Sanitária nos Estados mais desenvolvidos, através do estabelecimento de leis e criação de órgãos públicos para implantar e controlar a saúde pública, ou seja, a produção e comercialização de bens e serviços com risco potencial. Portanto, pode-se afirmar que a Vigilância Sanitária é fruto da revolução industrial e suas diferentes conformações, deve-se aos diferentes valores culturais, políticos e econômicos em cada sociedade (BELLI, 2006).

No sentido de implantar a saúde pública, também foram enquadradas na legislação sanitária a produção e distribuição de medicamentos, alimentos, cosméticos, produtos de higiene pessoal, perfumes, saneantes domiciliares, dispositivos e aparelhos de uso médico, odontológico, hospitalar e laboratorial, bem como os serviços que interferem com a saúde das pessoas (LUCCHESI, 2001).

No Brasil as primeiras noções de vigilância sanitária tiveram início no período da Monarquia, com as primeiras ações que visavam higiene pública, comércio de alimentos, abate de animais e controle de regiões portuárias com fiscalização e punição para as Câmaras Municipais. A chegada da Família Real, no ano de 1808, desencadeou grandes mudanças de ordem econômica, aumentando a participação do país no cenário capitalista, uma vez que passou-se a fazer parte das rotas comerciais inglesas e das nações amigas, favorecendo o desenvolvimento do controle sanitário, a fim de impedir a entrada de doenças epidêmicas e melhorar os produtos brasileiros visando o mercado internacional (ROZENFELD, 2000).

Com o Regimento da Provedoria instituído em 1810, observou-se o desenvolvimento da nova relação entre a medicina e o Estado, cuja sociedade passava a fazer parte da regulamentação médica e a saúde passa ser um problema social. Entretanto, as ações de vigilância sanitária não atingiam todo território brasileiro, concentrando-se apenas no território da sede do governo, através de normas de controle sanitário dos portos, estabelecendo o sistema de quarentena e o Lazareto, para isolar doenças contagiosas, além disso, estabeleceu o controle de alimentos, inspeção de matadouros, açougues públicos, boticas, drogas e medicamentos, instituindo também os exames para concessão do exercício da medicina e da farmácia (ROZENFELD, 2000).

O modelo agro-exportador estabelecido no Brasil, desde o período Colonial até meados dos anos 40, demonstrava pouco desenvolvimento tecnológico e industrial, tornando-nos desde cedo uma economia dependente da importação de produtos manufaturados que entravam livres de barreira aduaneira. Logo, as ações de saúde pública eram desenvolvidas para prevenir e combater as epidemias e endemias, favorecendo o desenvolvimento do controle sanitário dos

portos que concentravam grande parte dos recursos (LUCCHESI, 2001). Foi no Império, com o início das grandes navegações, que Dom Pedro I instituiu a Inspetoria Sanitária de Portos, a fim de fiscalizar embarcações, cemitérios, áreas de comércio de alimentos e o exercício médico e farmacêutico (OLIVEIRA, 2005). O que hoje seria a área de controle sanitário dos portos, aeroportos e fronteiras, era um dos principais campos da fiscalização sanitária (LUCCHESI, 2001).

A preocupação com saúde e o bem estar do cidadão faz parte do desenvolvimento da sociedade, como condição de dignidade para a vida humana, influenciando na história desde o início dos tempos (BELLI, 2006).

Pode-se dizer que após anos de desuso o termo “vigilância sanitária” reaparece definido como atividade de controle de riscos relacionados à circulação de mercadorias e força de trabalho na publicação do Decreto nº 57.632 de 1966 (BRASIL, 1966) que dispõe de normas técnicas especiais para a defesa sanitária do país relativa à saúde internacional, adotando medidas sanitárias que regulamentem o trânsito de aeronaves, embarcações, veículos, mercadorias e pessoas no âmbito do Regulamento Sanitário Internacional. Nessa conjuntura, na área denominada portos e fronteiras passaram a vigorar institucionalmente as ações de vigilância sanitária a partir da década de 1970 (OLIVEIRA, 2005).

Como observado, a trajetória das medidas propostas à fiscalização e controle no âmbito sanitário foi iniciada junto à colonização do Brasil, sendo objeto de estudos de diferentes autores. Como não é intuito deste trabalho descrever a evolução histórica da Vigilância Sanitária, o Quadro 01 fornece um resumo em ordem cronológica das ações de controle sanitário na área de Portos, Aeroportos e Fronteiras, até a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, pela Lei nº 9.782 de 1999 (BRASIL, 1999; PIOVESAN, 2002).

Período	Fases de Governo	Fatos Institucionais
1808-1889	Império	<p><b>O controle sanitário dos portos</b> é a mais destacada preocupação do Império.</p> <p><b>1810 Regimento da Provedoria</b> conforma modelo da polícia médica.</p> <p><b>1820</b> Criação da Inspeção de Saúde Pública do Porto do Rio de Janeiro; os demais serviços de saúde pública são descentralizados para municípios e recentralizados em 1849, devido a ineficiente organização sanitária municipal.</p> <p><b>1885 Reforma dos Serviços Sanitários do Império</b>, divididos em serviço sanitário terrestre e serviço sanitário marítimo. Instituído o Conselho Superior de Saúde Pública com funções normativas.</p>
1889-1930	Primeira República	<p><b>Constituição de 1891 Sob a égide do Ministério da Justiça e Negócios Interiores.</b> São criadas unidades com funções normativas, consultivas e executivas assumindo tarefas do poder municipal.</p> <p><b>Instituída a notificação compulsória de moléstias transmissíveis:</b> febre amarela, cólera, peste, difteria, escarlatina, sarampo.</p> <p><b>1890 Conselho de Saúde Pública</b> e Inspeção Geral de Higiene.</p> <p><b>1892 Laboratórios de Saúde Pública</b> em São Paulo</p> <p><b>1893</b> Serviço Sanitário dos Portos da República e Inspeção Geral de Saúde dos Portos.</p> <p><b>1894 Instituto Sanitário Federal</b> no Rio de Janeiro.</p> <p><b>1897 Diretoria Geral de Saúde Pública</b> e início da organização dos serviços estaduais de higiene.</p> <p><b>1902 Notificação compulsória de doenças contagiosas sob os rigores do Código Penal.</b></p> <p><b>1903-1908 Oswaldo Cruz</b> assume a Diretoria Geral de Saúde Pública (DGSP) com o primeiro objetivo de eliminar a febre amarela e a peste, em contexto de amplo programa de saneamento do centro urbano da cidade do Rio de Janeiro.</p> <p><b>1904 Vacinação obrigatória</b> contra a varíola e reorganização dos Serviços de Higiene Administrativa.</p> <p><b>1920 Criação do Departamento Nacional de Saúde Pública</b> em substituição à DGSP.</p> <p><b>1920-1926 Reforma Carlos Chagas</b></p> <p><b>1923 Regulamento Sanitário Federal incorpora a expressão Vigilância Sanitária</b> em referência ao controle sanitário de pessoas doentes ou suspeitas de doenças transmissíveis, estabelecimentos e locais públicos.</p>
1930-1945	Período Vargas	<p><b>1937 Ministério da Educação e Saúde. Início da definição do espaço institucional dos campos de ação da Vigilância sanitária. Intensa produção normativa nunca cumprida.</b> Controle sanitário da circulação de mercadorias unificado no Serviço de Saúde dos Portos, incorporando as recomendações dos acordos sanitários internacionais.</p>
1946-1963	República Democrática	<p><b>1953 Criação do Ministério da Saúde (MS)</b></p> <p><b>1954 Criação do Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM).</b></p>



		<b>1961 Regulamentado o Código Nacional de Saúde</b> LCCDM da análise laboratorial prévia e do registro de alimentos, transformando-se no <b>Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA)</b> .
1946-1982	Regime Militar e Transição à Democracia	<b>Decreto nº 200/67 atribui ao Ministério da Saúde a formulação e coordenação da política nacional de saúde.</b> <b>Vigilância sanitária</b> passa a denominar as ações de controle sanitário nas áreas de portos e fronteiras, estendida na década de 70 ao controle sanitário de produtos e serviços. <b>1976-1977 Reestruturação do Ministério da Saúde - Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária SNVS</b> , organizada por divisões: Portos, Aeroportos e Fronteiras (DIPAF), Medicamentos (DIMED), Alimentos (DINAL), Saneantes e Domissanitários (DISAD), Cosméticos e Produtos de Higiene (DICOP). <b>LCCDMA</b> transferido para a Fundação Oswaldo Cruz, transformando-se, em 1981, no <b>Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)</b> . <b>Promulgadas importantes leis de controle sanitário de vigência até hoje</b> (Leis nº 5.991/73, 6.360/76, 6.437/77 e Decreto-lei nº 986/69).
1985-1994	Nova República Governos: José Sarney Fernando Collor Itamar Franco	<b>1986 Conferência Nacional de Saúde do Consumidor</b> <b>Constituição Federal de 1988 estabelece o direito social à saúde</b> <b>1990 Instituído o Sistema Único de Saúde - SUS (Lei nº 8.080/90) e o Código de Defesa do Consumidor (Lei nº 8.078/90)</b> Incorporação do INAMPS ao MS. <b>1992 SNVS passa a denominar-se Secretaria de Vigilância Sanitária – SVS</b> <b>1994 Portaria MS/GM nº 1.565/94 estabelece as diretrizes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).</b>
1995-1999 2000	Governo: Fernando Henrique Cardoso	<b>1999 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Lei nº 9.782/99).</b>

Quadro I: Quadro sinóptico dos fatos político-institucionais mais relevantes na evolução da vigilância sanitária no Brasil (Séculos XIX e XX)  
 Fonte: PIOVESAN, 2002.

## 2.2 A CRIAÇÃO DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - Anvisa

O marco da Vigilância Sanitária no Brasil foi a publicação da Lei nº 6.360 em 23 de setembro de 1976, ainda vigente, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Entretanto, foi na década de noventa que começou a reestruturação da Secretaria

Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e do Ministério da Saúde, visando melhorar a administração e o atendimento às solicitações das empresas. Logo, esta foi à primeira reforma da Vigilância Sanitária Federal, impulsionada pela abertura econômica produzida pelo Governo Collor (BRASIL, 1976; LUCCHESI, 2001).

Em 11 de fevereiro de 1999 foi publicada a Lei nº 9.782, que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e criou a Anvisa, ampliando as competências da antiga Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), promovendo a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (art. 6º da Lei nº 9.782/1999).

A Anvisa também trabalha na fiscalização de propaganda e publicidade de produtos sob vigilância sanitária, na concessão de certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF), no controle de importação e exportação de produtos controlados, no monitoramento de preços de medicamentos, na aplicação de penalidades por concorrência desleal ou preços excessivos, dentre outros (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014). A agência foi concebida para assumir relevante e estratégico papel na política do Ministério da Saúde, em especial na área da regulação sanitária, e atua coordenando e executando ações de vigilância sanitária no país, além de participar ativamente de cooperações e negociações internacionais. Por meio das cooperações internacionais, ela também conhece as melhores práticas regulatórias implantadas por outras autoridades sanitárias. Além disso, colabora para a construção do marco regulatório em vigilância sanitária e para o fortalecimento das autoridades sanitárias de outros países (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015c).

A Anvisa, como agência do Estado a serviço da saúde pública, está alinhada ao compromisso de governo de promover a evolução da gestão e da cidadania. Diante de um âmbito crescimento econômico e social que a cada ano determina um aumento na participação do Produto Interno Bruto (PIB) nos setores industriais regulados por ela, é imprescindível uma ação reguladora eficaz, que perceba riscos e seja capaz de evitá-los, além da missão de proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015c).

## 2.3 O CENÁRIO DO SISTEMA REGULATÓRIO INTERNACIONAL

No ano de 2017 o cenário internacional do setor produtivo dos farmoquímicos sugeria que mais de 50% das drogas vêm da Índia e da China, sendo este percentual ainda mais relevante nos países em desenvolvimento. Já nos países desenvolvidos, muitos fabricantes de produtos farmacêuticos, estão procurando reduzir a dependência externa, buscando fontes duplas, reduzindo a distância física de sua cadeia de suprimentos e expandindo estoques para itens críticos, além disso, a falta de familiaridade ou a clareza dos regulamentos exigidos por agências regulatórias são um obstáculo para as relações de fabricação e fornecedores (SINDUSFARMA, 2017).

O Departamento de Comércio dos Estados Unidos, no ano de 2011, identificou sua dependência para itens críticos de produtos relacionados à saúde. Diante disto, iniciou-se um processo de inspeções do FDA cada vez mais rigorosas para medicamentos e insumos farmacêuticos ativos (IFA) importados, também houve a criação de mais escritórios regionais da FDA no exterior. Por conseguinte, para IFA mais novos, as empresas começaram a apresentar o *Quality by Design*, ou seja, o projeto de planejamento, análise e controle de processos de fabricação, baseados em medidas feitas ao longo do ciclo de produção com medições frequentes de parâmetros críticos de qualidade ou atributos de desempenho de insumos ou intermediários farmacêuticos, a fim de promover a garantia de qualidade dos IFA até o final da cadeia produtiva. Portanto, a qualidade é realizada através do planejamento, com forte controle da cadeia produtiva farmacêutica de suprimentos com foco na *Good manufacturing practices* (GMP). Desta forma, é economicamente viável e aceitável para as indústrias farmacêuticas dos países em desenvolvimento manterem as importações de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos, entretanto, as proteções sanitárias são essenciais para garantir padrões adequados de saúde pública (SINDUSFARMA, 2017; ICH, 2009).

Analisando o contexto regulatório europeu, nota-se que em 2004 os primeiros alertas sobre os IFA abaixo das normas que entravam na Europa a partir da Índia e da China, levantados pela *EUROPEAN FINE CHEMICALS GROUP* (EFCG). Doze anos depois, pode-se dizer que houve uma diminuição nos riscos provenientes de IFA de qualidade não conforme para saúde dos pacientes e que as legislações de IFA e medicamentos estão niveladas. Além disso, as agências reguladoras americanas e europeias trocam seus relatórios de inspeção e conversam regularmente, logo as empresas que apresentam relatório não conforme em uma determinada região pode gerar prejuízos comerciais para toda sua cadeia produtiva (SINDUSFARMA, 2017).

## 2.4 SISTEMA REGULATÓRIO FARMOQUÍMICO NACIONAL

O setor farmoquímico é altamente importante para o desenvolvimento da cadeia farmacêutica, visto que fornece o fármaco ou princípio ativo, também denominado de insumo farmacêutico ativo, substância responsável pelo efeito terapêutico da fórmula farmacêutica. Logo, o fármaco é responsável pelo início da cadeia produtiva farmacêutica, representando a identidade do medicamento através de suas características terapêuticas, essencial para sua segurança e eficácia no combate as doenças (ARREPIA, 2013).

A Anvisa, como agência do Estado a serviço da saúde pública, regulamenta, controla e fiscaliza medicamentos para uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias, bem como alimentos, cosméticos, saneantes, dispositivos médicos, entre outros. Desta forma, visando certificar a qualidade dos IFA inseridos no mercado, assim como dos medicamentos, a Anvisa também é responsável pela autorização de funcionamento das empresas produtoras, importadoras, exportadoras, distribuidoras, fracionadoras e embaladoras desses fármacos, realizando através de inspeções e criação de normas o controle sanitário das empresas produtoras de IFA, bem como o registro de seus desvios de qualidade na produção de medicamentos (ARREPIA *et al.*, 2015; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017c).

A regulação sanitária no Brasil é um processo relativamente recente, entretanto, o Brasil é um dos poucos países em desenvolvimento a seguir um sistema regulatório no setor farmoquímico, próximo ao estabelecido nos países desenvolvidos. A indústria farmoquímica nacional segue uma série de determinações legais regulamentadas pela Anvisa, através das publicações de resoluções colegiadas, para operar no país. O Quadro 02 apresenta o arcabouço legal que define a exigência regulatória para o setor farmoquímico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

DOCUMENTAÇÃO OBRIGATÓRIA/ RESOLUÇÃO	DISPOSIÇÃO
Autorização de Funcionamento (AFE)	Expedida pela Anvisa para exercer atividades de produção, fabricação, extração, transformação, síntese, embalagem, reembalagem, importação, exportação, armazenagem, expedição ou distribuição de IFA.
Autorização Especial de Funcionamento (AE)	Expedida pela Anvisa para as atividades de produção, fabricação, extração, transformação, fracionamento, manipulação, embalagem, reembalagem, distribuição, transporte, importação e exportação de substâncias controladas pela Portaria nº 344, de maio de 1998.
RDC nº 186/2004	Dispõe sobre a notificação de insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias.
RDC nº 250/2005	Criou o programa de insumos farmacêuticos ativos.
RDC nº 204/2006	Determina que todos os estabelecimentos que importem, exportem, distribuam, armazenem, fracionem ou embalem insumos farmacêuticos cumpram com as boas práticas de distribuição e fracionamento. Esta RDC foi alterada pela RDC nº 32/2010 para as atividades de distribuição e fracionamento.
RDC nº 30/2008	Estabeleceu a exigência do cadastramento de todos os IFA que são fabricados, importados, exportados, fracionados, armazenados, expedidos e distribuídos por empresas estabelecidas no Brasil.
RDC nº 57/2009	Instituiu a obrigatoriedade do registro de IFA no país, conforme cronograma estabelecido pela Instrução Normativa (IN) nº 15/2009.
INº 15/2009	–Dispõe sobre os IFA, prazos, cronograma e prioridades para a primeira etapa de implantação de registro.
RDC nº 45/2012	Definiu os estudos de estabilidade que devem ser conduzidos para os IFA.
RDC nº 39/ 2013	Dispõe sobre a concessão das CBP de Fabricação, Distribuição e/ou Armazenagem de Insumos Farmacêuticos.
IN nº 03/2013	Dispõe sobre os IFA, prazos e cronograma da segunda etapa de implantação de registro.
RDC nº 69/2014	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
IN nº 06/2015	Dispõe sobre a prorrogação do prazo relativo ao registro de IFA estabelecido no inciso III do Artigo 3º da IN nº 3/2013 (revogada pela Instrução Normativa nº 14/2016).
IN nº 14/2016	Dispõe sobre a regularidade de uso dos insumos farmacêuticos ativos dispostos na IN nº 3/2013.

Quadro 2: Arcabouço legal que define a exigência regulatória para o setor farmoquímico  
Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016.

Diante do exposto, observa-se que o marco regulatório para o setor farmoquímico brasileiro foi a publicação da RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, cujo objetivo é regulamentar o registro de insumos farmacêuticos ativos, produzidos ou importados no Brasil, porém vale ressaltar que o artigo 18 da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, já dispunha da obrigatoriedade de registro de IFA, embora somente 33 anos após a vigência da lei é que o registro de IFA foi regulamentado no Brasil. Outra questão importante é que a exigência de registro está para apenas 30 insumos farmacêuticos ativos.

## 2.5 O INÍCIO DA CADEIA LOGÍSTICA FARMACÊUTICA

Segundo Neto (2012), a logística é uma parte integrante de um conjunto maior de atividades no gerenciamento da cadeia de suprimentos: o *Supply Chain Management*, ou seja, ela é a integração dos diversos processos de negócios e organizações, desde o usuário final até os fornecedores originais, que proporcionam os produtos, serviços e informações que agregam ao cliente.

O transporte de medicamentos tem diversas peculiaridades, visto que para conservação da sua qualidade, integridade e eficácia terapêutica, requer a manutenção de sua estabilidade com cuidados específicos. Desta forma, a logística farmacêutica se torna um desafio para o transporte e a armazenagem de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos que requerem cuidados diferenciados dos demais produtos (CARVALHO, 2012).

Segundo CARVALHO (2012), a logística é um conjunto de procedimentos realizados junto a cadeia de suprimentos com o objetivo de planejar, controlar e estruturar o fluxo de armazenamento, visando manter as informações dos produtos desde o ponto de origem até o consumidor final. Diante do exposto, a logística farmacêutica não é muito diferente, porém além de englobar todo este conceito de logística, soma diferentes atividades importantes como armazenagem, distribuição e transporte de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos com a finalidade da manutenção da segurança e eficácia do medicamento até o final da cadeia logística farmacêutica (CARVALHO, 2012).

No início da cadeia farmacêutica temos a transformação de intermediários químicos e extratos vegetais em farmoquímicos, também denominados de insumos farmacêuticos ativos, permitindo ainda a criação de novos ativos através da biotecnologia. As transformações ao longo da cadeia podem ocorrer por meio de processos físicos, químicos e/ou biotecnológicos, a fim de produzir no final do processo medicamentos para tratamento e prevenção de doenças no ser humano (SANTOS *et al.*, 2010).

Após as etapas de pesquisa clínica desenvolvida em centros de pesquisas, bem como a pesquisa e desenvolvimento do medicamento, sua produção e controle de qualidade na indústria farmacêutica até a disponibilização ao paciente acometido pela doença, o medicamento passa por uma extensa rede de processos de pesquisa e desenvolvimento, de produção, de controle de qualidade, de distribuição e de transporte, visando atender às normas sanitárias de boas práticas (BRASIL, 1976).

As normativas sanitárias nacionais e internacionais abrangem a atividade de transporte de medicamento, logo a mesma deve ser executada sob controle técnico (Brasil, 1976). Desta

forma, todo impacto da cadeia da logística farmacêutica deve ser considerado para qualidade final do medicamento, ou seja, desde a aquisição do insumo farmacêutico até a disponibilização ao paciente consumidor (BARROS, 2012).

Na importação por via marítima são observadas diversas classes de produtos sob vigilância sanitária, bem como insumos farmacêuticos e insumos farmacêuticos ativos. Todos transportados em contêineres de aço, cujas especificações são padronizadas internacionalmente para atender a um complexo sistema logístico multimodal e possibilitar o transporte de diversas mercadorias com segurança e eficiência. O transporte em contêineres inovou o comércio internacional, tornando-se um dos mais importantes modelos de inovação logística da atualidade. Entretanto, a não segregação por classes de produtos e a falta de um sistema de controle de temperatura do ambiente gera preocupação ao longo da cadeia de transporte, visto que os processos apresentam perigo à saúde da população, bem como prejuízos ao consumidor e fabricantes (D'ÁVILA *et al.*, 2016). Logo, estes riscos só aumentam se considerarmos o início da cadeia logística farmacêutica, ou seja, o transporte de insumos farmacêuticos e insumos farmacêuticos ativos.

Segundo D'ÁVILA *et al.* (2016), nas normas de containerização, elaborados por empresas locadoras de contêineres, as cargas estão frequentemente sujeitas às tensões climáticas, seja, durante a armazenagem, durante a estufagem dos contêineres ou durante todo o período a bordo nos navios transoceânicos, passando por diferentes zonas climáticas. Desta forma, a umidade relativa no interior do contêiner pode variar, assim como a temperatura pode diminuir ou aumentar, influenciando diretamente a estabilidade física de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos, colocando em perigo sua eficácia terapêutica (D'ÁVILA *et al.*, 2016).

Segundo a RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, é dever da empresa detentora do registro garantir a conservação de todas as mercadorias importadas até o consumidor, através da avaliação do controle de qualidade dos produtos antes de apresentá-lo para consumo. Problemas de estabilidade em medicamentos disponibilizados para consumo infringem as normas sanitárias de qualidade, aumentando os riscos à segurança e à qualidade dos produtos farmacêuticos, essenciais à saúde da população, além de configurar infração sanitária (D'ÁVILA *et al.*, 2016).

O grande desafio da logística farmacêutica no Brasil é a falta de normas sanitárias específicas para as Boas Práticas de Transporte e Armazenagem de Produtos sob Vigilância Sanitária, inclusive os insumos farmacêuticos ativos registrados e não registrados, visto que o

conjunto de normas publicadas ao longo dos anos não apresentam as condições operacionais e de qualidade para que o transporte destes produtos seja realizado conforme as diretrizes de boas práticas. Logo, não se observa um padrão de especificidade com procedimentos unificados para realização do trabalho de logística farmacêutica, deixando o setor de transporte e de armazenagem de produtos farmacêuticos a mercê de normas sanitárias simplificadas e com baixo nível de complexidade, dificultando a integração das diferentes áreas da logística e impossibilitando o cumprimento e atendimento aos padrões de qualidade exigidos no registro do medicamento (CARVALHO, 2012; ENCINA, 2012).

### 2.5.1 Os Modais de Transporte

O transporte é a parte da logística responsável pelo deslocamento de cargas e pessoas para as empresas, uma atividade nobre na garantia da qualidade do produto final, sendo a última etapa do ciclo crítico de atividades que a empresa desempenha. Caso seja mal administrado ou executado, ocasionará desgastes com o cliente final, podendo criar uma reputação negativa para a empresa (GUEDES, 2015).

Segundo GUEDES (2015) o transporte de cargas no Brasil faz parte praticamente de todos os sistemas produtivos, participando da disponibilização das demandas produtivas do mercado, podendo ser definido como um dos elementos essenciais de crescimento da economia do país.

No Brasil há cinco tipos de modais de transporte, que são: aéreo, ferroviário, aquaviário, dutoviário e rodoviário. Cada tipo de transporte apresenta sua importância à medida que o sistema modal realiza a cobertura da distância, pelo volume de tráfego, pelas vantagens e desvantagens apresentadas (ENCINA, 2012). O Gráfico 1 ilustra cada um dos tipos de modais de transporte em território nacional.



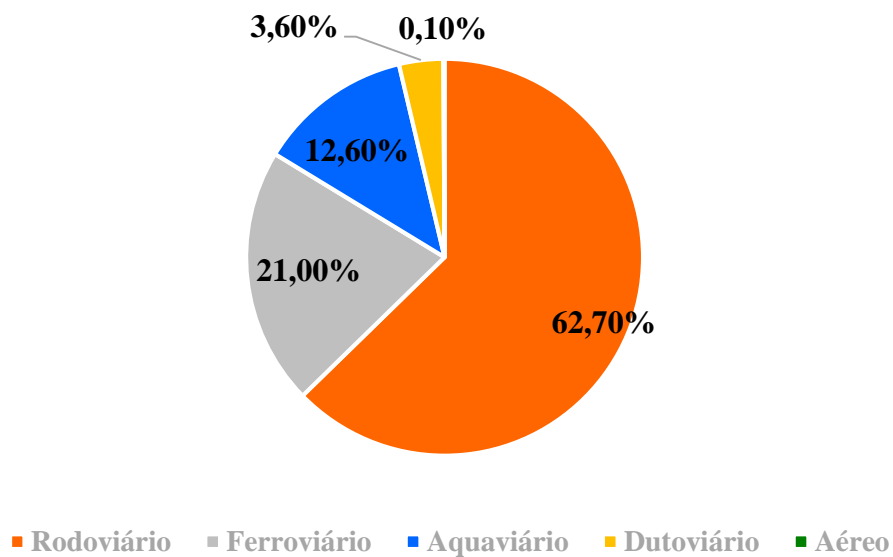


Gráfico 1: Matriz de transporte de cargas do Brasil, em 2016.

Fonte: Própria, 2019.

O modal aéreo é o mais adequado para mercadorias de alto valor agregado e/ou pequenos volumes, ou com urgência na entrega, sendo este modal bastante aplicado a medicamentos, apresentando vantagens sobre os demais modais: pela rapidez, segurança e redução do custo com o seguro (ENCINA, 2012). Entretanto, em 2016 o transporte aéreo representava apenas 0,10%, sendo ainda o menor percentual de utilização entre os modais de transporte no Brasil (ENCINA, 2012; ILOS, 2018a).

O modal ferroviário representa 21,0% do transporte de cargas no país em 2016, embora não seja um sistema ágil, apresenta menor custo de frete e proporciona o transporte de quantidades maiores, sem riscos de congestionamentos no trânsito (ENCINA, 2012; ILOS, 2018a). Devido a suas particularidades a malha ferroviária é mais utilizada para grandes volumes de cargas e longas distâncias, porém por ser o modal terrestre mais lento, os prazos de entrega são longos (GUEDES, 2015).

O modal dutoviário representa apenas 3,6% em 2016, sendo um meio de transporte bastante limitado, uma vez que é utilizado nas áreas de petróleo, gases, água etc, mediante as linhas de tubos ou dutos, onde o produto a ser transportado é movimentado por pressão (ENCINA, 2012; ILOS, 2018a).

O transporte rodoviário é o mais expressivo no Brasil, em 2016 representava 62,7% do transporte de cargas atingindo todos os pontos do país, ou seja, a integração do modal rodoviário alcança municípios, estados, regiões, distritos, propriedades rurais, etc (ENCINA, 2012; ILOS, 2018a). Esse modal é fundamental nas cadeias produtivas, pelo nível atingido de inclusão entre mercados, produtos e pontos de consumo (ENCINA, 2012). Segundo o Anuário da

Confederação Nacional de Transportes (CNT) – Material para Imprensa (2017), o transporte de cargas no Brasil fechou o ano de 2016 com 111.743 empresas, 273 cooperativas e 374.029 caminhoneiros autônomos registrados.

O transporte aquaviário, com 12,6% em 2016, é o modal mais utilizado no comércio internacional, ou seja, nas importações de cargas e na Região Norte do Brasil. As vantagens são a maior capacidade de carga e o menor custo de transporte (ENCINA, 2012; ILOS, 2018a). Mesmo com custos menores é prejudicado pela ineficiência na infraestrutura portuária, problemas com regulamentação, dependência de condições meteorológicas e distância dos centros produtivos (RIBEIRO, 2002; GUEDES, 2015).

Segundo publicação da Agência Nacional de Transportes Aquaviários - ANTAQ (ILOS, 2018b) *Dados Estatísticos do Setor Aquaviário 2017*, o estudo estatístico dos transportes aquaviários brasileiros, apresenta as movimentações em portos públicos e privados, tipos de navegações e características dos produtos transportados. Como resultado do estudo, observa-se que em 2017 a movimentação de produtos nos portos brasileiros chegou a 1,09 bilhão de toneladas, o que representa uma alta de 8,3% em comparação ao ano anterior. O tipo de carga principal que impulsionou esta alta foram os Granéis Sólidos, que obtiveram alta de 10,3% no mesmo período e representam 64% do total movimentado. Outros tipos de carga também tiveram alta nas quantidades movimentadas: Granéis Líquidos obtiveram alta de 3,8% e representam 21% do total movimentado; já as cargas em Contêineres, na qual temos a importação de produtos sob Vigilância Sanitária, obtiveram alta de 6,1%, representando 10% do total movimentado; e Carga Geral Solta, que obteve alta de 7,6% e representa 5% do total (ILOS, 2018b).

## 2.6 O IMPACTO DO CONTROLE SANITÁRIO NO INÍCIO DA CADEIA LOGÍSTICA FARMACÊUTICA MARÍTIMA

A importação de produtos farmacêuticos e farmoquímicos movimentam bilhões de reais na indústria farmacêutica, entretanto a falta de controle sanitário no transporte e armazenamento podem gerar desvios de qualidade e prejudicar toda a cadeia logística, causando riscos à população em geral (SINDUSFARMA, 2016).

Sabe-se que grande parte das mercadorias relacionadas à saúde, neste caso medicamentos e IFA, são importadas por via marítima, sendo transportadas e, às vezes, armazenadas nos recintos alfandegados, em contêineres. Segundo D'ÁVILA *et al.* (2016),

apenas 30% dos contêineres possuem sistema de refrigeração, logo não é possível assegurar a manutenção das recomendações do fabricante conforme exigem as regulamentações sanitárias estabelecidas. Estes contêineres geralmente são fabricados para possibilitar segurança e eficiência no transporte das mais diversas mercadorias, não sendo prioridade a manutenção da qualidade, eficácia e segurança da cadeia logística farmacêutica (D'ÁVILA *et al.*, 2016).

Os contêineres são utilizados como recipientes de transportes desde 1956 e suas especificações são padronizadas internacionalmente para atender a um complexo sistema logístico multimodal e possibilitar o transporte de diversas mercadorias com segurança e eficiência (D'ÁVILA *et al.*, 2016).

### 2.6.1 O Sistema de Importação – Siscomex e Anvisa

A importação é a inserção no país de produtos ou serviços vindos do exterior, promovendo o intercâmbio entre países e, conseqüentemente, um mercado globalizado. Essa prática é eficaz para as empresas brasileiras, uma vez que impulsiona a adoção de novas tecnologias, gerando a modernização do setor industrial, além de preços competitivos, destinados à fabricação de materiais com maior produtividade e qualidade (VIEIRA, 2015).

Todo processo de importação é realizado no Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex), um programa que permite processar os registros dos documentos eletrônicos nas operações de importação e exportação. Trata-se de um *software* que interliga importadores, exportadores, despachantes, transportadores, agências bancárias à Secretaria de Comércio Exterior (Secex), à Secretaria da Receita Federal e ao Banco Central, a fim de agilizar e desburocratizar as operações de importação e exportação (VIEIRA, 2015).

Siscomex é um sistema utilizado pelo governo do Brasil, responsável por integrar as atividades de registro, acompanhamento e controle das operações de comércio exterior, mediante um fluxo único e automatizado de informações, desta forma, possibilita o acompanhamento da saída e ingresso de mercadorias no país. Os órgãos de governo intervenientes no comércio exterior podem, em diversos níveis de acesso, controlar e interferir no processamento de operações para uma melhor gestão de processos. Por intermédio do próprio Sistema, o exportador ou o importador trocam informações com os órgãos responsáveis pela autorização e fiscalização (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a).

O sistema administrativo das importações brasileiras compreende as seguintes modalidades conforme estabelece a Portaria SECEX nº 23/2011:

- Importações dispensadas de licenciamento;
- Importações sujeitas a licenciamento automático;
- Importações sujeitas a licenciamento não automático.

No caso da importação de bens e produtos sujeitos à vigilância sanitária, as importações são sujeitas a licenciamento não automático, ou seja, devem sempre passar pela análise prévia da Anvisa, dispostos no Capítulo XXXIX da RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, destinada à pessoa física ou jurídica, de direito público ou privado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a).

Segundo a AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (2018a) para saber se a importação pretendida requer Licença de Importação (LI), é necessário consultar o módulo “Tratamento Administrativo”, no próprio Siscomex, utilizando a classificação fiscal do produto, ou seja, a Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM). Esse módulo tem o propósito de informar se a importação pleiteada está sujeita a licenciamento de importação e, em caso positivo, quais órgãos do governo são responsáveis pela análise e autorização da importação. São órgãos anuentes: Anvisa; Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA); Departamento de Operações de Comércio Exterior (DECEX); Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro); Agência Nacional do Petróleo (ANP); Exército; dentre outros.

A Figura 1 ilustra o fluxo de análise de importações que ocorrem no Siscomex para importação de bens e produtos sujeitos à vigilância sanitária.

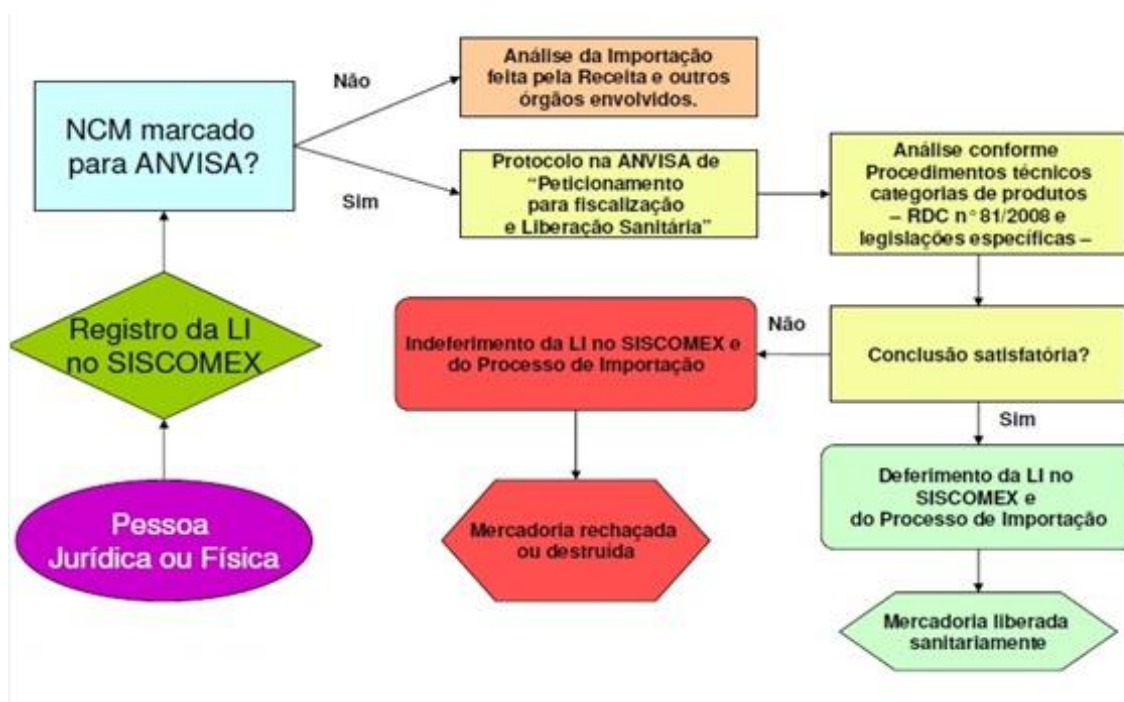


Figura 1: Fluxo de análise de importações – Siscomex e Anvisa.  
 Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a.

Além disso, o importador deve verificar se a operação pretendida está enquadrada nos termos dos artigos 14 e 15 da Portaria SECEX nº 23/2011, que disciplinam as situações em que há licenciamento automático e não automático.

Cabe destacar que o Registro do Licenciamento de Importação deverá ser feito pelo importador ou seu representante legal, habilitado, por meio do Siscomex – Módulo Importação. Desta forma, o importador será responsável perante a autoridade sanitária competente pela classificação do produto na Tabela de Tratamento Administrativo do Siscomex. No módulo Siscomex – Licenciamento de Importação, o usuário precisará preencher 4 fichas: “Ficha Básica”, “Ficha Fornecedor”, “Ficha Mercadoria” e “Ficha Negociação”.

Na “Ficha Básica” deverão ser preenchidas informações sobre o tipo de importador (se pessoa física, pessoa jurídica ou órgão diplomático), país de procedência da mercadoria, Unidade da Receita Federal (URF) de despacho e de entrada da mercadoria, e informações complementares para apresentar dados que não foram solicitados nos outros campos da Licença de Importação e que possam ser necessários à anuência.

No caso dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, o importador deverá obrigatoriamente registrar no campo "**Informações Complementares**" da Licença de Importação (LI):

- Número ou código da regularização da empresa importadora no tocante a Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE), especificando atividade (s) quando se tratar de importação de produtos pertencentes às classes de medicamentos, cosméticos, perfumes, produtos de higiene pessoal, saneantes, produtos médicos, produtos para diagnóstico *in vitro*, matéria-prima e insumos destinados à indústria farmacêutica; bem como as importações terceirizadas sob *status* de conta e ordem.

- Número ou código da regularização da empresa importadora de alimento no tocante a Licença/Alvará de Funcionamento junto ao órgão sanitário competente.

Já na “Ficha Fornecedor”, o interessado deverá informar se o Fabricante/Produtor é ou não é o Exportador. Para isso, o sistema fornece três opções de preenchimento:

- (1) Fabricante/Produtos é o Exportador;
- (2) Fabricante/Produtor não é o Exportador; e
- (3) Fabricante/Produtor é desconhecido.

Na "Ficha Mercadoria" são solicitadas informações sobre: NCM; Nomenclatura da Associação Latino-Americana da Integração (Naladi) – classificação obrigatória quando o país de procedência da mercadoria for membro da Aladi (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Cuba, Equador, México, Paraguai, Panamá, Peru, Uruguai e Venezuela); existência de Drawback automático; descrição do NCM; unidade de Medida Estatística; quantidade na Medida Estatística; entre outras. No caso de produtos sujeitos à vigilância sanitária devem ser apresentadas informações sobre a regularização do produto e respectiva validade junto à autoridade sanitária.

Ao final do processo, o interessado receberá um número LI, que deverá ser utilizado no momento do Peticionamento da solicitação de Fiscalização para Anuência de Importação na Anvisa. A importação de bens e produtos quando sujeitos ao licenciamento não automático no Siscomex, dispostas em NCM deverá atender aos procedimentos administrativos e exigências documentais integrantes do Capítulo XXXIX da RDC nº 81/2008.

Visando melhorar as orientações gerais para a submissão eletrônica de documentos, referentes aos processos de importação de produtos, por meio do Sistema Visão Integrada (Visão Integrada), disponível no Portal Siscomex, a Gerência de Controle Sanitário de Produtos e Empresas em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados – GCPAF no uso das atribuições, elaborou uma cartilha para harmonizar os procedimentos de peticionamento eletrônico dos processos de importação na modalidade Siscomex (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

## 2.7 DESENVOLVIMENTO DO SETOR FARMOQUÍMICO E FARMACÊUTICO NACIONAL E A IMPORTAÇÃO DE IFA

A institucionalização do Sistema Único de Saúde (SUS), pela Constituição Federal de 1988, as políticas de saúde pública desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, para acesso universal aos medicamentos pela população, bem como a criação dos Medicamentos Genéricos, buscavam desenvolver e estimular a produção nacional reduzindo as importações e compra de moléculas patenteadas. Além disso, as políticas de incentivo fiscais e financiamentos promovidos pelo Ministério da Saúde na década de 1980 beneficiavam os laboratórios nacionais que trabalhavam com cópia de medicamentos e produção de matérias-primas, o que promoveu um impacto positivo na estruturação e desenvolvimento do setor farmacêutico nacional (CORRÊA *et al.*, 2007).

O cenário do setor farmoquímico nacional entre as décadas de 1940 a 1980 foi marcado por interferências políticas protecionistas que favoreceram e impulsionaram o desenvolvimento do setor (DIAS *et al.*, 2016). Já na década de 1990, o setor farmoquímico vivenciou sua vulnerabilidade marcada pelo desequilíbrio estrutural, frente à abertura comercial às importações, com isenção total das tarifas, além da Lei de Propriedade Intelectual de 1996 (Lei de Patentes). Logo, a política de globalização evidenciou a fragilidade do setor farmacêutico nacional, quando comparamos sua capacidade tecnológica e potencial de inovação frente aos mercados internacionais (COSTA *et al.*, 2014).

No fim dos anos 1990, a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e publicação da Lei de Genéricos buscava dar continuidade ao crescimento do setor farmacêutico nacional aumentando sua competitividade. Porém, ao contrário do que se esperava com as políticas de abertura econômica, foram observados a desativação de unidades farmoquímicas e um *deficit* crescente na balança comercial, também evidenciado em 2018 (COSTA *et al.*, 2014). Contudo, os avanços nas políticas de saúde não significaram um ganho no sistema produtivo nacional, e todas as ações apenas fortaleceram as empresas de capital multinacional (DIAS *et al.*, 2016).

O setor farmoquímico nacional limita-se a formular e embalar princípios ativos (farmoquímicos) importados de mercados como Índia e China, sangrando divisas do país e reeditando, em versão moderna, o “Caminho das Índias” (BARREIRO & PINTO, 2010). Logo, a falta de um programa de investimento em pesquisa e inovação deixa o Brasil completamente dependente de insumos farmacêuticos importados (CASCIANO & BARROS, 2013).

Diferente do que ocorreu no Brasil, países como China e Índia buscaram desenvolver o suas indústrias farmacêuticas, estimulando a fabricação de medicamentos genéricos, sem interferência de políticas de saúde pública, estimulando à produção como incentivo de mercado, tornando-se grandes exportadores de medicamentos genéricos e IFA, principalmente para atender aos programas de saúde pública do Brasil (CORRÊA, 2007; DIAS *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar que as indústrias farmacêutica e farmoquímica brasileiras seguiram caminhos bem diferentes, enquanto o setor farmacêutico crescia com o capital e participação da empresa multinacional, muitas vezes em detrimento da indústria nacional, a Farmoquímica fechava suas portas dando lugar à importação (COSTA *et al.*, 2014, DIAS *et al.*, 2016).

Nas indústrias farmacêuticas multinacionais observa-se que as atividades que necessitam de maior capacidade tecnológica, principalmente aquelas associadas ao processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) e à produção de insumos farmacêuticos ativos, são direcionadas para os países desenvolvidos que detém maior capacidade tecnológica e inovação. Logo, cabem aos países menos desenvolvidos as atividades que não necessitam de grande qualificação de mão de obra, ou seja, atividades sem inovação tecnológica, sem agregar valor ao produto final e sem grandes impactos econômicos (DIAS *et al.*, 2016).

O setor farmoquímico no país conta com aproximadamente 20 empresas nacionais que trabalham com falta de investimento à produção, baixa interação com a indústria farmacêutica e alto custo de fabricação do IFA quando comparado ao valor do insumo importado. Não obstante, alguns laboratórios também não possuem a Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) exigida pela Anvisa. Desta forma, a disparidade entre a indústria farmoquímica nacional e a estrangeira compromete a capacidade produtiva do país, limitando o mercado aos insumos farmacêuticos ativos importados de produtores com maior capacidade produtiva e de baixo custo, como laboratórios chineses e indianos, que ainda atendem aos requisitos legais da Anvisa, como CBPF (DIAS *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2014).

O Gráfico 2 apresenta os gastos em milhões de dólares das importações brasileiras de IFA em 2006 e 2016.



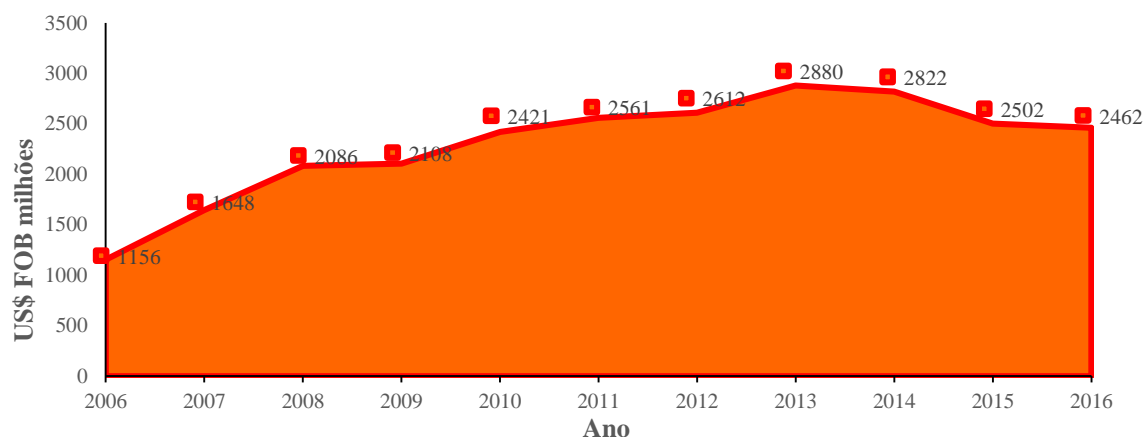


Gráfico 2: Importações brasileiras de IFA - US\$ FOB milhões – 2006 a 2016  
 Fonte: Própria, 2019.

Em 2015, o Brasil representava aproximadamente 2,5% do mercado farmacêutico mundial, ocupando a 7ª posição no ranking mundial, subindo sua posição quando comparado ao ano de 2010, onde ocupava a 10ª posição e, ficando abaixo da previsão para 2020 (5º lugar no ranking mundial), segundo a Figura 2. Logo, mantendo esta projeção no mercado farmacêutico o governo terá um gasto maior para atender às políticas de saúde pública (SINDUSFARMA, 2016). Entretanto, o elevado consumo em medicamentos não significa grandes investimentos em P&D no setor farmacêutico e farmoquímico brasileiro pelas indústrias nacionais e multinacionais (DIAS *et al.*, 2016).



Figura 2: Importações brasileiras de IFA 2006 – 2016.  
 Fonte: SINDUSFARMA, 2016.

A indústria farmacêutica brasileira atende menos de 17% da demanda nacional, enfrentando muitos gargalos para se desenvolver e competir com o mercado de IFA importados principalmente da Europa, China e Índia (DIAS *et al.*, 2016). Hoje os fabricantes de insumos farmacêuticos ativos precisam ser avaliados, segundo a resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que determina as boas práticas de fabricação de medicamentos, sendo um dos itens estabelecidos a qualificação de fornecedores. Além disso, vinte IFA avaliados como estratégicos para os programas de saúde pública devem ser registrados junto à Anvisa, de acordo com a Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Desta forma, o desenvolvimento de um parque nacional de produção de IFA representaria uma mudança estrutural na economia do país, por se tratar de uma etapa estratégica na produção de medicamentos, representando uma retomada de soberania na área de saúde (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a; DIAS *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2014).

## 2.8 CONTROLE DOS RISCOS SANITÁRIOS NA ARMAZENAGEM E TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS E IFA EM PORTOS, AEROPORTOS, FRONTEIRAS E RECINTOS ALFANDEGADOS

A Armazenagem de Produtos sob Vigilância Sanitária requer um gerenciamento do risco sanitário com aplicação sistemática e contínua de políticas, procedimentos, condutas e recursos na avaliação de riscos e eventos adversos que afetam a segurança, a saúde humana, a integridade profissional, o meio ambiente e a imagem institucional, a fim de garantir um produto com qualidade no final da cadeia logística (QUEIROZ *et al.*, 2016).

Segundo a Anvisa risco é a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e a gravidade de tal dano. Logo, é responsabilidade do gerenciador tomar decisões relativas aos riscos ou a ação para a redução das consequências ou probabilidade de ocorrência (QUEIROZ *et al.*, 2016). Desta forma, é imprescindível que todas as etapas de armazenagem, desde o IFA até a armazenagem do medicamento antes de chegar nas mãos do paciente, garantam sua qualidade e integridade, necessitando atender a legislação farmacêutica vigente e respeitando as Boas Práticas de Armazenagem.

Segundo a *The United States Pharmacopeia* (2012), as estratégias de gerenciamento dos riscos sanitários devem garantir que os interesses de cada organização sejam norteados através de práticas adequadas, controles e procedimentos, considerando sempre: a natureza dos medicamentos, os requisitos de distribuição sobre a rotulagem legível, exposição a condições

ambientais adversas, número de etapas na cadeia logística, instruções escritas do fabricante aos contratados, e produtos farmacêuticos em situação de risco de congelamento ou exposição a elevadas temperaturas (USP, 2012).

A USP (2012) cita como exemplos de riscos de causa:

1. Vibração: a agregação de alguns medicamentos, tais como proteínas;
2. Variações de temperatura: a mudanças de fase (fusão ou congelamento);
3. Perda de integridade: fraturas de vidro ou perda de esterilidade em produtos estéreis devido a mau acondicionamento no contentor durante o transporte;
4. A entrada de água ou oxigênio: aumento da degradação dos produtos.

Diante dos riscos de causa efeito ou desvios de qualidade apresentados pela USP (2012), observamos a importância da logística farmacêutica, bem como a cadeia de transporte e armazenamento de medicamentos, providenciando, sempre que necessárias condições favoráveis para manter a qualidade final do produto. A fim de assegurar as boas práticas de armazenagem de medicamentos, os laboratórios também devem monitorar os serviços de transporte e armazenagem de forma proativa. Além disso, a empresa responsável pela armazenagem e/ou transporte devem realizar auditorias periódicas, com a finalidade de garantir a conformidade e qualidade do serviço, avaliando sempre as condições do armazém, área de recepção e veículos de transporte (AMARAL, 2013).

O gerenciamento de risco dos produtos sob vigilância sanitária é um processo sistemático de avaliação e comunicação entre as partes, logo o controle de qualidade deve ser devidamente documentado e a sua eficácia monitorada. O manual da qualidade deve prever e documentar todas as atividades relacionadas ao controle de qualidade. Desta forma, a avaliação dos riscos na qualidade baseia-se em conhecimentos científicos e na experiência com o processo, assegurando a proteção aos doentes (UE, 2013).

Segundo o UNIÃO EUROPÉIA (2013), o sistema de qualidade é responsabilidade da administração da empresa e exige a participação ativa da direção, porque os serviços de armazenagem e transporte de medicamentos devem ter estabelecidos responsabilidades, procedimentos e princípios de gestão de risco para a execução das atividades. Desta forma, as atividades devem ser definidas e sistematizadas, identificando as etapas críticas, justificando as alterações significativas e validando, sempre que necessário, a fim de garantir que o produto mantenha sua qualidade e integridade durante o armazenamento e/ou o transporte.

A atribuição da responsabilidade técnica na cadeia logística de medicamentos e IFA tem um papel importante na promoção da saúde e segurança do paciente, devendo trabalhar para minimizar riscos e erros. Nesse contexto, a correta armazenagem e transporte dependem de funcionários treinados, em número suficiente para efetuar todas as tarefas sob responsabilidade da empresa. As responsabilidades individuais devem ser previamente definidas e conhecidas pelos colaboradores e devem ser registradas (UE, 2013).

O Responsável Técnico (RT) deve garantir o cumprimento dos requisitos técnicos exigidos por cada carga, além de garantir que as instalações estejam em condições higiênico-sanitárias satisfatórias, ou seja, instalações limpas, secas, com limites de temperatura e umidade aceitáveis. Também é responsabilidade do RT treinar os envolvidos, realizar análise técnica e direcionar a carga para o armazém correspondente e acompanhar a armazenagem das cargas sob Vigilância Sanitária.

É responsabilidade do RT, conduzir todas as auditorias internas de Boas Práticas de Armazenagem (BPA), emitir, encaminhar e arquivar em meio físico e em sistema computadorizado toda a documentação relacionada às auditorias internas de BPA. Também é responsabilidade do RT realizar o acompanhamento das não conformidades detectadas e gerenciar as ações estabelecidas neste procedimento.

As auditorias devem certificar que as exigências de Boas Práticas de Armazenagem, do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde estão sendo atendidas, através da:

- Identificação dos pontos críticos das áreas auditadas;
- Antecipar e prevenir problemas futuros;
- Oferecer uma visão constante da necessidade de melhorias;
- Preparar as áreas para auditorias externas;
- Oferecer ao auditado uma forma de garantir a qualidade de seus serviços.

Os produtos sob Vigilância Sanitária devem ser armazenados separadamente, de acordo com sua classe terapêutica, a fim de manter sua integridade e evitar a contaminação, além disso, eles devem estar protegidos contra os efeitos nocivos da luz, da temperatura, da umidade e de outros fatores externos, sempre respeitando as exigências das condições de armazenamento de cada produto (AMARAL, 2013).

Podemos considerar o monitoramento da temperatura e umidade como o mais importante meio de controle das condições adequadas de armazenagem de produtos sob

vigilância sanitária, visto que uma variável pode promover o desvio de qualidade do medicamento e/ou IFA comprometendo toda cadeia logística farmacêutica.

### 2.8.1 Controle de Temperatura e Umidade nos Armazéns

O monitoramento da temperatura e umidade deve ser realizado por aparelhos calibrados dispostos em diferentes pontos, atendendo aos procedimentos adequados. Devem-se considerar os fatores ambientais como: luz, temperatura, umidade e limpeza das instalações (AMARAL, 2013).

Antes da utilização da área de armazenamento, deve ser feito um mapeamento inicial de temperaturas, ou seja, a qualificação térmica da área, em condições representativas, a fim de verificar a localização para instalação dos equipamentos de monitorização da temperatura, assegurando que os dispositivos estejam posicionados nas áreas onde foram registrados os extremos de flutuações. O mapeamento deve ser repetido de acordo com os resultados da avaliação dos riscos ou sempre que ocorrerem alterações significativas na instalação ou no equipamento de controle de temperatura (UE, 2013).

Os equipamentos utilizados para monitorar a temperatura devem ser calibrados em intervalos definidos numa análise de risco e de confiabilidade, atendendo a norma de medição nacional ou internacional.

O armazém deve possuir um sistema de alarme para alertar sempre que forem registrados desvios nas condições de temperatura e umidade predefinidas. Os níveis de alarme devem ser devidamente definidos e os alarmes devem ser testados regularmente para assegurar o seu bom funcionamento. É relevante que as atividades de reparação, manutenção e calibração dos equipamentos sejam devidamente registradas e os resultados arquivados (UE, 2013).

### 2.8.2 Garantia da Qualidade na Armazenagem

A empresa deve realizar uma triagem para verificar a validação de processos essenciais e qualificação dos equipamentos, sempre que necessário, assegurando o correto funcionamento dos mesmos. A qualificação e/ ou validação deve ocorrer antes do início das operações e após qualquer alteração referente à manutenção ou reparação (AMARAL, 2013).

Os prestadores de serviços devem estar qualificados através da Gestão de Fornecedores, ou seja, cumprir todos os requisitos legais e técnicos. Além disso, a empresa deve estar legalmente habilitada para armazenagem de produtos sob Vigilância Sanitária e atender aos requisitos legais definidos pela Anvisa.

## 2.9 A INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA E UMIDADE NA ESTABILIDADE DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

O estudo de estabilidade tem o objetivo de avaliar a qualidade, pureza, segurança, identidade e sua eficácia durante o prazo de validade e também após seu término (MACHADO, 2011). A estabilidade também pode ser definida como o tempo durante o qual a matéria prima se mantém dentro dos limites especificados, ou seja, nas mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação. Além disso, a estabilidade do IFA, assim como do medicamento, é o período de tempo compreendido entre o momento no qual o produto está sendo fabricado àquela em que sua potência está reduzida a não mais do que 10%, desde que os produtos de degradação estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos (FERRAZ, 2016; TABORIANSKI, 2003; VEHABOVIC *et al.*, 2003; STULZER *et al.*, 2006).

Com o intuito de prever o prazo de validade dos insumos farmacêuticos ativos, assim como dos medicamentos, nos diferentes climas, o mundo foi subdividido em zonas climáticas com diferentes especificações de temperatura e umidade, a fim de possibilitar a comercialização de produtos em diferentes zonas climáticas (CARVALHO *et al.*, 2005). O Brasil, em função do posicionamento geográfico, é classificado como zona climática IV, quente e úmida (WHO, 2004).

No Brasil, zona climática IV, os procedimentos seguidos pelas indústrias farmacêuticas para realização dos ensaios de estabilidade estão no Guia de Estudos de Estabilidade publicado na Resolução-RE n° 01 de 29 de julho de 2005 (BRASIL, 2005) e, complementando os procedimentos, tem-se a Resolução RDC n° 45, de 9 de agosto de 2012, que prevê a realização do estudo de estabilidade dos insumos farmacêuticos ativos. Nestes documentos a Anvisa define três tipos de estudos: acelerado, longa duração, acompanhamento (BRASIL, 2012), conforme Tabela 1.

Tabela 1: Tipos de estabilidade

Tipo de Estudo de Estabilidade	Condições de Temperatura e Umidade	Frequência	Objetivo
Acelerada	40°C ± 2°C/ 75% ± 5% UR	0, 3 e 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento;</li> <li>• Isolar, identificar e caracterizar produtos de degradação;</li> <li>• Determinar o prazo de validade provisório e condições de armazenamento.</li> </ul>
Longa Duração	30°C ± 2°C/ 75% ± 5% UR	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabelecer e confirmar o prazo de estabilidade;</li> <li>• Recomendar as condições de armazenamento obtidas no estudo acelerado.</li> </ul>
Acompanhamento	30°C ± 2°C/ 75% ± 5% UR	A cada 12 meses	Verificar se o produto farmacêutico mantém suas características, conforme os resultados Estudo de Longa Duração.

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005.

A estabilidade química dos insumos farmacêuticos ativos é uma questão de grande preocupação, uma vez que afeta a segurança e a eficácia do medicamento. As diretrizes da RE n° 01/2005, assim como FDA e da *International Conference on Harmonisation* (ICH) estabelecem os requisitos para teste de estabilidade, a fim de entender como a qualidade de uma substância ativa e o medicamento variam com o tempo sob influência de fatores ambientais. O conhecimento da estabilidade da substância ativa ajuda a selecionar a formulação e os testes adequados, além de fornecer condições adequadas de armazenamento e prazo de validade, o que é essencial para a documentação regulamentar (BLESSY *et al.*, 2014).

Entre as diretrizes previstas para o estudo de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, a Resolução RDC n°45/2012, determina que o estudo de estabilidade contemple a quantificação de produtos de degradação assim como método analítico correspondente para sua identificação (BRASIL, 2012). Entretanto, essas diretrizes são muito gerais na condução da degradação forçada e não fornecem detalhes sobre a abordagem prática para o teste de estresse. Embora os estudos de degradação forçada sejam um requisito regulatório e uma necessidade científica durante o desenvolvimento de medicamentos, não são considerados como um requisito para o programa de estabilidade formal (BLESSY *et al.*, 2014). E os procedimentos para sua realização não estão claramente definidos pelo guia de estabilidade da ICH, assim como por outros órgãos regulatórios (SILVA *et al.*, 2009).

A Resolução RDC n° 53, de 4 de dezembro de 2015, estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares e, define que os produtos de degradação são impurezas resultantes de alterações químicas que surgem durante a fabricação ou armazenamento do medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015b). Como exposto, os produtos de degradação são impurezas resultantes da degradação do princípio ativo ou excipientes de uma formulação e podem surgir com armazenamento do medicamento, diante de situações de estresse sendo resultantes de efeitos da exposição à luz, temperatura, pH, umidade e transporte. Podem também ser originados das características inerentes ao fármaco em contato com os excipientes, ou devido ao contato com a embalagem primária, podendo assim resultar na ineficácia terapêutica do fármaco (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010b).

Segundo COSTA (2017) é importante que o estudo de degradação forçada promova a geração de produtos de degradação mediante estresse do IFA e produto acabado e, por conseguinte, forneça subsídios para o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade. A RDC n° 53/2015 define luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/básica e oxidação como as condições de estresse para realização dos estudos de degradação forçada nos IFA e medicamentos. Logo, o desenvolvimento de tais metodologias indicativas de estabilidade, fornecem especificidade e seletividade adequadas, fornecendo dados sobre as possíveis rotas de degradação de um determinado produto (COSTA, 2017),

É fundamental conhecer os produtos de degradação do insumo farmacêutico ativo, a fim de que se possa desenvolver um método que realmente indique somente seus produtos de degradação após realização de estresse no produto farmacêutico e, não as impurezas oriundas da rota de síntese de fabricação do fármaco, tais como solventes. Além disso, é mais do que necessário conhecer o perfil de impurezas do IFA relacionado à estrutura do fármaco, através de um estudo científico, para identificar quais as reações químicas em que a molécula possui maior suscetibilidade para gerar degradação. Feito o estudo, é possível conduzir os testes de estresse sob condições drásticas ou não, de degradação (FERRAZ, 2016).

Para os estudos de degradação forçada não há especificação nas diretrizes regulatórias sobre as condições de pH, temperatura e agentes oxidantes específicos a serem utilizados. Contudo, o teste inicial deve ter como objetivo encontrar as condições que degradam o medicamento em aproximadamente 10% (BLESSY *et al.*, 2014). Algumas condições usadas



principalmente para estudos de degradação forçada são apresentadas na Tabela 2 (NGWA, 2010).

Tabela 2: Condições mais utilizadas para estudos de degradação forçada.

Tipo de degradação	Condições experimentais	Condições de armazenamento	Tempo de amostragem (dias)
<b>Hidrólise</b>	IFA de controle (sem ácido ou base)	40 ° C, 60 ° C	1,3,5
	0,1 M de HCl	40 ° C, 60 ° C	1,3,5
	NaOH 0,1 M	40 ° C, 60 ° C	1,3,5
	Controle de ácido (sem IFA)	40 ° C, 60 ° C	1,3,5
	Controle base (sem IFA)	40 ° C, 60 ° C	1,3,5
	pH: 2,4,6,8	40 ° C, 60 ° C	1,3,5
<b>Oxidação</b>	3% H	25 ° C, 60 ° C	1,3,5
	Controle de peróxido	25 , 60	1,3,5
	Azobisisobutironitrilo (AIBN)	40 , 60	1,3,5
	Controle AIBN	40 , 60	1,3,5
<b>Fotolítico</b>	Luz 1 × ICH	N / D	1,3,5
	Luz 3 × ICH	N / D	1,3,5
	Controle de luz	N / D	1,3,5
<b>Térmico</b>	Câmara de calor	60 ° C	1,3,5
	Câmara de calor	60 ° C / 75% RH	1,3,5
	Câmara de calor	80 ° C	1,3,5
	Câmara de calor	80 ° C / 75% RH	1,3,5

Fonte: NGWA, 2010.

A temperatura influencia diretamente na estabilidade química do insumo farmacêutico, bem como do medicamento que será produzido a partir dele, sendo a variável mais importante dentre os fatores ambientais envolvidos na degradação de produtos farmacêuticos (KOMMANABOYINA; RHODES, 1999). Logo, o estudo de degradação forçada inclui os efeitos causados pela variação da temperatura, umidade quando apropriado, oxidação, fotólise e suscetibilidade à hidrólise por extensa variação dos valores de pH, que são condições típicas de degradação de fármacos (SILVA *et al.*, 2009), conforme Tabela 3.

Tabela 3: Delineamento dos testes de degradação forçada.

<b>Reação</b>	
Oxidação	A oxidação envolve a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron, ou a adição de um átomo eletronegativo ou radical. Muitas oxidações são reações em cadeia, que procedem lentamente sob a influência do oxigênio molecular.
Hidrólise	Para a avaliação da instabilidade sob a condição de hidrólise, também deve ser levado em consideração o pH do meio, pois íons hidrogênio e hidroxila podem acelerar ou retardar o processo de degradação.

(Continua)  
(Continuação)

Reação	
Fotólise	A reação de fotólise é iniciada após absorção de radiação eletromagnética. O estudo de fotoestabilidade é atualmente uma importante ferramenta para a indicação de estabilidade de fármacos e formas farmacêuticas dentro da indústria.
Estabilidade Térmica	A caracterização físicoquímica do princípio ativo do medicamento é importante, pois dessa forma, estabelece-se a carta de identidade do produto, possibilitando sua padronização e avaliação de pureza, tornando-o adequado para a realização do estudo de pré-formulação

Fonte: SILVA *et al.*, 2009.

Segundo OLIVEIRA (2011) a velocidade de degradação química aumenta com o aumento da temperatura. As moléculas precisam de uma energia mínima necessária, denominada energia de ativação, para promover colisões entre elas e favorecer reações, obedecendo à lei de ação de massas, logo o aumento da temperatura (calor) afeta a estabilidade química e física de várias formas farmacêuticas, sendo o calor um dos fatores determinantes da velocidade de decomposição do fármaco.

A umidade é outro fator ambiental que exerce grande influência na estabilidade de produtos farmacêuticos, visto que o aumento da umidade pode promover reações de hidrólise, uma das reações de degradação mais comuns em produtos farmacêuticos, pois pode ocorrer em meio aquoso ou por ação da umidade e afetar toda a cinética de degradação de fármacos, promovendo diminuição no teor do princípio ativo e aumento dos produtos de degradação. Não só os fármacos higroscópicos são sensivelmente degradados pela umidade relativa (UR) do ar, mas também fármacos não higroscópicos sofrem fenômenos de alteração, principalmente quando a umidade é associada aos efeitos de temperatura (SOUZA, 2014).

As reações de degradação química ocasionadas pela umidade são catalisadas pelas moléculas de água, que participam do processo de degradação química como um reagente, induzindo a hidrólise, hidratação, isomerização (SOUZA, 2014). A influência da água pode ser reduzida pela utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de sachês com dessecante ao recipiente de acondicionamento.

### 3 JUSTIFICATIVA

A importação de produtos farmacêuticos e farmoquímicos movimentam bilhões de reais na indústria farmacêutica, entretanto a falta controle sanitário no transporte e armazenamento podem gerar desvios de qualidade, como contaminação cruzada, contaminação em geral, avarias, quebras, conservação inadequada, falta de higiene, ausência de rastreabilidade e perda de identificação, que podem prejudicar toda a cadeia logística, causando riscos à população em geral.

De uma forma geral, pode-se dizer que devido à falta de legislação e monitoramento mais eficaz para o transporte e armazenamento de insumos farmacêuticos ativos, as empresas atuam conforme seu próprio manual de qualidade, não havendo uma padronização no cumprimento dos requisitos entre as mesmas. Neste sentido, o operador logístico é altamente responsável, tendo participação direta no fluxo de distribuição, cooperando na etapa da coleta, transporte e entrega, garantindo a integridade da carga.

Para um bom desempenho da cadeia logística seu gerenciamento deve planejar, implantar e controlar o fluxo, garantindo uma armazenagem padronizada e eficiente, além de econômica, dos insumos farmacêuticos ativos, produtos semiacabados e produtos farmacêuticos acabados, possibilitando a rastreabilidade das informações desde o ponto de origem até o ponto de consumo, visando preservar a qualidade e eficácia em cada etapa da cadeia com ênfase nas boas práticas de armazenagem e transporte (CARVALHO, 2012).

Diante do exposto, para preservar a qualidade e eficácia dos insumos farmacêuticos ativos faz-se necessário um consolidado de normas de boas práticas de armazenagem e transporte para insumos farmacêuticos ativos, com uma legislação sanitária clara, atualizada, que compreenda desde o início da cadeia de transporte e armazenagem com requisitos padronizados, a fim de evitar desvios de qualidade na cadeia logística farmacêutica, assegurando o cumprimento das boas práticas.

## 4 OBJETIVOS

### OBJETIVO GERAL

Levantar os riscos sanitários envolvidos no transporte e insumos farmacêuticos ativos (IFA) em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados e avaliar seu impacto dentro da logística farmacêutica. Além disso, analisar se todos estes riscos são dirimidos quando é aplicada a regulação sanitária vigente.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do trabalho são:

- I. Fazer o levantamento da legislação sanitária de transporte e armazenamento de IFA em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados desde a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária até dezembro de 2017;
- II. Mapear as etapas de desembaraço das cargas após sua nacionalização no Recinto Alfandegado em estudo;
- III. Levantar casos de recebimento incorreto de IFA em um recinto alfandegado capaz de provocar desvio de qualidade ocasionado durante o transporte e armazenamento;
- IV. Verificar se a legislação vigente de transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos ativos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados contempla as principais ações para garantir a qualidade dos IFA.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 LEVANTAMENTO DA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA

O levantamento da legislação sanitária de transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos foi conduzido de abril até dezembro de 2017. A pesquisa foi realizada no Portal da Anvisa, com especificidade em legislações sanitárias vigentes de transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos, e nas legislações sanitárias para Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados publicadas entre janeiro de 1999 até dezembro de 2017.

O levantamento das legislações sanitárias vigentes foi dividido em duas etapas:

- 1º Etapa: foram selecionados “Insumo Farmacêutico” e “Portos, Aeroportos e Fronteiras” como “assunto” para busca das legislações sanitárias;
- 2º Etapa: foi selecionado apenas “Insumo Farmacêutico” como “assunto” para busca das legislações sanitárias.

As duas etapas da busca foram realizadas por intermédio do sítio eletrônico “Portal Anvisa”, na Área de Legislações, durante todo o período de busca.

No ícone “Buscar por...”, localizado na área central da página, foi inserido, também em ambas as buscas, as palavras “armazenagem e transporte”, também exemplificadas nas Figuras 3 e 4.



Figura 3: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa.  
Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018.



Figura 4: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa com aplicação de filtro.  
Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018.

Na primeira etapa da busca houve a diferenciação, desta forma com o intuito de aperfeiçoar a busca, no canto direito da página foram feitas as seguintes considerações. A Figura 5 exemplifica a pesquisa.

- [Anvisa esclarece](#)
- [Consultas públicas](#)
- [Consulte a situação de documentos](#)
- [Petição Eletrônico](#)
- [SNGPC](#)

- REGULAMENTAÇÃO**
- ▶ [Agenda Regulatória](#)
  - ▶ [Participação Social](#)
  - [Propostas regulatórias](#)
  - [Análise de Impacto Regulatório](#)
  - [Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação](#)
  - [Legislação](#)
  - [Publicações](#)
  - [Notícias sobre regulação](#)

- ATUAÇÃO**
- [Regulamentação](#)
  - [Registros e Autorizações](#)
  - [Fiscalização e Monitoramento](#)
  - [Sistema Nacional de Vigilância Sanitária](#)
  - [Educação e Pesquisa](#)

- ASSUNTOS**
- [Agrotóxicos](#)
  - [Alimentos](#)
  - [Cosméticos](#)
  - [Laboratórios Analíticos](#)
  - [Medicamentos](#)
  - [Portos, Aeroportos e Fronteiras](#)
  - [Produtos para a Saúde](#)
  - [Saneantes](#)
  - [Sangue, Tecidos, Células e Órgãos](#)
  - [Serviços de Saúde](#)
  - [Tabaco](#)
  - [Farmacopeia](#)

- ACESSO À INFORMAÇÃO**
- [Institucional](#)
  - [Ações de dirigentes](#)

# Legislação

Acesse a planilha contendo as normas publicadas pela Anvisa! (Atualizada em 14.03.2018)  
 Problemas com as normas da Anvisa? Clique aqui!

Pesquisar por número do ato.  Pesquisar apenas nas ementas.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 203 de 26/12/2017

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 172 de 08/09/2017

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre os procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 125 de 30/11/2016

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 72, de 29 de dezembro de 2009, sobre o Regulamento Técnico que visa à promoção da saúde nos portos de controle sanitário instalados em território nacional, e embarcações que por eles transi...

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 41 de 01/09/2015

**Status:** Vigente com alteração  
**Ementa:** Estabelece normas de controle sanitário sobre a entrada de bens e produtos procedentes do exterior destinados à utilização em eventos de grande porte no País.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 34 de 07/08/2015

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69 de 08/12/2014

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 14 de 14/03/2013

**Status:** Revogado  
**Ementa:** DISPÕE SOBRE AS BOAS PRÁTICAS DE INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS DE ORDEM VEGETAL .

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57 de 16/11/2012

**Status:** Revogado  
**Ementa:** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos obtidos por culturas de células/fermentação, acrescenta o art. 1º - B e Anexo III à Resolução - RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005 e dá outras providências.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 48 de 31/08/2012

**Status:** Vigente  
**Ementa:** DISPÕE SOBRE A SUSPENSÃO DE EXIGÊNCIAS PREVISTAS NA RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA Nº 81 DE 05 DE NOVEMBRO DE 2008.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 45 de 09/08/2012

**Data de publicação no DOU:**

**De:**

**Até:**

**Tipo de Ato:**

- Todos
- Portaria - PRT
- Resolução da Diretoria Colegiada - RDC
- Resolução - RES
- Resolução - RE
- Instrução Normativa - IN
- Instrução Normativa Conjunta - INC
- Lei
- Lei Complementar - LC
- Decreto Lei - DL
- Decreto - DCT
- Decreto Legislativo - DCL
- Portaria Normativa Conjunta - PRTC
- Guia

**Assuntos:**

- Todos
- Agrotóxicos.
- Alimentos
- Cosméticos
- Farmacopeia
- Gestão Institucional, Protocolo e Taxas
- Insumos Farmacêuticos
- Laboratórios Analíticos
- Medicamentos
- Organização e Gestão do SNVS
- Outros Temas Transversais
- Portos, Aeroportos e Fronteiras
- Produtos para a Saúde
- Saneantes
- Sangue, Tecidos, Células e Órgãos
- Serviços de Interesse para a Saúde
- Serviços de Saúde
- Tabaco

**Status:**

- Todos
- Vigente
- Vigente e aberto a contribuição
- Vigente com alteração
- Revogado

**É um tema da agenda?**

- Todos
- Sim
- Não

Figura 5: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa com aplicação do período e filtros de busca. Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018.

- Data de publicação no DOU: selecionou-se o período de 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2017;
- Tipo de Ato: não foi selecionado um tipo de norma específica, logo todos os itens permaneceram marcados;
- Assuntos: selecionou-se apenas “Insumos Farmacêuticos” e “Portos, Aeroportos e Fronteiras”;
- *Status*: neste item observou-se que ao optar em marcar algum dos itens “vigente; vigente e aberto à contribuição; vigente com alteração; revogado” ocasionava um erro de busca, desta forma nenhum dos itens foram marcados;
- É um tema da agenda?: também nenhum item foi marcado.

Na segunda etapa da busca com o intuito de verificar todas as legislações pertinentes a “insumo farmacêutico”, no canto direito da página foram feitas todas as considerações da primeira etapa, porém foi marcado no “Assunto” apenas o item “Insumos Farmacêuticos”. A Figura 6 exemplifica a pesquisa.



- [Anvisa esclarece](#)
- [Consultas públicas](#)
- [Consulte a situação de documentos](#)
- [Petitionamento Eletrônico](#)
- [SNGPC](#)

- REGULAMENTAÇÃO**
- ▶ Agenda Regulatória
  - ▶ Participação Social
  - Propostas regulatórias
  - Análise de Impacto Regulatório
  - Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação
  - Legislação
  - Publicações
  - Notícias sobre regulação

- ATUAÇÃO**
- Regulamentação
  - Registros e Autorizações
  - Fiscalização e Monitoramento
  - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
  - Educação e Pesquisa

- ASSUNTOS**
- Agrotóxicos
  - Alimentos
  - Cosméticos
  - Laboratórios Analíticos
  - Medicamentos
  - Portos, Aeroportos e Fronteiras
  - Produtos para a Saúde
  - Saneantes
  - Sangue, Tecidos, Células e Órgãos
  - Serviços de Saúde
  - Tabaco
  - Farmacopeia

- ACESSO À INFORMAÇÃO**
- Institucional
  - Agendas de dirigentes

# Legislação

Acesse a planilha contendo as normas publicadas pela Anvisa! (Atualizada em 14.03.2018)  
 Problemas com as normas da Anvisa? Clique aqui!

Pesquisar por número do ato.  Pesquisar apenas nas ementas.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 203 de 26/12/2017

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 172 de 08/09/2017

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre os procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 125 de 30/11/2016

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 72, de 29 de dezembro de 2009, sobre o Regulamento Técnico que visa à promoção da saúde nos portos de controle sanitário instalados em território nacional, e embarcações que por eles transi...

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 41 de 01/09/2015

**Status:** Vigente com alteração  
**Ementa:** Estabelece normas de controle sanitário sobre a entrada de bens e produtos procedentes do exterior destinados à utilização em eventos de grande porte no País.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 34 de 07/08/2015

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69 de 08/12/2014

**Status:** Vigente  
**Ementa:** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 14 de 14/03/2013

**Status:** Revogado  
**Ementa:** DISPÕE SOBRE AS BOAS PRÁTICAS DE INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS DE ORDEM VEGETAL .

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57 de 16/11/2012

**Status:** Revogado  
**Ementa:** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos obtidos por culturas de células/fermentação, acrescenta o art. 1º - B e Anexo III à Resolução - RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005 e dá outras providências.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 48 de 31/08/2012

**Status:** Vigente  
**Ementa:** DISPÕE SOBRE A SUSPENSÃO DE EXIGÊNCIAS PREVISTAS NA RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA Nº 81 DE 05 DE NOVEMBRO DE 2008.

## Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 45 de 09/08/2012

**Data de publicação no DOU:**  
**De:** 01/01/1999  
**Até:** 31/12/2017

**Tipo de Ato:**

- Todos
- Portaria - PRT
- Resolução da Diretoria Colegiada - RDC
- Resolução - RES
- Resolução - RE
- Instrução Normativa - IN
- Instrução Normativa Conjunta - INC
- Lei
- Lei Complementar - LC
- Decreto Lei - DL
- Decreto - DCT
- Decreto Legislativo - DCL
- Portaria Normativa Conjunta - PRTC
- Guia

**Assuntos:**

- Todos
- Agrotóxicos.
- Alimentos
- Cosméticos
- Farmacopeia
- Gestão Institucional, Protocolo e
- Taxas**
- Insumos Farmacêuticos
- Laboratórios Analíticos
- Medicamentos
- Organização e Gestão do SNVS
- Outros Temas Transversais
- Portos, Aeroportos e Fronteiras
- Produtos para a Saúde
- Saneantes
- Sangue, Tecidos, Células e Órgãos
- Serviços de Interesse para a Saúde
- Serviços de Saúde
- Tabaco

**Status:**

- Todos
- Vigente
- Vigente e aberto a contribuição
- Vigente com alteração
- Revogado

**É um tema da agenda?**

- Todos
- Sim
- Não

Figura 6: Página de consulta as legislações sanitárias na Anvisa com aplicação do período e filtros de busca.  
 Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018.

### 5.1.1 Análise Crítica da Legislação Sanitária de Transporte e Armazenagem de Insumos Farmacêuticos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados

Foi realizada em janeiro de 2018 uma análise nos textos das legislações sanitárias vigentes que foram extraídas do Portal da Anvisa, conforme etapas detalhadas no item 5.1.1, a fim de verificar a presença de requisitos que detalham as boas práticas de transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos.

Para análise do conteúdo das legislações sanitárias vigentes foi construída inicialmente uma tabela em ordem cronológica crescente, onde foram descritos o tipo e número da legislação, seguida do ano de publicação e *status* da norma, em seguida a ementa e, finalmente, uma análise crítica.

## 5.2 MAPEAR AS ETAPAS DE DESEMBARAÇO DAS CARGAS APÓS SUA NACIONALIZAÇÃO NO RECINTO ALFANDEGADO EM ESTUDO

No Recinto Alfandegado estudado, foi realizado o mapeamento das atividades envolvidas no processo de desembaraço das cargas após sua nacionalização através do programa *Bizagi Modeler* versão 3.4.0.062 no período de fevereiro de 2019.

Para tal mapeamento foi utilizado o procedimento operacional padrão do recinto alfandegado em estudo, **P.OPE – 07 Recebimento, Inspeção, Armazenagem e Expedição de Produtos sob Vigilância Sanitária**, localizado na pasta de procedimentos do Armazém de Produtos sob Vigilância Sanitária, com cópia controlada pelo setor de Garantia da Qualidade. No procedimento tem-se descrito todas as atividades principais e documentação necessárias para o desembaraço das cargas após sua nacionalização no local de estudo.

### 5.3 RECEBIMENTO INCORRETO DE IFA E DESVIO DE QUALIDADE OCACIONADO DURANTE O TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO

O levantamento dos casos de recebimento incorreto de insumos farmacêuticos ativos no recinto alfandegado estudado foi conduzido entre o início de outubro de 2017 até o final de abril de 2018. Os dados foram coletados no sistema de *software* de Controle de Cargas Aduaneira Portuária (CCAP), utilizado em um Recinto Alfandegado no Porto do Rio de Janeiro, entre março de 2016 até março de 2018 através das solicitações de desunitização<sup>1</sup> de cargas. Inicialmente a proposta era levantar os casos de recebimento de insumos farmacêuticos no período apenas de 12 meses, ou seja, entre março de 2017 e março de 2018, entretanto, para uma melhor avaliação e diferenciação nas classes terapêuticas recebidas, o período da busca foi ampliado, iniciando a coleta de dados em março de 2016.

#### 5.3.1 Processo de Desunitização da Carga até sua Armazenagem no Sistema CCAP

Os dados foram coletados no sistema de *software* CCAP, utilizado no local do estudo, entre março de 2016 até março de 2018 através das solicitações de desunitização de cargas. Primeiramente, foi feito o *login* no sistema CCAP, selecionando na aba “Pátio” (Figura 7) a opção de “Solicitação de Desova” (Figura 8) e abertura da página, onde foi selecionado o período de busca no sistema CCAP (Figura 9). Após, o carregamento de todas as solicitações de desova no período da busca (Figura 10), foi assinalada a opção “Anvisa” que determina todas as cargas sob Vigilância Sanitária armazenadas do Armazém Climatizado (Figura 11).

---

<sup>1</sup> Desunitização de carga é a abertura de contêiner para retirada física da carga desconsolidada pelo Agente Desconsolidador.

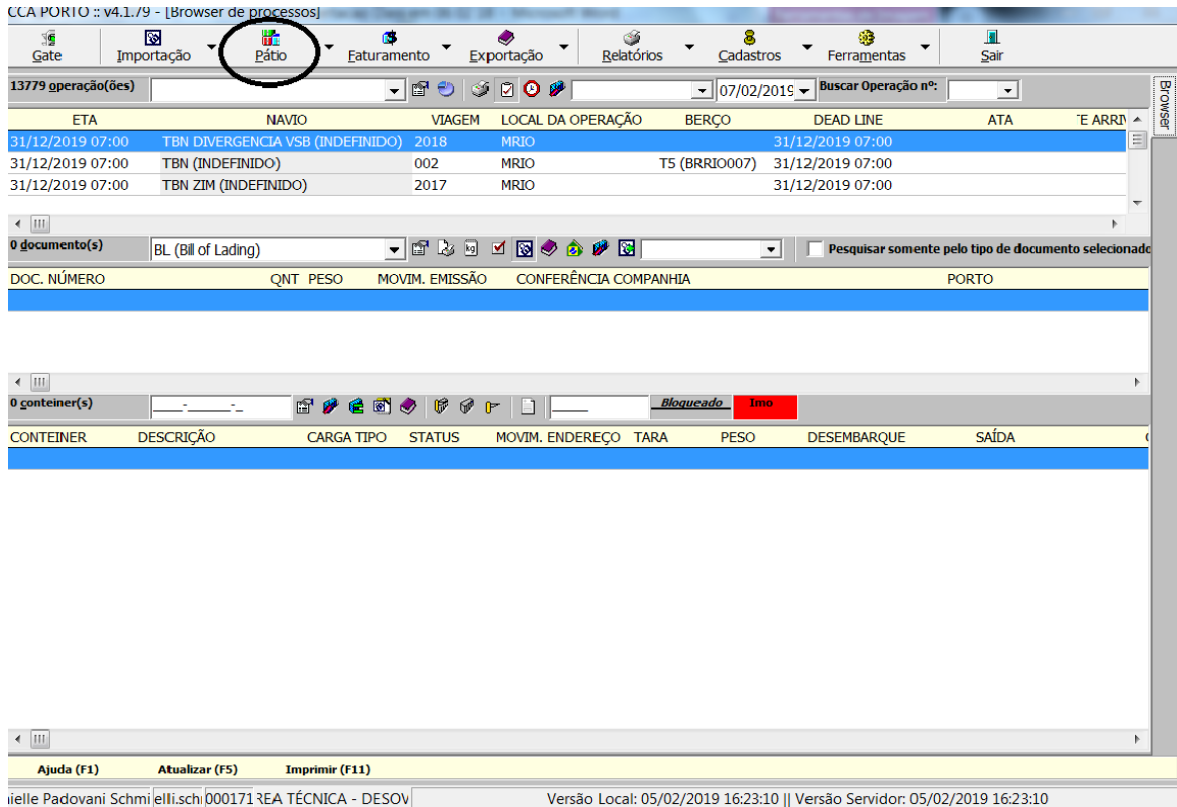


Figura 7: Etapas para desunitização no sistema CCAP – pátio.  
Fonte: CCAP, 2019.

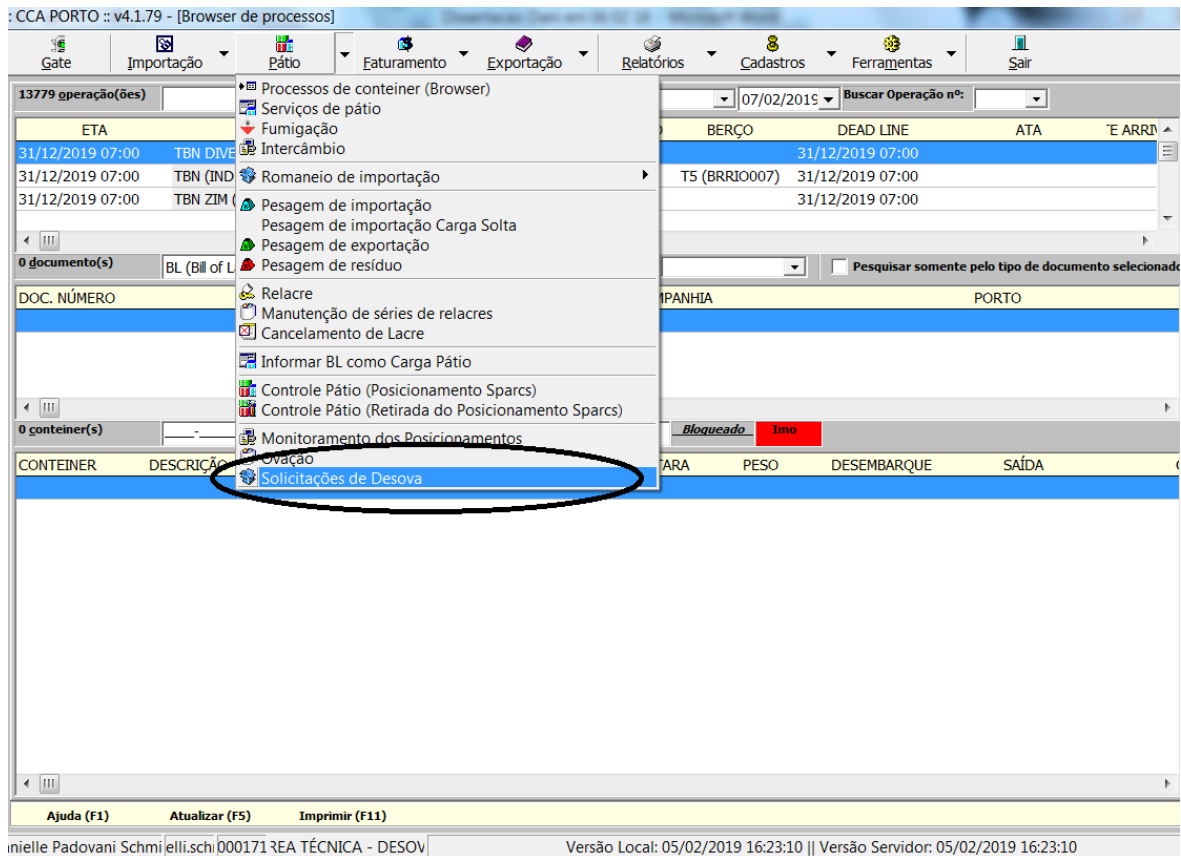


Figura 8: Etapas para desunitização no sistema CCAP – solicitação de desova.  
Fonte: CCAP, 2019.

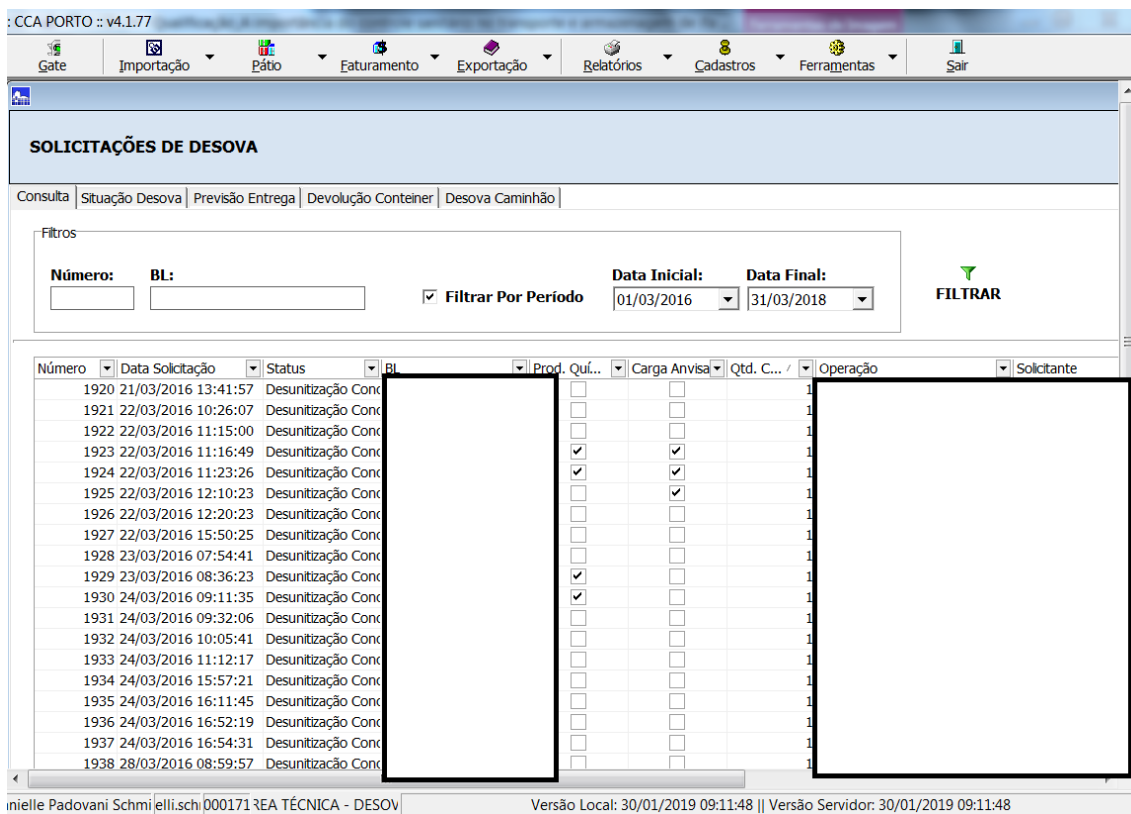


Figura 9: Etapas para desunitização no sistema CCAP – seleção do período de busca.  
Fonte: CCAP, 2019.

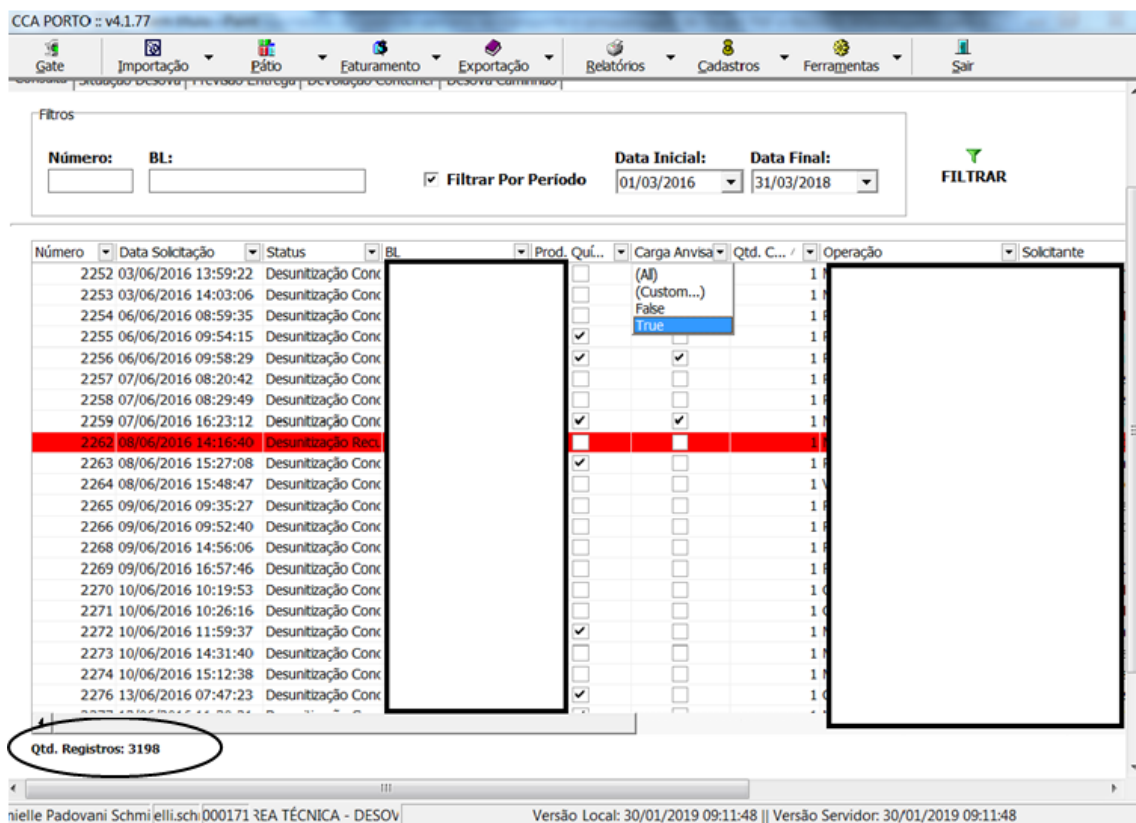


Figura 10: Etapas para desunitização no sistema CCAP – seleção para carga Anvisa.  
Fonte: CCAP, 2019.

CCA PORTO :: v4.1.77

Gate | Importação | Páto | Faturamento | Exportação | Relatórios | Cadastros | Ferramentas | Sair

Filtros

Número:  BL:   Filtrar Por Período Data Inicial: 01/03/2016 Data Final: 31/03/2018 **FILTRAR**

Número	Data Solicitação	Status	BL	Prod. Quí...	Carga Anvisa	Qtd. C...	Operação	Solicitante
1908	16/03/2016 11:08:09	Desunitização Reca...			<input checked="" type="checkbox"/>			
1917	21/03/2016 09:21:50	Desunitização Conc M			<input checked="" type="checkbox"/>			
1923	22/03/2016 11:16:49	Desunitização Conc A			<input checked="" type="checkbox"/>			
1924	22/03/2016 11:23:26	Desunitização Conc S			<input checked="" type="checkbox"/>			
1925	22/03/2016 12:10:23	Desunitização Conc F			<input type="checkbox"/>			
1948	29/03/2016 08:37:52	Desunitização Conc M			<input type="checkbox"/>			
1953	29/03/2016 14:54:56	Desunitização Conc A			<input checked="" type="checkbox"/>			
1954	29/03/2016 15:05:01	Desunitização Conc A			<input checked="" type="checkbox"/>			
1957	30/03/2016 10:35:19	Desunitização Conc U			<input checked="" type="checkbox"/>			
1959	30/03/2016 15:57:47	Desunitização Conc S			<input checked="" type="checkbox"/>			
1966	01/04/2016 08:20:31	Desunitização Conc S			<input type="checkbox"/>			
1972	01/04/2016 15:08:42	Desunitização Conc F			<input checked="" type="checkbox"/>			
1982	05/04/2016 08:20:03	Desunitização Conc M			<input checked="" type="checkbox"/>			
1984	06/04/2016 09:12:29	Desunitização Conc S			<input checked="" type="checkbox"/>			
2005	11/04/2016 15:50:59	Desunitização Conc M			<input checked="" type="checkbox"/>			
2006	11/04/2016 16:53:02	Desunitização Conc F			<input type="checkbox"/>			
2007	11/04/2016 16:56:26	Desunitização Conc M			<input checked="" type="checkbox"/>			
2008	12/04/2016 08:11:48	Desunitização Conc M			<input checked="" type="checkbox"/>			
2012	12/04/2016 16:09:33	Desunitização Conc A			<input type="checkbox"/>			
2015	13/04/2016 16:32:47	Desunitização Conc 2			<input checked="" type="checkbox"/>			

Qtd. Registros: 376

nielle Padovani Schmi |elli.sch |000171 REA TÉCNICA - DESOV | Versão Local: 30/01/2019 09:11:48 || Versão Servidor: 30/01/2019 09:11:48

Figura 11: Pedidos de desunitização no sistema CCAP – total de cargas Anvisa no período de busca. Fonte: CCAP, 2019.

Posteriormente, a seleção das cargas sob vigilância sanitária, foi feita a análise de todos os Conhecimentos de Embarque (CE)<sup>2</sup>, a fim de verificar qual das desunitizações correspondiam à armazenagem de insumo farmacêutico, objetivo do nosso estudo.

Finalizando, foram tabelados todos os insumos farmacêuticos recebidos, separando as informações em ordem crescente de chegada ao recinto alfandegado e, através desta ordem criou-se uma nomenclatura para cada contêiner, a fim de manter o sigilo nas informações registradas. Também foram descritos na tabela o nome dos insumos farmacêuticos de acordo com a Nomenclatura Brasileira Comum (NBC), tipo de contêiner utilizado para armazenar a carga durante o transporte, além da informação quanto ao tipo de transporte, ou seja, se a carga foi trazida como carga consolidada<sup>3</sup> (LCL – Carga Solta Consolidada) ou não (FCL – Embarque

<sup>2</sup> **Conhecimento de Embarque (CE) de Serviço ou Bill of Lading (BL)** é um documento subsidiário emitido para amparar o transporte de itens de carga que, por motivos operacionais ou de força maior, não tenham sido movimentados conforme planejado e previamente manifestado, e que, posteriormente, serão carregados em outra embarcação definida pela empresa de navegação ou agência de navegação que a represente.

<sup>3</sup> **Carga Consolidada** é o acobertamento de um ou mais conhecimentos de carga para transporte sob um único conhecimento genérico.

Marítimo em Contêiner). De posse das informações registradas acima, fez-se uma análise crítica dos resultados separando todos os recebimentos de insumo farmacêuticos considerados incorretos, em virtude do seu potencial em acarretar desvios de qualidade e perda da eficácia terapêutica.

Todas as informações foram organizadas em duas tabelas, sendo que na primeira foram descritas todas as solicitações de desunitização de insumos farmacêuticos ativos e excipientes, e na segunda foram selecionadas apenas as solicitações de desunitização de insumos farmacêuticos ativos capazes de gerar desvios de qualidade, segundo a análise crítica das informações.



#### 5.4 ANALISAR A LEGISLAÇÃO VIGENTE DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA NO BRASIL

De acordo com o resultado dos objetivos anteriores, foi feita uma análise da legislação sanitária vigente para o transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos ativos em portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados, com o intuito de verificar se constam nestas normas uma preocupação específica para qualidade do IFA. Para cumprir este objetivo foi feito um levantamento das principais ações que podem ser tomadas para evitar danos à qualidade do IFA, em março de 2019, de acordo com a experiência do recinto alfandegado estudado, e verificou-se se estas constam na legislação vigente.

## **6 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1 LEVANTAMENTO DA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA**

Após a finalização da busca no sítio eletrônico da Anvisa, verificou-se que a primeira etapa do levantamento, em que as expressões “Insumo Farmacêutico” e “Portos, Aeroportos e Fronteiras” foram empregadas como assunto da busca, gerou 55 legislações sanitárias, porém apenas 32 delas estavam vigentes. Além disso, das legislações vigentes apenas seis estavam dentro do assunto estudado, ou seja, armazenagem e transporte de insumos farmacêuticos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados.

Na segunda etapa da busca no sítio da Anvisa, em que apenas a expressão “Insumo Farmacêutico” foi empregada como assunto, foram geradas 12 legislações sanitárias, sendo que apenas nove estavam vigentes. Entretanto, das legislações vigentes três não se aplicam ao assunto, restando apenas seis legislações sanitárias vigentes, que também foram contempladas na busca realizada na primeira etapa, e, que dissertam sobre armazenagem e transporte de insumos farmacêuticos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados.

A Tabela 4 confere o resultado da busca com sete legislações sanitárias vigentes, contemplando todas as seis que foram encontradas nas duas etapas da busca e mais a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 346/2002 que trata do regulamento técnico para Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados.

Tabela 4: Resultado da busca das legislações sanitárias vigentes de transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados

Norma	Ano de Publicação	Ementa	Análise Crítica
<b>RDC n° 346</b>	De 16/12/2002  <i>Status:</i> Vigente com alteração	Aprovar, conforme Anexo I, o Regulamento Técnico para a Autorização de Funcionamento e Autorização Especial de Funcionamento de Empresas interessadas em operar a atividade de armazenar mercadorias sob vigilância sanitária em Terminais Aquaviários, Portos Organizados, Aeroportos, Postos de Fronteira e Recintos Alfandegados.	Primeiramente, a resolução possui mais de 15 anos de publicação. A mesma trata da garantia da qualidade que assegura que os serviços prestados sejam controlados de modo consistente, com padrões de qualidade apropriados para o desenvolvimento de todas as etapas de armazenagem de produtos sob vigilância sanitária, entretanto os quesitos precisam ser atualizados, a fim de padronizar os serviços prestados pelos Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados em todo território brasileiro, garantindo as boas práticas de armazenagem no início da cadeia logística farmacêutica.
<b>RDC n° 204</b>	De 14/11/2006  <i>Status:</i> Vigente com alteração	Determinar a todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos.	A resolução possui mais de 10 anos de publicação. A RDC n° 204/2006 trata o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, é uma resolução importante para o setor farmoquímico, entretanto não trata do transporte e armazenagem, sem tratar diretamente das condições do veículo com um <i>check list</i> para inspeção nas transportadoras e operadores logísticos.
<b>RDC n° 57</b>	De 17/11/2009  <i>Status:</i> Vigente	Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências.	A resolução estabelece os requisitos para registro de insumos farmacêuticos ativos com a finalidade de garantir a qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos no país, porém não trata da sua armazenagem e/ou transporte.
<b>RDC n° 45</b>	De 09/08/2012  <i>Status:</i> Vigente	Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.	A Resolução tem como objetivo prevenir, determinar ou acompanhar a data de reteste ou prazo de validade dos insumos farmacêuticos ativos. A mesma fala da armazenagem durante o estudo de estabilidade dos fármacos, a fim de garantir sua eficácia e qualidade durante toda cadeia logística farmacêutica. A questão do transporte é prevista quando o insumo farmacêutico durante o estudo é colocado em diferentes temperaturas.

(continua)

(continuação)

Norma	Ano de Publicação	Ementa	Análise Crítica
<b>RDC n° 69</b>	De 08/12/2014  <i>Status:</i> Vigente	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.	<p>A resolução estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos.</p> <p>A Seção I do Capítulo IV trata das Áreas de Armazenamento, porém não há direcionamento específico para operadores logísticos responsáveis pelo armazenamento de cargas.</p> <p>Segundo Art. 210º o contratante deve assegurar que a empresa contratada para o transporte dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos conheça e siga as condições apropriadas para o transporte e armazenamento. Porém, não há legislação direcionada para transporte de insumos farmacêuticos no país.</p>
<b>RDC n° 34</b>	De 07/08/2015  <i>Status:</i> Vigente	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos.	<p>A resolução trata a armazenagem de forma superficial, conforme prevê o Art. 28. As áreas de armazenagem devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem, não permitindo a contaminação cruzada e a contaminação ambiental.</p> <p>Com relação ao transporte a resolução também não é direcionada, apenas temos:</p> <p>Art. 103. As empresas fabricantes dos excipientes farmacêuticos devem utilizar transportadoras que possuam autorização e licença previstas na legislação vigente.</p>
<b>RDC n° 203</b>	De 26/12/2017  <i>Status:</i> Vigente	Dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa.	<p>A resolução trata da importação de produtos destinados exclusivamente para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, porém não trata de armazenagem e/ou transporte.</p>

Fonte: Própria, 2018.

A Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 346/2002 RDC trata da garantia da qualidade que assegura que os serviços prestados sejam controlados de modo consistente, com padrões de qualidade apropriados para o desenvolvimento de todas as etapas de armazenagem de produtos. A resolução informa a necessidade da habilitação de um profissional farmacêutico qualificado, responsável técnico perante esse órgão sanitário nos recintos alfandegados,

garantindo as boas práticas de armazenagem dos produtos importados sob anuência da Anvisa. Essa RDC faculta a responsabilidade técnica a um único responsável, caso assim deseje, de acordo com a seção IV. Visando a manutenção da qualidade, integridade e segurança dos produtos importados sob vigilância sanitária, esta resolução determina a existência equipamentos para o monitoramento de temperatura, além do acompanhamento através de registros que devem ser arquivados para análise dos fiscais da ANIVSA em inspeções periódicas. Para armazenagem de medicamentos e/ou insumos farmacêuticos pertencentes à Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998<sup>4</sup> e suas atualizações, alguns terminais devem possuir a Autorização de Funcionamento Especial (AE), logo que é exigido um local separado para a guarda desses produtos, trancados a chave e com restrições de entrada de pessoas.

A resolução RDC n° 346/2002 também trata de controles internos de qualidade da água potável para consumo humano, com coletas mensais para análise microbiológica e trimestrais para análises físico-químicas, além do monitoramento diário do cloro residual. Também é feito mensalmente o controle de vetores e reservatórios de doenças transmissíveis e animais peçonhentos em Terminais Alfandegados de Uso Público. Ressalta-se que os controles internos, segundo a supracitada norma, devem ser protocolados na Anvisa de acordo com sua realização.

A RDC n° 204, de 14 de novembro de 2006, dispõe do regulamento técnico de boas práticas de distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos, determinando que todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos atendam as diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, previstas no Anexo da Resolução. O Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos está dividido em 15 seções, que são:

1. Considerações Gerais;
2. Gerenciamento da Qualidade: abrangendo Princípios, Responsabilidades, Revisão da Qualidade do Insumo Farmacêutico e Autoinspeções da Qualidade;
3. Pessoal: abrangendo Generalidades; Treinamento e Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta;
4. Edifícios e Instalações: abrangendo Generalidades, Áreas de Armazenamento, Área de Fracionamento, Área de Controle da Qualidade, Áreas de amostragem, Áreas Auxiliares, Água, Sanitização e Gerenciamento de Resíduos;

---

<sup>4</sup> **Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998:** Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

5. Equipamentos: abrangendo Generalidades, Manutenção e Limpeza de Equipamentos, Calibração e verificação dos equipamentos e instrumentos de medição e ensaio e Sistemas Computadorizados;

6. Documentação e registros: abrangendo Generalidades, Sistema de Documentação, Registros de Limpeza, Sanitização, Manutenção e Uso dos Equipamentos, Salas e Áreas, Especificações de Insumos farmacêuticos, Materiais de Embalagem e de Rotulagem, Registros dos Insumos Farmacêuticos Fracionados e Registros de Controle da Qualidade

7. Controle de Materiais: abrangendo Controles Gerais, Qualificação de Fornecedores, Recebimento e Quarentena, Amostragem de Insumos Farmacêuticos, Materiais de Embalagem e de Rotulagem e Armazenamento;

8. Fracionamento e Controles de Operação;

9. Embalagem e Rotulagem;

10. Expedição;

11. Transporte de Insumo;

12. Validação: abrangendo Generalidades, Política de Validação, Documentação, Qualificação, Validação de Métodos Analíticos, Validação de Limpeza, Validação das operações do fracionamento e Revalidação;

13. Controle de Mudança;

14. Reprovação;

15. Reclamação, Recolhimento e Devolução.

A RDC n° 57, de 17 de novembro de 2009, estabelece os requisitos para registro de insumos farmacêuticos ativos com a finalidade de garantir a qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos no país, porém não trata da sua armazenagem e/ou transporte. Além disso, a resolução dispõe de forma diminuta uma lista prioritária e cronologia para a execução dos quesitos dispostos na regulamentação. Os IFA listados na RDC n° 57/2009, inclusive os importados, somente poderão ser industrializados, e/ou comercializados no país após serem submetidos a registro sanitário na Anvisa, exceção feita apenas aos IFA que serão destinados à pesquisa científica e/ou tecnológica assim como para pesquisa e desenvolvimento de formulações. No ato do registro todas as petições devem obrigatoriamente conter um dossiê de documentação, os relatórios de estudo de estabilidade e fotoestabilidade, bem como o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). Esses registros terão validade de 05 (cinco) anos e poderão ser revalidado por períodos iguais.

No contexto da RDC nº57/2009 a Anvisa abre uma exceção com relação á expedição de registro e diz que em caráter emergencial e temporário, poderá dispensar de registro os IFAs destinados ao uso para a produção de medicamentos integrantes de programas de saúde pública estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

A RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012, dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de IFA, tendo como objetivo prever, determinar ou acompanhar a data de reteste ou prazo de validade dos insumos farmacêuticos ativos. A RDC nº 45/2012 aborda a armazenagem durante o estudo de estabilidade dos fármacos, a fim de garantir sua eficácia e qualidade durante toda cadeia logística farmacêutica. A resolução aborda, nos estudos de estabilidade, os cuidados com IFA no transporte apenas expondo-o a diferentes temperaturas.

A RDC nº 45/2012 prevê os parâmetros para avaliação, tipos de estudo de estabilidade, quantidade de lotes testados, exposição do IFA, procedimento analítico utilizado, frequência dos testes, condições de estocagem, testes de estresse, estudos de fotoestabilidade e estabilidade de acompanhamento, todas as diretrizes estabelecidas na resolução para a realização dos estudos de estabilidade são feitas baseadas nas diretrizes recomendadas pela OMS (Technical Report Series nº 953/2009).

A RDC nº 69, de 08 dezembro de 2014, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, estabelecendo os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos. Desta forma, para o registro de IFA é obrigatória a apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), sendo que a comprovação do cumprimento de BPF para obtenção do Certificado é feita por meio de inspeção sanitária *in loco*. Esse certificado é exigido do fabricante do produto, seja ele nacional ou internacional. Ressalta-se, ainda, que as empresas devem solicitar a CBPF para todos os fabricantes envolvidos no processo desde a introdução do material de partida até a etapa final de produção do IFA.

A RDC nº 34, de 07 de agosto de 2015, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos, tratando a armazenagem de forma superficial, ou seja, apenas das condições estruturais ideais para estocagem, não permitindo a contaminação cruzada e a contaminação ambiental.

A RDC n° 34/2015 também não estabelece um *check list* para as transportadoras, apenas determina que as empresas fabricantes de excipientes farmacêuticos devem utilizar transportadoras que possuam autorização e licença previstas na legislação vigente.

A RDC n° 203, de 26 de dezembro de 2017, dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa. A resolução trata da importação de produtos destinados exclusivamente para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, porém não trata de armazenagem e/ou transporte.

No período contemplado na busca das legislações sanitárias de transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos não se observou publicação do gênero. Entretanto, tem-se a Portaria n° 802, de 08 de outubro de 1998, que instituiu o “*Sistema de controle e fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos*”, sendo esta a primeira ação para de rastreabilidade de medicamentos. No Anexo II institui-se as Boas Práticas de Distribuição de Produtos Farmacêuticos e no quesito “Do Transporte” o Artigo 16 determina que:

“Os distribuidores devem garantir que o transporte dos produtos farmacêuticos seja realizado conforme o que determinam as Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos Farmacêuticos e Farmoquímicos, bem como as indicações especificadas pelo fabricante”.

A Portaria n° 802, de 08/10/1998, declara dois objetivos distintos, sendo o primeiro objetivo a ampliação do controle sanitário da cadeia de produtos farmacêuticos (produção, distribuição, transporte e armazenagem), e o segundo objetivo a implantação da responsabilidade solidária entre as empresas participantes na cadeia de produção e distribuição sobre a identidade, eficácia, qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos ofertados. Esta Portaria apresenta controles específicos para as indústrias farmacêuticas, determinando as normas para as embalagens (identificação, código de barras, tinta reativa e lacre) e para a nota fiscal (número de lote). Também estão citadas especificações para a empresa distribuidora, com a determinação de registro sanitário para este tipo de atividade, local adequado para armazenagem, pessoal qualificado, procedimento de recolhimento, profissional farmacêutico como responsável técnico, controle de temperatura e umidade relativa, procedimento de calibração de instrumentos, controle de movimentação de estoques.

Em 2017, com o intuito de revisar a Portaria n° 802/1998, a Anvisa publicou a Consulta Pública n° 343, de 11 de maio de 2017, a fim de prover maior controle e rastreabilidade na



cadeia logística farmacêutica, de forma garantir a qualidade dos medicamentos durante as etapas de distribuição, armazenamento e transporte, bem como harmonizar os requerimentos sanitários estabelecidos pela Anvisa com aqueles definidos atualmente no Guia de Boas Práticas de Distribuição para Produtos Farmacêuticos da Organização Mundial de Saúde (WHO TRS 957, Anexo 5 – 2010). A justificativa da Anvisa para a Consulta Pública nº 343/2017 é a manutenção da garantia da qualidade dos medicamentos, flexibilizando as etapas da cadeia logística farmacêutica e facilitando a capilarização da distribuição, além disso, a Portaria nº 802/1998 tem quase 19 anos, logo encontra-se desatualizada frente as necessidades do mercado e regulamentação da cadeia de distribuição de produtos farmacêuticos.

A Figura 12 retrata a Linha do Tempo das Legislações com as sete legislações sanitárias vigentes, contemplando todas as seis que foram encontradas nas duas etapas da busca, mais uma referente à RDC nº 346/2002 que trata do regulamento técnico para Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados e ainda a Consulta Pública nº 343/ 2017, que trata controle e rastreabilidade na cadeia logística farmacêutica.

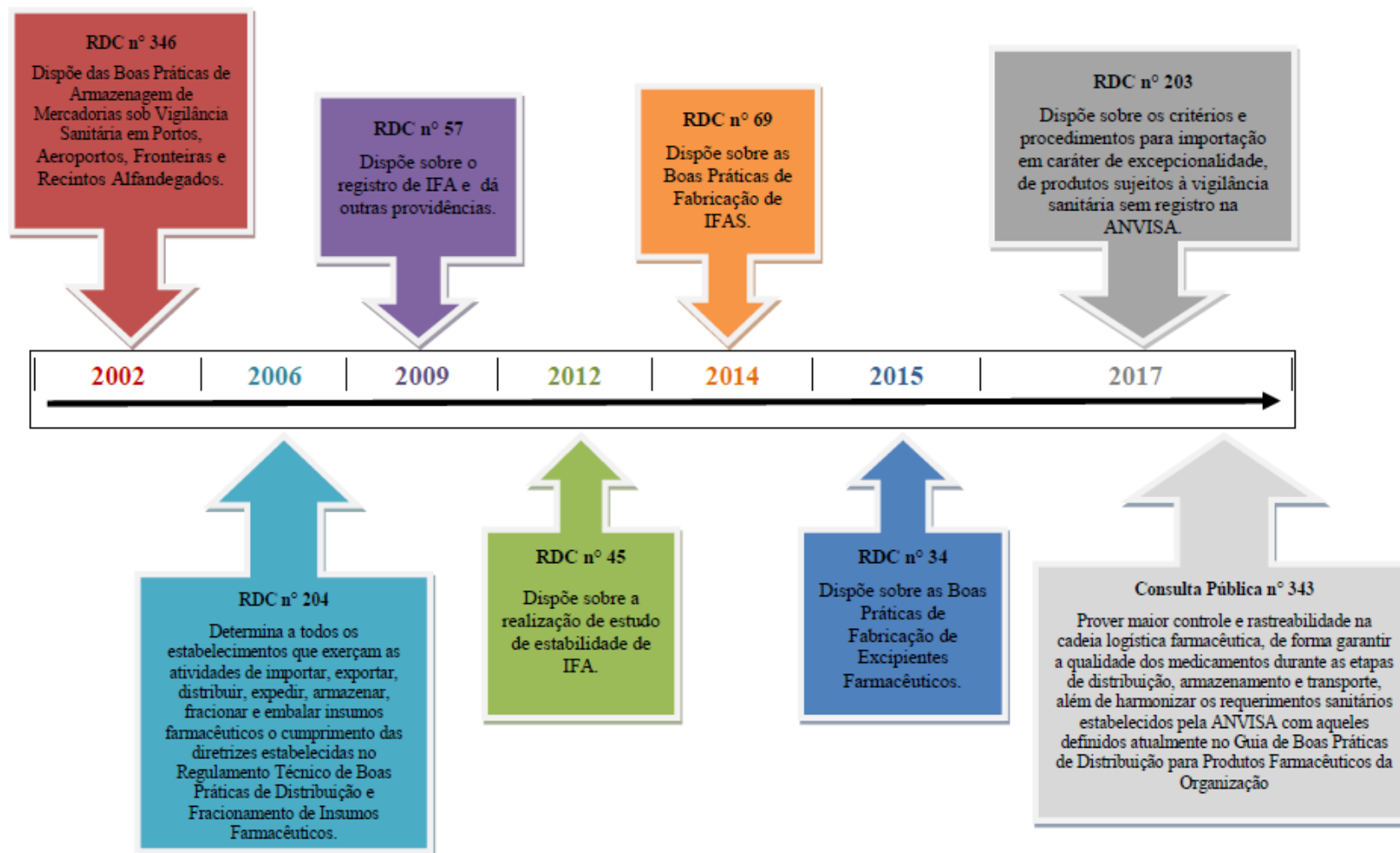


Figura 12: Linha do tempo das legislações.  
 Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Elaborado pela autora, 2018.

Nesse contexto, a Consulta Pública n° 343/2017 requer o envio de comentários e sugestões da proposta de norma que dispunha sobre as Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem, bem como as Boas Práticas de Transporte de Medicamentos. A finalidade da proposta do ato regulatório que está exposto no texto da consulta pública é prover maior controle e rastreabilidade na cadeia logística farmacêutica, de forma a garantir a qualidade dos medicamentos durante as etapas de distribuição, armazenamento e transporte, bem como harmonizar os requerimentos sanitários estabelecidos pela Anvisa com aqueles definidos atualmente no Guia de Boas Práticas de Distribuição para Produtos Farmacêuticos da Organização Mundial de Saúde. Desta forma, unificando e padronizando os requisitos de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem e Boas Práticas de Transporte de Medicamentos, entretanto a resolução não se aplica às atividades de distribuição, armazenagem e transporte de matérias-primas, medicamentos a granel, rótulos, embalagens ou gases medicinais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a).

Ainda referente Consulta Pública n° 343, de 11 de maio de 2017, tem-se um parecer do Ministério da Fazenda, Secretaria de Acompanhamento Econômico (SEAE) – Parecer Analítico sobre Regras regulatórias n° 179/COGPC/SUCON/SEAE/MF, de 10 de julho de 2017, em que SEAE manifestou-se favorável à aprovação da proposta de resolução com a ressalva de que seja suprimido o parágrafo único do art. 7º, visto que o mesmo limita o número de distribuidores na cadeia. Os Conselhos Regionais de Farmácia também se organizaram para elaboração de propostas referentes a essa consulta pública, em virtude de a norma ser essencial para colocar em pauta demandas importantes que precisam ser atualizadas. Desta forma, faz-se necessário analisar todas as sugestões e buscar construir as mudanças com todos os setores envolvidos, visando à manutenção da qualidade em toda a logística farmacêutica.

No ramo da distribuição foi analisada a necessidade de auxiliar o pequeno distribuidor, autorizando que ele compre de distribuidores maiores, visto que atualmente isso é proibido, e com isso as microempresas não conseguem comprar um volume grande, que é exigido pelos fabricantes. Já no ramo de transporte, a exigência de transportar medicamentos em caminhões refrigerados também foi vista como um fator prejudicial ao mercado, já que esses veículos têm um custo muito alto.

## 6.2 MAPEAMENTO DAS ETAPAS DE DESEMBARAÇO DAS CARGAS APÓS SUA NACIONALIZAÇÃO NO RECINTO ALFANDEGADO EM ESTUDO

Devido à importância do IFA, sobretudo quanto às suas especificações de uso na fabricação de medicamentos, seu risco sanitário sempre foi uma preocupação para as principais agências sanitárias no mundo, a tal ponto de, nos últimos anos, com a evolução das práticas regulatórias, passar-se a exigir, também, para estes produtos, boas práticas de fabricação, à semelhança do que já se faz para medicamentos. Dessa forma, faz-se necessária a manutenção do controle sanitário no transporte e armazenagem. Entretanto, antes de descrever o resultado do levantamento dos casos de recebimento de IFA, é preciso esclarecer todo o trâmite para desembaraço das cargas desde sua chegada ao Recinto Alfandegado estudado até sua liberação e expedição, a fim de estimular o conhecimento e entendimento das nomenclaturas utilizadas. Este processo envolve três fases:

- Pedido de desunitização de carga;
- Desunitização de Carga;
- Expedição de carga.

### 6.2.1 Pedido de Desunitização de Carga

Primeiramente o Agente de Carga, representante da empresa importadora, entra com pedido de desunitização no sítio do Recinto Alfandegado por meio da “Solicitação de Desova *On Line*” que está interligado com o sistema CCAP. No pedido devem ser anexados os seguintes documentos:

- Conhecimento de Embarque – *BL* (Figura 13): documento emitido pelo transportador que descreve o tipo e quantidade de mercadorias embarcadas. Além disso, o *BL* tem informações como: quem é embarcador, o consignatário, os portos (aeroportos) de embarque e descarga, o nome do navio (avião) transportador e o valor do frete. O conhecimento de embarque possui três finalidades distintas atuando como contrato de transporte entre o transportador e o embarcador; recibo de entrega da mercadoria ao transportador ou a bordo do navio, ou seja, comprovação documental do armador de recebimento da carga para transporte e, título de crédito.

BILL OF LADING						Page					
<b>Date:</b>				<b>SHIP FROM</b>		Bill of Lading Number:					
Name:				FOB: <input type="checkbox"/>							
Address:				Location #:		CARRIER NAME:					
City/State/Zip:				City/State/Zip:		Trailer Number(s):					
SID#:				CID#:		Seal Number(s):					
				FOB: <input type="checkbox"/>		SCAC:					
						Pro Number:					
<b>THIRD PARTY FREIGHT CHARGES BILL TO:</b>				Name:		Freight Charge Terms: <i>(freight charges are prepaid unless marked otherwise)</i>					
Address:				City/State/Zip:							
SPECIAL INSTRUCTIONS:				Prepaid <input type="checkbox"/>		Collect <input type="checkbox"/>					
				3rd Party <input type="checkbox"/>		Master Bill of Lading: with attached underlying Bills of Lading					
				(check box)							
CUSTOMER ORDER INFORMATION											
CUSTOMER ORDER NUMBER	# PKGS	WEIGHT	PALLET/SLIP Y/N	ADDITIONAL SHIPPER INFO							
				Destination	PO Type	Dept					
<b>GRAND TOTAL</b>											
HANDLING UNIT				PACKAGE		WEIGHT	H.M (X)	COMMODITY DESCRIPTION <small>Commodities requiring special or additional care or attention in handling or stowage must be so marked and packaged as to Ensure safe transportation with ordinary care. See Section 2(a) of NMFC Item 360</small>	LTL ONLY		
QTY	TYPE	QTY	TYPE	NMFC#	CLASS						
<b>GRAND TOTAL</b>											
Where the rate is dependent on value, shippers are required to state specifically in writing the agreed or declared value of the property as follows.							<b>Fee Terms</b>				
*The agreed or declared value of the property is specifically stated by the shipper to be not exceeding _____ per _____							COD Amount: \$ _____		Collect: <input type="checkbox"/>		
							Customer check acceptable: <input type="checkbox"/>				
<b>NOTE Liability Limitation for loss or damage in this shipment may be applicable. See 49 U.S.C. 14706(c)(1)(A) and (B).</b>											
RECEIVED, subject to individually determined rates or contracts that have been agreed upon in writing between the carrier and shipper, if applicable, otherwise to the rates, classifications and rules that have been established by the carrier and are available to the shipper, on request, and to all applicable state and federal regulations.					The carrier shall not make delivery of this shipment without payment of freight and all other lawful charges.					Shipper Signature _____	
<b>SHIPPER SIGNATURE / DATE</b> <small>This is to certify that the above named materials are properly classified, packaged, marked and labeled, and are in proper condition for transportation according to the applicable regulations of the DOT.</small>			<b>Trailer Loaded:</b> <input type="checkbox"/> By Shipper <input type="checkbox"/> By Driver		<b>Freight Counted:</b> <input type="checkbox"/> By Shipper <input type="checkbox"/> By Driver/pallets said to contain <input type="checkbox"/> By Driver/Pieces		<b>CARRIER SIGNATURE / PICKUP DATE</b> <small>Carrier acknowledges receipt of packages and required placards. Carrier certifies emergency response information was made available and/or carrier has the DOT emergency response guidebook or equivalent documentation in the vehicle.</small>				
							<small>Property described above is received in good order, except as noted</small>				
© 2001 Pinecrest Marketing • WWW.VICSBOL.COM							Standard VICS Bill of Lading - 6 LPI				

Figura 13: Modelo do conhecimento de embarque

Fonte: [http://www.alumecomex.com.br/modelos\\_documento\\_embarque.html](http://www.alumecomex.com.br/modelos_documento_embarque.html). Acesso: 19 fev 2019

- Packing List* ou Romaneio de Carga (Figura 14): documento de embarque que discrimina todas as mercadorias embarcadas ou todos os componentes de uma carga em quantas partes estiver fracionada. O objetivo do romaneio é descrever detalhadamente como a mercadoria está apresentada, a fim de facilitar a identificação e localização de qualquer produto dentro de um lote, além de facilitar a conferência da mercadoria por



- Carta de Temperatura para cargas sob Vigilância Sanitária: documento oficial emitido pela empresa importadora constando a temperatura de armazenagem da carga sob vigilância sanitária e assinada pelo responsável técnico.

Primeiramente, a documentação é analisada pelo Setor de Atendimento que verifica a correspondência entre os documentos e a carga informada no CCAP. Após a aprovação a Área Técnica recebe a solicitação da Desova *On Line* via *e-mail* para análise.

A Área Técnica do Recinto Alfandegado ao receber a documentação realiza avaliação técnica dos produtos, analisando a Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM) da carga, visto que o NCM é um sistema de categorização do Mercosul baseado no Sistema Harmonizado (SH), utilizado mundialmente, que facilita a identificação da natureza das mercadorias comercializadas entre os países. Além disso, pela numeração do NCM são feitos os tratamentos administrativos da carga, ou seja, Licença de Importação, necessidade de autorização de órgãos como Anvisa, entre outros. Após análise do NCM, verifica-se a necessidade de condições especiais para armazenagem, a fim de garantir a integridade, qualidade e a segurança da carga.

No pedido de desunitização a carga recebe uma classificação técnica: “autorizado” ou “não autorizado” para desunitização. Quando a carga é autorizada, também recebe as instruções específicas para seu armazenamento. Se o pedido receber classificação “não autorizado”, a Área Técnica do Recinto Alfandegado recusa a solicitação no sistema e descreve o parecer técnico para recusar o pedido de desunitização. Logo, não é realizada a desunitização da carga, sendo esta retirada por contêiner de importação para um outro local fora do recinto alfandegado que atenda às condições de armazenagem exigidas pela carga. A recusa ocorre principalmente quando o recinto não possui condições técnicas para armazenagem, como a exigência de armazenagem em temperatura abaixo de 15°C, visto que no local do estudo, os armazéns são climatizados na temperatura ambiente, entretanto as leituras diárias não ultrapassam 19,5°C. Se o pedido receber classificação de “autorizado”, a Área Técnica conclui a análise técnica direcionando a carga para o armazém de Produtos Regulados específico. Após aprovação da Área Técnica a Área Operacional recebe a solicitação da Desova *On Line* via *e-mail* para análise e finalização do processo de desova da carga.

### 6.2.2 Desunitização de Carga

Após a avaliação da viabilidade da operação logística, conferência da correspondência entre as informações contidas na documentação e SISCOMEX e sistema de pesagem, ou seja, após a conclusão da Análise Operacional, o contêiner é posicionado e acoplado no armazém dedicado determinado pela análise técnica. A abertura do contêiner é realizada, com o cuidado do colaborador se manter atrás da porta da unidade e aguardar a ventilação da carga.

Durante a operação de desunitização, no cenário do estudo, são utilizadas duas empilhadeiras. A empilhadeira externa faz o carregamento da carga do contêiner até a Área de Recepção, onde a carga é inspecionada e, sempre que necessário, identificada de acordo com a sua classificação, conforme determinado pela Anvisa. Após a inspeção, a empilhadeira interna leva a carga até a quadra de armazenagem especificada. A nomenclatura das quadras de armazenagem é semelhante à descrição no Sistema CCAP, a fim de manter as boas práticas de armazenagem e assegurar a correta informação do destino da carga e seu acompanhamento pelos responsáveis.

Caso a carga “não” esteja conforme, violada, vazando ou com avarias, a mesma será conduzida até a área de produtos violados ou interditados. O farmacêutico e o Setor de Faltas e Avarias são acionados para tomar as devidas providências e gerar o registro e comunicação ao agente de carga.

As operações de desunitização e/ou carregamento são realizadas separadamente nos armazéns, a fim de manter o fluxo e separação entre as cargas, garantindo as boas práticas de armazenagem. A desunitização não é feita em condições climáticas desfavoráveis, por exemplo, em períodos de chuvas, visando manter a integridade, qualidade e segurança da carga.

### 6.2.3 Expedição de Carga

O agente de carga faz o agendamento para retirada da carga no sistema *on line* do recinto alfandegado, desta forma o controlador do armazém posiciona a carga na Área de Expedição, inspeciona e libera para retirada do transporte.

Caso a carga esteja não conforme, o farmacêutico deve acionar o Setor de Faltas e Avarias e, direcionar a carga para área de produtos interditados e violados.

A figura 15 esboça todas as etapas para desembarço das cargas após sua nacionalização no Recinto Alfandegado estudado, desde sua chegada até liberação e expedição.



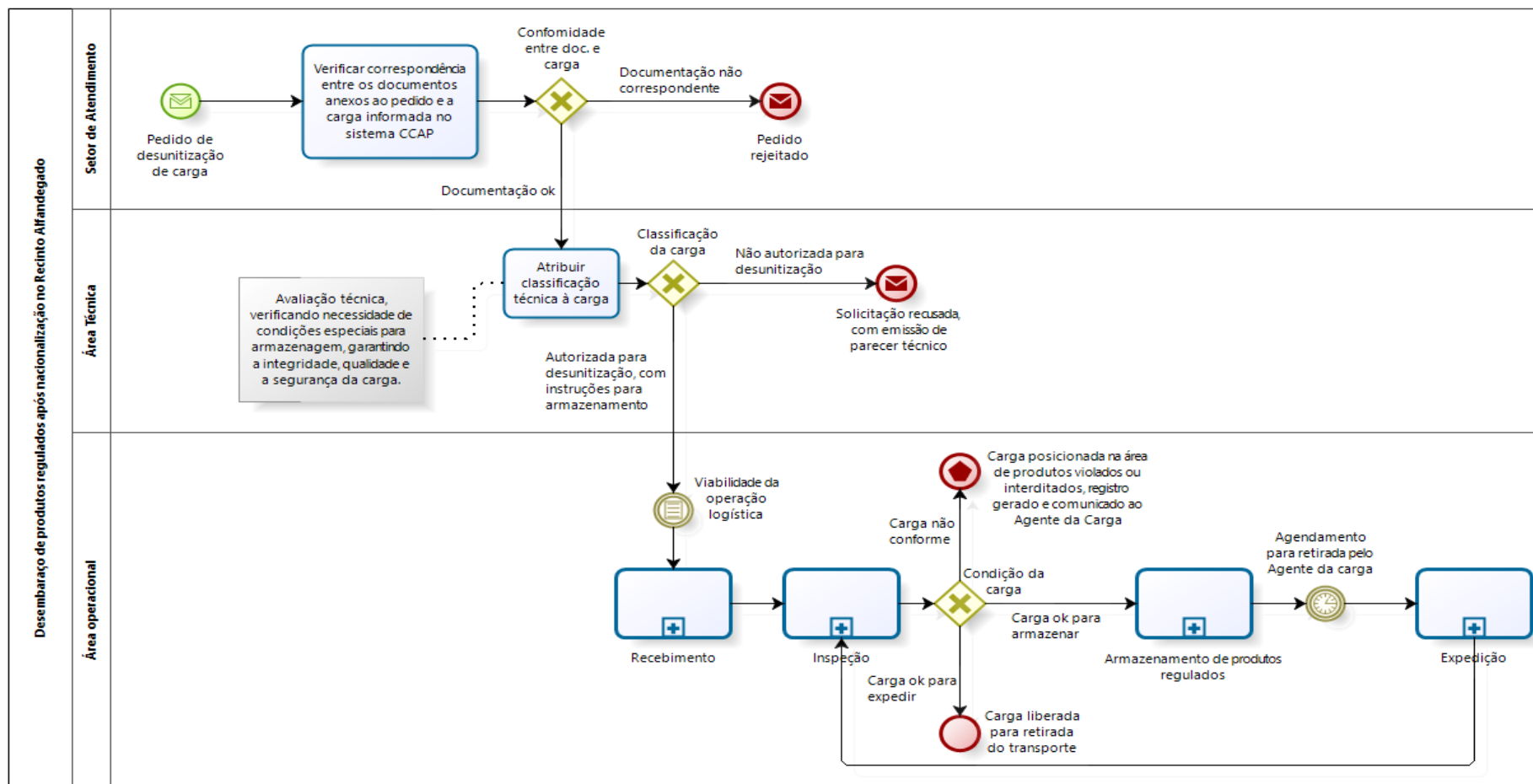


Figura 15: Mapa de processo - desembaraço de produtos regulados após nacionalização no Recinto Alfandegado.  
 Fonte: Própria, 2019.

### 6.3 RECEBIMENTO INCORRETO DE IFA E OS DESVIOS DE QUALIDADE OCACIONADO DURANTE O TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO

Segundo a Anvisa os IFA representam o início da cadeia produtiva da indústria farmacêutica, necessitando de procedimentos para o controle sanitário durante o transporte e armazenagem visando assegurar a qualidade na produção dos medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019). Desta forma, foi realizado o levantamento dos casos de recebimento incorreto de insumos farmacêuticos ativos capazes de gerar desvio de qualidade e comprometer a sua eficácia terapêutica.

O levantamento das solicitações de desunitização de cargas foi feito entre o início de março de 2016 até o final de março de 2018 e verificou-se um total de 3198 requerimentos de desunitização de cargas no Sistema CCAP (Figura 16), que representam todos os pedidos de desunitização de cargas no período do estudo. Entretanto, após selecionar a opção “Anvisa” na busca, observou-se que foram 376 requerimentos no período do estudo e, analisando todos os conhecimentos de embarque destas desunitizações tem-se que 34 (9,0%) pedidos de armazenagem tratam de insumos farmacêuticos<sup>5</sup>, sendo 27 (7,2%) de insumos farmacêuticos ativos e sete (1,8%) de excipientes.

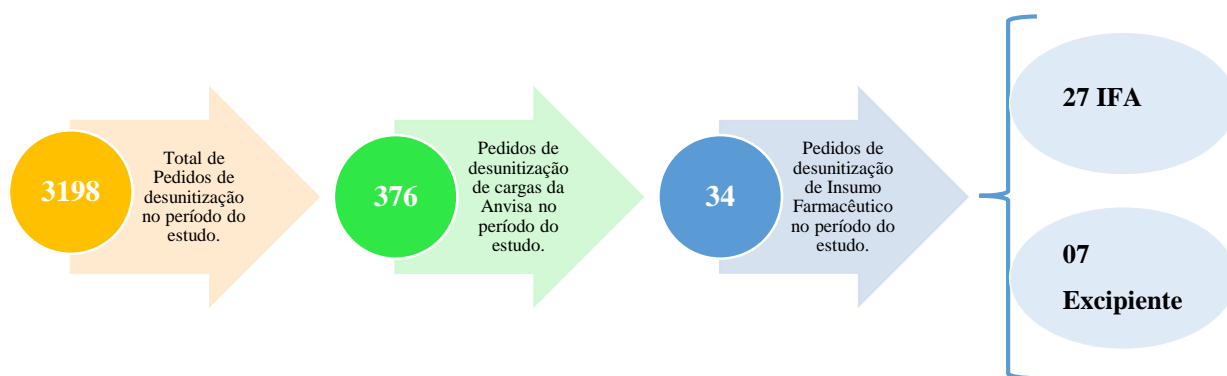


Figura 16: Pedidos de desunitização de cargas no sistema CCAP entre março de 2016 a março de 2018.  
Fonte: Própria, 2019.

A Tabela 5 descreve os pedidos de desunitização de cargas de insumo farmacêutico ativo e excipiente recebidos no período do estudo através da importação por via marítima no Recinto Alfandegado estudado. É importante deixar claro que os insumos farmacêuticos que

<sup>5</sup> Trata-se como **insumo farmacêutico** o insumo farmacêutico ativo (IFA) e excipiente.

tem seu nome citado mais de uma vez na tabela, como a lactulose, zidovudina e Ácido Épsilon-Aminocapróico, significa o número de entrada destas cargas no local do estudo, ou seja, significa que durante o período do estudo estas cargas foram importadas mais de uma vez. Também foram destacados em vermelho os insumos farmacêuticos ativos, Bromazepam, Valproato de Sódio, Zidovudina e Lamivudina salicilato, substâncias sujeitas a controle especial previsto na Portaria n° 344/1998.

Tabela 5: Pedidos de desunitização de cargas contendo insumo farmacêutico ativo/ excipiente entre março de 2016 a março de 2018.

Insumo Farmacêutico	NCM	Porto de Origem	Container <sup>6</sup>	Tipo de Contêiner	Carga Consolidada
Alginato de Sódio	3913	Tilbury – Inglaterra	ABR012016	Seco	Sim
Propiltiouracila*	2933	Hamburgo – Alemanha	ABR022016	Seco	Sim
Hidroclorotiazida*	2935	Shanghai – China	ABR032016	Seco	Sim
Zidovudina <sup>7*</sup>	2934	Shanghai – China	ABR042016	Seco	Sim
Celulose Microcristalina	3912	Tilbury – Inglaterra	MAI012016	Seco	Sim
Lamivudina Salicilato <sup>7*</sup>	2934	Shanghai – China	JUN012016	Seco	Sim
Tintura de Equinácea*	2905	Hamburgo – Alemanha	JUN022016	Seco	Sim
Bromazepam <sup>7*</sup>	2933	Shanghai – China	JUN032016	Seco	Sim
Glucosamina Sulfato*	2932	Shanghai – China	SET012016	Refrigerado	Não
Manitol*	2905	Antuérpia - Bélgica	OUT012016	Seco	Sim
Ácido Épsilon-Aminocapróico*	2922	Singapura - Singapura	OUT022016	Seco	Sim
Ácido Tranexamico*	2922	Singapura - Singapura	NOV012016	Seco	Sim
Lactulose*	2940	Rotterdam – Holanda	DEZ012016	Refrigerado	Não

(continua)

<sup>6</sup> A fim de manter o sigilo de cada importador os dados dos contêineres foram substituídos por uma nomenclatura, onde as letras indicam o mês de chegada do contêiner, seguidas de dois números que indicam a ordem cronológica, finalizando com o ano da pesquisa.

\* Insumo Farmacêutico Ativo - IFA.

<sup>7</sup> Controlado pela Portaria n° 344/1998.

(continuação)

Insumo Farmacêutico	NCM	Porto de Origem	Container <sup>8</sup>	Tipo de Contêiner	Carga Consolidada
<b>Valproato de Sódio<sup>9*</sup></b>	2915	Chennai – Índia	JAN012017	Refrigerado	Não
<b>Ácido Gama-Aminobutírico*</b>	2922	Singapura - Singapura	JAN022017	Seco	Sim
<b>Lactulose*</b>	2940	Rotterdam – Holanda	FEV018017	Refrigerado	Não
<b>Ácido Épsilon-Aminocapróico*</b>	2922	Singapura - Singapura	FEV022017	Seco	Sim
<b>Lactulose*</b>	2940	Montreal – Canadá	ABR012017	Seco	Não
<b>Lactulose*</b>	2940	Montreal – Canadá	MAI012017	Seco	Não
<b>Sacarina Sódica</b>	2925	Hamburgo – Alemanha	AGO012017	Seco	Sim
<b>Zidovudina<sup>9*</sup></b>	2934	Shanghai – China	AGO022017	Seco	Sim
<b>Guaifenesina*</b>	2909	Hamburgo – Alemanha	AGO032017	Seco	Sim
<b>Mepivacaina*</b>	2933	Singapura - Singapura	SET012017	Seco	Sim
<b>Isometepteno Base*</b>	2921	Hamburgo – Alemanha	SET022017	Seco	Sim
<b>Sacarina Sódica</b>	2925	Hamburgo – Alemanha	SET032017	Seco	Sim
<b>Lactulose*</b>	2940	Montreal – Canadá	OUT012017	Seco	Não
<b>Lactulose*</b>	2940	Montreal – Canadá	DEZ012017	Seco	Não
<b>Lactulose*</b>	2940	Montreal – Canadá	DEZ022017	Seco	Não
<b>Sacarina Sódica</b>	2925	Hamburgo – Alemanha	DEZ032017	Seco	Sim
<b>Ácido Salicílico Pharma*</b>	2918	Antuérpia – Bélgica	DEZ042017	Seco	Sim
<b>Guaifenesina*</b>	2909	Antuérpia – Bélgica	DEZ042017	Seco	Sim
<b>Lactulose*</b>	2940	Montreal – Canadá	FEV012018	Seco	Não
<b>Ácido Oleico</b>	1518	Antuérpia – Bélgica	FEV022018	Seco	Sim
<b>Glicerina Pharma</b>	2905	Montreal – Canadá	MAR012018	Seco	Não

Fonte: Própria, 2019.

<sup>8</sup> A fim de manter o sigilo de cada importador os dados dos contêineres foram substituídos por uma nomenclatura, onde as letras indicam o mês de chegada do contêiner, seguidas de dois números que indicam a ordem cronológica, finalizando com o ano da pesquisa.

\* Insumo Farmacêutico Ativo - IFA.

<sup>9</sup> Controlado pela Portaria n° 344/1998.

Analisando a Tabela 5 observamos as variáveis, “tipo de contêiner” e “carga consolidada”, destacadas devido a sua capacidade em ocasionar desvio de qualidade na carga. Para transporte de produtos sob vigilância sanitária temos no mercado contêiner seco e contêiner refrigerado, conforme Figura 17. A variante “tipo de contêiner” influencia diretamente na temperatura e umidade em que a carga é transportada, visto que quando insumo estiver em contêiner refrigerado temos um ambiente com temperatura e umidade controladas, sem interação com ambiente externo, enquanto no contêiner seco a carga fica exposta às variações ambientais sem controle de temperatura e umidade. Já o termo “carga consolidada” significa que o insumo está submetido uma modalidade de importação onde não ocorre segregação por classes de produtos, sendo armazenados e transportados junto a outros tipos de mercadorias, enquanto que as cargas não consolidadas vêm sozinhas no contêiner, sem mistura, diminuindo risco de contaminação.



Figura 17: Tipos de contêiner para transporte de produtos sob vigilância sanitária.  
Fonte: <http://amplacontainers.com.br/containers/>. Acesso: 22 fev 2019.

É importante enfatizar na Tabela 2 que o Bromazepam, substância pertencente à Portaria nº 344/1998, é indicado para ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas à síndrome de ansiedade. É indicado também para o uso adjuvante no tratamento de ansiedade e agitação associadas a transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor e

esquizofrenia (GRATTAROLA, *et al.* 1973; BERTOLINO, 1989). Diante de sua importância terapêutica e sabendo que a RDC nº 346/2002 exige setores separados, trancados e com acesso restrito, que ofereçam segurança para produtos e/ou substâncias sujeitas a regime especial de controle, deve-se questionar se a importação como carga consolidada, ou seja, junto a outros tipos de cargas, é a melhor opção.

Segundo D'ÁVILA *et al* (2016) a falta de segregação por classes de produtos e a falta de mecanismos de controle da temperatura do ambiente ao longo da cadeia de transporte, evidenciam motivos de preocupação no processo de importação, visto que o transporte em contêiner seco e a consolidação de cargas para insumos farmacêuticos ativos oferecem riscos à saúde da população, prejuízos ao consumidor e até mesmos as indústrias farmacêuticas.

A Tabela 2 também retrata o Porto de Origem dos insumos recebidos durante o período do estudo no Recinto Alfandegado do Porto do Rio de Janeiro, observa-se que a lactulose foi proveniente de dois portos diferentes, e, esta diferença também foi observada no tipo de contêiner, ou seja, quando o Porto de Origem foi na Europa, Rotterdam – Holanda, a carga foi transportada em contêiner refrigerado, já quando se originou da América do Norte, Montreal – Canadá, utilizou-se contêiner seco. Desta forma, já se observa a falta de regulamentação, visto que ora é realizado de uma maneira, ora é realizado de outra. Ainda tratando o Porto de Origem das cargas, tem-se que Alemanha e Canadá enviaram 20% cada dos insumos recebidos, seguida da China com 18%, Singapura com 15%, Bélgica com 12%, Holanda e Inglaterra com 6% cada e Índia com 3%, conforme o Gráfico 3.

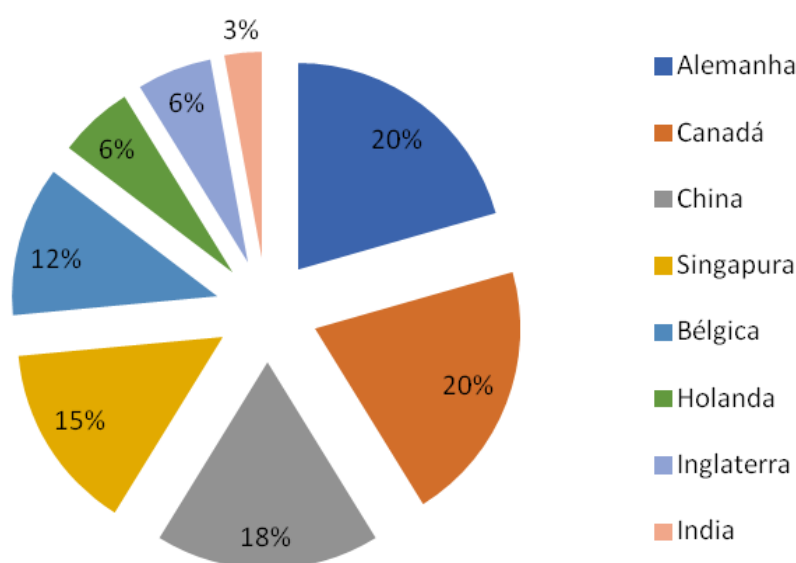


Gráfico 3: Países de Origem dos IFA e excipientes recebidos entre março de 2016 a março de 2018.  
Fonte: Própria, 2019.

Analisando as informações conforme o objetivo do estudo de realizar o levantamento dos casos de recebimento **incorreto** de IFA, foram descartadas todas as cargas que não se comportam como IFA, além dos insumos farmacêuticos ativos que não representam recebimento incorreto de acordo com as variáveis “tipo de contêiner” e “carga consolidada”, como fatores responsáveis por supostos desvios de qualidade, ou seja, foram excluídos os IFA transportados em contêiner refrigerado e como carga não consolidada, recebidos no período do estudo.

Sendo assim, considerando as variáveis capazes de influenciar nos parâmetros de temperatura e umidade e causar a contaminação, respectivamente, têm-se que dos 27 IFA recebidos no período do estudo, 85,2% (23) foram transportados em contêiner seco, sendo 63% (17) também transportados como carga consolidada, ou seja, apresentam dois dos supostos desvios de qualidade, e 22,2% (6) apresentam apenas o transporte em contêiner seco como desvio de qualidade, logo não há riscos de contaminação por outras cargas, entretanto sofrem interferência da temperatura e umidade dos contêineres de aço. A Tabela 6 apresenta todos os IFA recebidos de forma incorreta no período do estudo e as variáveis capazes de ocasionar desvios de qualidade.

Tabela 6: Variáveis x quantidade de desvios de qualidade no recebimento de IFA.

Insumo Farmacêutico Ativo	IFA Registrado na Anvisa	Tipo de Contêiner	Carga Consolidada	Quantidade de Desvios de Qualidade
Propiltiouracila	Não	Seco	Sim	2
Hidroclorotiazida	Não	Seco	Sim	2
Zidovudina	Sim	Seco	Sim	2
Salicilato de Lamivudina	Sim	Seco	Sim	2
Tintura de Equinácea	Não	Seco	Sim	2
Bromazepam	Não	Seco	Sim	2
Manitol	Não	Seco	Sim	2
Ácido Épsilon- Aminocapróico	Não	Seco	Sim	2
Ácido Tranexamico	Não	Seco	Sim	2

(continua)

(continuação)

Insumo Farmacêutico Ativo	IFA Registrado na Anvisa	Tipo de Contêiner	Carga Consolidada	Quantidade de Desvios de Qualidade
Ácido Gama-Aminobutírico	Não	Seco	Sim	2
Ácido Épsilon-Aminocapróico	Não	Seco	Sim	2
Lactulose	Não	Seco	Não	1
Lactulose	Não	Seco	Não	1
Zidovudina	Sim	Seco	Sim	2
Guaifenesina	Não	Seco	Sim	2
Mepivacaina	Não	Seco	Sim	2
Isometepteno Base	Não	Seco	Sim	2
Lactulose	Não	Seco	Não	1
Lactulose	Não	Seco	Não	1
Lactulose	Não	Seco	Não	1
Ácido Salicílico Pharma	Não	Seco	Sim	2
Guaifenesina	Não	Seco	Sim	2
Lactulose	Não	Seco	Não	1
		<b>23 IFA em CTN Seco</b>	<b>17 IFA Carga Consolidada</b> <b>06 IFA Carga Não Consolidada</b>	<b>63% (17) IFA com 2 desvios</b> <b>22,2% (06) IFA com 1 desvio</b>

Fonte: Própria, 2019.

É importante ressaltar que na tabela 6 destacou-se em verde os insumos farmacêuticos ativos que possuem registro na Anvisa, conforme prevê a Resolução RDC n° 57, de 17 de novembro de 2009 que trata do registro de IFA, neste caso a zidovudina e salicilato de lamivudina.

A zidovudina e salicilato de lamivudina são classificadas como antirretrovirais, controlados pela Portaria n° 344/1998. A zidovudina ou azidotimidina (AZT ou ZDV) foi o primeiro fármaco com atividade antirretroviral aprovado para comercialização pelo FDA (*Food*



and Drug Administration), em 1987, sendo utilizada para o tratamento de portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), visto que inibe os vírus HIV-1 e HIV-2. Além disso, o AZT também inibe o vírus-1 da leucemia T/linfoma em humano e outros retrovírus de mamíferos (SILVA, 2014). Já o salicilato de lamivudina foi aprovado pelo FDA em 1995. Ele atua inibindo a replicação do HIV e, possivelmente, apresenta atividade contra o vírus da hepatite B, segundo a literatura (SILVA, 2014). Diante da importância terapêutica destes IFA e, a fim de aprimorar o controle de qualidade e os requisitos sanitários para garantia de eficácia e segurança dos medicamentos fabricados por eles, a Anvisa através da Instrução Normativa nº 15, de 17 de novembro de 2009, classificou a zidovudina e o salicilato de lamivudina como objeto da primeira etapa de implantação do registro sanitário de IFA, ou seja, entre os 20 primeiros insumos farmacêuticos ativos que precisavam ser registrados no país (BRASIL, 2009).

É importante também analisar que entre os insumos farmacêuticos ativos recebidos no período do estudo, apenas quatro (14,8%) dos IFA foram transportados como carga desconsolidada e contêiner refrigerado, ou seja, apenas o insumo farmacêutico ativo dentro do contêiner com temperatura e umidade controlada, conforme Tabela 7.

Tabela 7: IFA transportados em contêiner refrigerado e como carga desconsolidada entre março de 2016 e março de 2018.

<b>Insumo Farmacêutico Ativo</b>	<b>IFA Registrado na Anvisa</b>	<b>Tipo de Contêiner</b>	<b>Carga Consolidada</b>
<b>Glucosamina Sulfato</b>	Não	Refrigerado	Não
<b>Lactulose</b>	Não	Refrigerado	Não
<b>Valproato de Sódio</b>	Não	Refrigerado	Não
<b>Lactulose</b>	Não	Refrigerado	Não

Fonte: Própria, 2019.

É importante saber que os contêineres refrigerados foram desenvolvidos para suportar condições extremas do clima, como sol abundante, tempestades e alta salinidade, sendo compostos por liga de aço galvanizado capaz de deixar sua estrutura extremamente resistente aos abrasivos, corrosivos e outras substâncias que podem existir em ambientes expostos ao ar livre. O isolamento térmico foi elaborado para garantir a estabilidade das temperaturas ambientes sem sofrer influência externa, devido sua estrutura de aço ou alumínio, com isolamento térmico de poliuretano de 10 cm e acabamento interno em inox, beneficiando o controle em um local lacrado, impedindo o acesso de qualquer

contaminante durante o armazenamento ou transporte. Eles possuem um sistema de refrigeração que pode manter a temperatura interna de  $-35^{\circ}\text{C}$  até  $+30^{\circ}\text{C}$  dependendo da necessidade (REINERT, 2017).

Diante do exposto e analisando os IFA que vieram no contêiner refrigerado, tem-se que a glucosamina sulfato, usada via oral, para tratamento e prevenção da artrite e de seus sintomas. Apresenta-se como um pó cristalino incolor, em forma de agulha, altamente polar, que apresenta determinada carga iônica, sua temperatura de degradado é  $110^{\circ}\text{C}$ , dissolve-se facilmente em água, sendo uma substância altamente hidrofílica, necessitando de temperatura e umidade controlada. Além disso, a glucosamina sulfato tem sua estabilidade diminuída com o aumento da temperatura e sua degradação é mais rápida com o pH aumentado (NUNES, 2016).

A lactulose é indicada para o tratamento sintomático da constipação intestinal e também indicada para prevenção e tratamento de encefalopatia hepática, tanto no pré-coma quanto no coma hepático. É caracterizada como um açúcar cristalino na forma alfa muito higroscópica, reduzindo a solução de Fehling sob aquecimento, além de produzir por hidrólise ácida com ácido sulfúrico a 1%, frutose e galactose (RAMOS, 2010). Segundo MODLER *et al.* (1990) sua solubilidade em água de 76,4% a  $30^{\circ}\text{C}$ . Logo diante de suas características químicas a lactulose é transportada por via marítima em solução aquosa em *Intermediate Bulk Container* que são recipientes concebidos para transporte, armazenamento e movimentação de volumes intermediários para granéis com até 3.000 litros.

Já o insumo farmacêutico ativo valproato de sódio, pertencente à Portaria n° 344/1998, devido suas propriedades anticonvulsivantes, descobertas acidentalmente quando este foi usado como veículo para outras substâncias utilizadas como anticonvulsivante. Seu uso foi aprovado nos Estados Unidos em 1978. O valproato de sódio tem um peso molecular de 166,2 e se apresenta como um pó higroscópico branco ou quase branco, cristalino e sem odor. É muito solúvel em água e etanol (96%) e praticamente insolúvel em éter (SOUZA, 2011). Desta forma, assim como a lactulose, o valproato de sódio é transportado por via marítima em solução aquosa em *Intermediate Bulk Container*.

Com base no resultado do levantamento dos casos de recebimento incorretos de IFA foi realizada uma avaliação das variáveis capazes de provocar desvio de qualidade por perda de estabilidade do insumo farmacêutico que será discutido no tópico a seguir.

### 6.3.1 Estabilidade do Insumo Farmacêutico Ativo

É importante ressaltar que quando se analisa o “tipo de contêiner” em que o insumo farmacêutico ativo é armazenado e transportado é fundamental considerar sua estabilidade, visto que o estudo de estabilidade tem o objetivo de avaliar a qualidade, pureza, segurança, identidade e sua eficácia durante o prazo de validade e também após seu término (MACHADO, 2011).

Diante do exposto, e considerando o transporte por via marítima dos insumos farmacêuticos ativos, é notório que o contêiner seco não controla as variáveis de temperatura e umidade, e que o insumo farmacêutico ativo fica exposto durante o processo de importação marítima quando transportado. Segundo D’ÁVILA *et al.* (2016), este modelo de contêiner, geralmente fabricado em aço, é recomendado para possibilitar segurança e eficiência no transporte de mercadorias diversas, estando inserido em um complexo contexto multimodal, logo não é possível assegurar a manutenção das recomendações de armazenagem do insumo farmacêutico ativo proposta pelo fabricante conforme exigem às regulamentações sanitárias estabelecidas.

Conforme estudo exploratório realizado por D’ÁVILA *et al.* (2016), ao longo do ano de 2014 no cais do Porto do Rio de Janeiro, nos contêineres secos foi registrado até 60°C de temperatura, sendo observado também a interação entre a temperatura do ambiente e a do contêiner. Desta forma, analisando as condições utilizadas para estudos de degradação forçada descritos na tabela 6 e o resultado do estudo exploratório descrito acima, pode-se dizer que quando transportado em contêiner seco o insumo farmacêutico ativo está sob condições de estresse, como se fosse um teste de degradação forçada, lembrando que neste, a amostra tende a ser submetida às condições extremas por até cinco dias, enquanto que na importação por via marítima tende a ficar por no mínimo uma semana em alto mar. É correto afirmar que os insumos farmacêuticos ativos importados por via marítima em contêiner seco ficam expostos às elevadas temperaturas podendo sofrer degradação termolítica, favorecendo a formação de produtos de degradação, em virtude da exposição a temperaturas elevadas, podendo induzir a ruptura de ligações químicas normalmente oriundas das reações de hidrólise/desidratação, isomerização/epimerização, descarboxilação, rearranjos e alguns tipos de reações de polimerização (SOUZA, 2015). Logo, a manutenção destas condições ao longo do trajeto, ou seja, desde a origem até o consumidor final, poderá acarretar prejuízos ao fabricante e possivelmente danos à saúde do paciente.

No Gráfico 4 através da análise do tipo de contêiner pode-se observar que 85% (23) dos insumos farmacêuticos ativos recebidos, no período do estudo, sofrem os fatores ambientais de temperatura e umidade que influenciam diretamente na estabilidade do IFA, ao passo que apenas 15% (4) dos insumos farmacêuticos ativos recebidos, no período do estudo, foram transportados em contêiner refrigerado, ou seja, sem interação com o ambiente externo e com controle de temperatura e umidade.

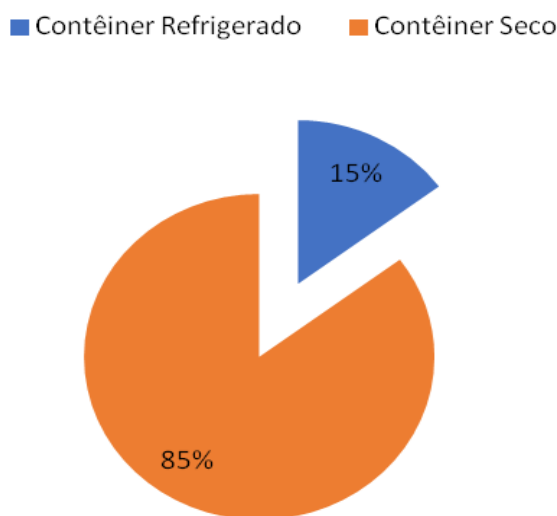


Gráfico 4: Total de desunitização de IFA por tipo de contêiner  
Fonte: Própria, 2019.

Sendo assim, a influência da temperatura na estabilidade dos insumos farmacêuticos ativos importados por via marítima em contêiner seco pode ser reduzida através do controle eficaz no serviço de transporte e armazenagem, assim como a escolha correta da forma de acondicionamento, como em temperatura ambiente, sob-refrigeração ou congelamento. Além disso, é fundamental conhecer os riscos reais do tempo de exposição do IFA a determinadas temperaturas para o desenvolvimento de medidas de prevenção de desvios da qualidade do insumo farmacêutico ativo até o uso do medicamento (OLIVEIRA, 2011).

Sabendo que o estudo de estabilidade é o período em que o insumo farmacêutico mantém-se dentro dos limites especificados, considerando tempo de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação, é necessário também que esteja previsto nestes estudos para IFA importados por via marítima as variações a que ficam sujeitos quando armazenados e transportados em contêiner seco, uma vez que estes insumos farmacêuticos nem sempre serão utilizados apenas pela indústria farmacêutica,

podendo ser utilizados nas farmácias de manipulação, o que é ainda mais preocupante, potencializando o risco da distribuição de medicamentos com perda de eficácia terapêutica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005).

### 6.3.2 Carga Consolidada

A importação na modalidade de carga consolidada visa principalmente à diminuição de custo, para tal processo são observadas as condições mínimas, ou seja, mercadorias semelhantes (como dimensões, peso e altura), além das mesmas rotas e prazos de entrega. A importação na modalidade de carga consolidada não permite a segregação por classes de produtos, podendo no mesmo contêiner conter um insumo farmacêutico ativo, uma peça de automóvel, um produto químico perigoso utilizado na fabricação de tintas, entre outras substâncias ou artigos. Sendo assim, conclui-se que desde que a carga esteja disposta em paletes na mesma altura, com peso aproximado e tenham o mesmo destino elas podem ser transportadas numa mesma unidade de contêiner (BRASIL, 2017).

A fim de dimensionar a quantidade de carga que pode ser transportada quando se fala em carga consolidada, é importante saber que estes contêineres secos são padronizados em 20 ou 40 pés, acomodando, respectivamente, 30 m<sup>3</sup> ou 20 toneladas de carga e 60 m<sup>3</sup> ou 25 toneladas de carga. A importação na modalidade de carga consolidada, em geral, é escolhido pelas empresas quando o volume de sua mercadoria não ocupa todo o espaço do recipiente, podendo ser preenchido por produtos de outros clientes que terão o mesmo destino de sua remessa. Desta forma, ocorre uma forma compartilhada de embarque de mercadorias, que acima de tudo assegura economia no transporte de itens. Esse procedimento é organizado em lotes e, no momento em que chegam ao destino, são encaminhados de forma ordenada de acordo com cada destinatário.

A Resolução RDC n° 17, de 16 de abril de 2010, define contaminação como a introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte. Desta forma, pode-se dizer que no transporte de carga consolidada tem-se um agravante à contaminação dos insumos farmacêuticos ativos. Ainda nesta normativa, define-se como contaminação cruzada a contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto

terminado, durante o processo de produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a).

Sendo assim, considerando a variável “carga consolidada” capaz de causar contaminação cruzada, têm-se na Tabela 8, que dos 27 IFA recebidos no período do estudo 63% (17) foram transportados como carga consolidada e 37% (10) vieram como carga desconsolidada, ou seja, o transporte se deu apenas do IFA no contêiner, sem riscos de contaminação cruzada. É importante informar que todos os recebimentos de IFA considerados livre de contaminação cruzada devido à modalidade de importação, no período do estudo, estão destacados de vermelho.

Tabela 8: Desvio de qualidade no recebimento de IFA na modalidade de carga consolidada.

Insumo Farmacêutico Ativo	Carga Consolidada
Propiltiouracila	Sim
Hidroclorotiazida	Sim
Zidovudina	Sim
Lamivudina Salicilato	Sim
Tintura de Equinácea	Sim
Bromazepam	Sim
Manitol	Sim
Ácido Épsilon-Aminocapróico	Sim
Ácido Tranexamico	Sim
Ácido Gama-Aminobutírico	Sim
Ácido Épsilon-Aminocapróico	Sim
Lactulose	Não
Lactulose	Não
Zidovudina	Sim
Guafenesina	Sim
Mepivacaina	Sim
Isometepteno Base	Sim
Lactulose	Não
Lactulose	Não
Lactulose	Não
Ácido Salicílico Pharma	Sim
Guafenesina	Sim
Lactulose	Não

(continua)

(continuação)

Insumo Farmacêutico Ativo	Carga Consolidada
Glucosamina Sulfato	Não
Lactulose	Não
Valproato de Sódio	Não
Lactulose	Não
<b>17 IFA Carga Consolidada</b>	
<b>10 IFA Carga Não Consolidada</b>	

Fonte: Própria, 2019.

Segundo D'ÁVILA *et al.* (2016), por questões relacionadas à logística dos terminais alfandegados e aos custos das operações no processo de containerização, produtos relacionados à saúde humana podem ser acondicionados junto a outras mercadorias mais ou menos danosas entre si, que interagem no ambiente e possuem características diversas, o que representa perigo à integridade dos produtos já que não há segregação. Sendo assim, com a finalidade de diminuir o risco dos insumos farmacêuticos ativos sofrerem contaminação cruzada durante a importação por via marítima é fundamental que ocorra a segregação das cargas por classes de produtos.

#### 6.4 ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO VIGENTE DE TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE IFA NO BRASIL

Analisando a legislação sanitária vigente nacional disponível no sítio eletrônico da Anvisa para transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos ativos constatou-se que não há uma legislação específica para transporte de IFA e tampouco uma regulamentação de transporte voltada para portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados. Diante desse resultado é sugerido a criação de uma normativa que trate o transporte e armazenagem do IFA importado desde sua origem até o Porto de chegada.

Por outro lado, a Portaria 802/1998 que instituiu o “*Sistema de controle e fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos*” foi a primeira ação de controle e rastreabilidade na cadeia logística, garantindo a manutenção da qualidade durante as etapas de distribuição, armazenamento e transporte. Entretanto, através da Consulta Pública nº 343/2017, a Anvisa propôs uma revisão para harmonizar os requerimentos sanitários estabelecidos na portaria com aqueles definidos atualmente no Guia de Boas Práticas de Distribuição para Produtos Farmacêuticos da Organização Mundial de Saúde (WHO TRS 957, Anexo 5 - 2010). O objetivo da proposta era regulamentar as Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem (BPDA) e Boas Práticas de Transporte (BPT), além de harmonizar as ações de inspeções nos estabelecimentos que realizam as atividades de Distribuição, Armazenagem e Transporte, a fim de controlar e monitorar os riscos associados aos estabelecimentos. Porém, a ação da Consulta Pública nº 343/2017, e conseqüentemente a publicação de uma nova normativa, não foi vigorada até o momento do estudo. É importante deixar claro que mesmo que ocorra a atualização da regulamentação, a mesma não contemplará o transporte e armazenagem de IFA, nem mesmo sua importação via marítima.

Outro ponto a ser destacado é que não foram encontradas menções a tipos de contêineres nas normas, havendo apenas orientações gerais abordando a necessidade de cuidados com a temperatura e estabilidade de produtos, conforme já apontado por D'ÁVILA *et al.* (2016), demonstrando não haver uma preocupação específica com a qualidade do IFA.

A forma de armazenagem de insumos farmacêuticos ativos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados está estabelecida pela RDC 346/2002, que como já foi dito no resultado do primeiro objetivo, trata da garantia da qualidade que assegura que os serviços prestados sejam controlados com padrões de qualidade apropriados para o desenvolvimento de todas as etapas de armazenagem de produtos sob vigilância sanitária, entretanto, sugere-se que



esta normativa também seja revista a fim de padronizar os serviços prestados em todo território brasileiro, garantindo as boas práticas de armazenagem no início da cadeia.

Diante dos resultados do terceiro e quarto objetivos pode-se dizer que é necessário uma normativa para manter a qualidade e integridade terapêutica do IFA durante o transporte e armazenagem, desde sua importação até o final da cadeia logística, assim garantindo que os IFA recebidos sejam armazenados em armazéns com temperatura e umidade controladas, respeitando a segregação por classe terapêutica, ou seja, que o IFA venha em contêiner climatizado e como carga não consolidada. É importante estabelecer estes procedimentos, pois foi verificado neste trabalho que até a importação de insumos farmacêuticos ativos pertencentes à Portaria nº 344/1998, ou seja, entorpecentes, psicotrópicos e outras substâncias sujeitas a controle especial, vêm sendo transportados sem controle de temperatura e umidade e juntos a outras substâncias. Além disso, é necessário que mesmo que o IFA não esteja na lista dos insumos farmacêuticos ativos registrados, seja possível garantir que os procedimentos para manutenção da sua qualidade e integridade terapêutica sejam mantidos, através da segregação de classes, controle da temperatura e umidade durante todo o transporte e armazenagem na importação via marítima.

É de suma importância que a normativa garanta controle da temperatura e da umidade, além da segregação das cargas por classe terapêutica, principalmente para importação como carga consolidada, e dessa forma diminuindo o risco de contaminação cruzada e, conseqüentemente, perda de eficácia terapêutica do IFA armazenado em contêiner seco. Também é fundamental que o importador, as empresas especializadas em logística internacional e aquelas especializadas na consolidação de cargas, sejam conscientizadas e responsabilizadas quanto ao seu papel na garantia e manutenção da integridade terapêutica do insumo farmacêutico ativo.

## 7 CONCLUSÃO

Foi observado na realização desta dissertação que não há uma legislação nacional sanitária específica disponível no sítio eletrônico da Anvisa para transporte e armazenagem de insumos farmacêuticos ativos e tampouco uma normativa de transporte voltada para portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados. Assim, faz-se necessária a criação de uma normativa que englobe o transporte e armazenagem do IFA importado desde sua origem até o Porto de chegada. Outro ponto a ser destacado é que não há menções a tipos de contêineres nas normas, havendo apenas orientações gerais abordando a necessidade de cuidados com a temperatura e estabilidade de produtos, demonstrando não haver uma preocupação específica com a qualidade do IFA.

No levantamento dos casos de recebimento de IFA foi observado que o contêiner seco e a modalidade de importação como carga consolidada, podem gerar desvios de qualidade e perda de eficácia do IFA. O transporte e armazenagem em contêiner seco influencia diretamente na temperatura e na umidade em que a carga é transportada, pois o IFA fica exposto às variações climáticas do ambiente. Enquanto, na importação como carga consolidada o insumo farmacêutico ativo é submetido ao armazenamento e transporte junto a outros tipos de mercadorias, com risco de contaminação cruzada, sem segregação por classes de produtos.

Após a finalização do levantamento dos casos de recebimento incorreto de IFA foi observado no período do estudo que dos 27 IFA recebidos apenas quatro (14,8%) foram transportados corretamente, ou seja, como carga desconsolidada e contêiner refrigerado.

É importante ressaltar que entre os recebimentos incorretos de IFA, foi observada a chegada de insumos como a Zidovudina e Salicilato de Lamivudina, ambos classificados como antirretrovirais e com registro na Anvisa, conforme dispõe a Resolução RDC nº 57/ 2009. Também foi observado o recebimento, em contêiner seco e como carga consolidada, o Bromazepam substância sujeita a controle especial pela Portaria nº 344/1998.

Assim através dos dados deste trabalho, sugere-se a criação de uma normativa que exija controle da temperatura e umidade no transporte de IFA, além da segregação das cargas por classe terapêutica, de forma a diminuir o risco de contaminação cruzada deste produto. Também é fundamental que não apenas o recinto alfandegado e o importador, como também as empresas especializadas em logística internacional e aquelas especializadas na consolidação de cargas, sejam conscientizadas e responsabilizadas quanto ao seu papel na garantia e manutenção da integridade terapêutica do insumo farmacêutico ativo.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Portaria SVS nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 15 mai. 1998, Seção 1, p. 3.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Portaria SVS nº 802, de 08 de outubro de 1998. Instituiu o Sistema de controle e fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 9 out. 1998, Seção 1, p. 194.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 346, de 16 de dezembro de 2002. Aprovar, conforme Anexo I, o Regulamento Técnico para a Autorização de Funcionamento e Autorização Especial de Funcionamento de Empresas interessadas em operar a atividade de armazenar mercadorias sob vigilância sanitária em Terminais Aquaviários, Portos Organizados, Aeroportos, Postos de Fronteira e Recintos Alfandegados. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 dez. 2002, Seção 1, p. 147 a 158.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RE nº 01 de 29 de Julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, Brasília, DF, 01 ago. 2005, Seção 1, p. 1190102.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006. Determinar a todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 nov. 2006, Seção 1, p. 71.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 81, de 05 de novembro de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico de bens e produtos importados para fins de vigilância sanitária. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 06 nov. 2008, Seção 1, p. 36.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 nov. 2009, Seção 1, p. 39.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 abr. 2010a, Seção 1, p. 94.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 10 ago. 2012, Seção 1, p. 37.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 9 dez. 2014, Seção 1, p. 38.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 34, de 7 de agosto de 2015a. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 10 ago. 2015, Seção 1, p. 41.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 53, de 4 de dezembro de 2015b. Estabelece parâmetros para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificadas como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 07 dez. 2015, Seção 1, p. 48.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Consulta Pública nº 343, de 11 de maio de 2017. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem, bem como as Boas Práticas de Transporte de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 mai. 2017a, Seção 1, p. 34.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 203, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 dez. 2017b, Seção 1, p. 120.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Análise do impacto regulatório no Brasil**. 2010b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia>>. Acesso em: 20 nov. 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados – GGPAF**. 2015c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/contente/anvisa+portal/anvisa/agencia/publicação+agencia/gerencia-eral+de+portos,+aeroportos,+fronteiras+e+recintos+alfandegados+ggpaf>>. Acesso em: 07 set. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Perguntas e Respostas: insumos Farmacêuticos Ativos**. 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/282528/Perguntas+e+Respostas+ +IFA/aeda8695-312b-410d-857f-b96286a6e8e3>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Relatório de atividades 2016**. 2017c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/281258/2742545/Relat%C3%B3rio+de+Atividades+2016/d1556cef-8c1f-4b21-ae78-58ad65713d61>>. Acesso em: 19 dez. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Regularização de Produtos – Importação – Sistema Integrado de Comércio Exterior –SISCOMEX**. 2018a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/produtos/importacao/modalidades/sistema-integrado-de-comercio-exterior-siscomex->>. Acesso em: 15 mar. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Cartilha Peticionamento Eletrônico de Importação**. 2018b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/375992/3626147/Cartilha+PEI++usu%C3%A1rio+externo+VERS%C3%83O+4.pdf/a1fc4d0b-1dbe-4e98-95b1-96a2bdafeb8a>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Insumos Farmacêuticos**. 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/insumosfarmaceuticos>>. Acesso em: 16 jan. 2019.

AMARAL, C.G.F. Cadeia de Frio na Distribuição Farmacêutica. 2013. 62 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)**. Universidade Fernando Pessoa, Porto. 2013. Disponível em: <[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4471/1/PPG\\_20236.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4471/1/PPG_20236.pdf)>. Acesso em: 20 mai. 2017.

ANTUNES, A.; MERCADO, A. (orgs.). **A aprendizagem tecnológica no Brasil: A experiência da indústria química e petroquímica**. Rio de Janeiro: EQ/UFRJ, 1998.

ARREPIA, D. B. Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos: impactos e reflexos sobre as indústrias farmoquímica e farmacêutica instaladas no país. 2013. 228p. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos/ Farmanguinhos - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11628>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

ARREPIA, D.B.; COSTA, J.C.S.; TABAK, D. Registro de insumos farmacêuticos ativos: impactos e reflexos sobre as indústrias farmoquímica e farmacêutica instaladas no Brasil; **Vigilância Sanitária em Debate**: Sociedade, Ciência & Tecnologia. Rio de Janeiro. v.3, n.2, mar.2015. Disponível em: <<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/439>>. Acesso em: 02 set. 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS (ABIQUIFI). **Mercado**. 2017. Disponível em: <[http://abiquifi.org.br/mercado\\_](http://abiquifi.org.br/mercado_)>. Acesso em: 22 de maio de 2017.

BARREIRO, E. J. L., & PINTO, A. C. (2010). Fármacos genéricos: importá-los até quando? **J. Braz. Chem. Soc.**, 21(5), 775.

BARROS, M. Qualificação de fornecedores para a indústria farmacêutica pública: a questão do transporte de medicamentos. 2012. 155 f. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11629/1/6.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

BELLI, C. V. Novas perspectivas dos produtos para saúde no Brasil – A visão do setor regulador e do setor regulado. 2006. 311 p. **Tese (Doutorado em Saúde Pública)**. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-20042007-153337/pt-br.php>>. Acesso em: 20 out. 2017.

BERTOLINO, A.; MASTUCCI, E.; PORRO, V.; *et al.* Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a controlled clinical trial. **Journal of International Medical Research**. 1989; 17:455-460.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto nº 57.632, de 14 de janeiro de 1966. Baixa Normas Técnicas Especiais para a Defesa Sanitária do País, nas atividades que dizem respeito à Saúde Internacional **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 15 jan. de 1966. Seção 1, p. 799. (Revogada). Tornado sem efeito pelo Decreto nº 87, de 15/04/1991.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 24 set. 1976. Seção 1, p. 12647.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e dá

outras providências. Brasília. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 27 jan. 1999. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopéia Brasileira**. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. 5.ed. Brasília. Anvisa, 2010.

BRASIL. Ministério da Economia. Receita Federal. **Consolidação e Desconsolidação de Carga**. Brasília, DF, 01 set. 2017. Disponível em: <[http://receita.economia.gov.br/orientacao/aduaneira/manuais/exportacao-portal-unico/copy\\_of\\_outras-funcionalidades-do-modulo-cct/consolidacao-da-carga](http://receita.economia.gov.br/orientacao/aduaneira/manuais/exportacao-portal-unico/copy_of_outras-funcionalidades-do-modulo-cct/consolidacao-da-carga)>. Acesso em: 02 mar. 2019.

CARVALHO J.P.; SANTOS, A.S.; SÁ, A.S.; TEIXEIRA, C.S.; NOGUEIRA, M.S. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Revista FÁrmacos & Medicamentos**. 2005; 34(6):22-27.

CARVALHO, J. S.; MACEDO, S. H. M. **Logística Farmacêutica Geral: da teoria à prática**. São Paulo: CONTENTO, 2012.

CASCIANO, V. & BARROS, W. B. G. Propriedade Industrial: Oportunidades e Barreiras para a Produção de Medicamentos Genéricos no Brasil. **Revista de Gestão em Sistemas de Saúde – RGSS**. São Paulo, v. 2, n. 1, p. 140-160, jan./jun. 2013. Disponível em: <<http://www.revistargss.org.br/ojs/index.php/rgss/article/view/50>>. Acesso em: 05 jun. 2019.

CNT - Confederação Nacional do Transporte. **Anuário CNT do Transporte – Estatísticas Consolidadas**. 2017. Disponível em: <<http://anuariodotransporte.cnt.org.br/2017/>>. Acesso em: 18 jan. 2018.

CORRÊA, M.C. D. V.; CASSIER, M. Intellectual Property Rights and Public Health: Copying of HIV/Aids drugs by Brazilian public and private pharmaceutical laboratories. **RECIIS - Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde** (Edição em Português. *On line*). Rio de Janeiro, v. 1, p. 83-91, 2007. Disponível em: <[http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/887/pdf\\_16](http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/887/pdf_16)>. Acesso em: 17 jul. 2017.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Marcos Históricos e Conceituais. In: ROZENFELD, S., (Org.). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000, p. 304-314.

COSTA, J.C.S.; PAGOTTO, M.C.; CASAS, C.N.P.R.; VARGAS, M.A.; BARROS, J.C.; BERMUDEZ, J.A.Z. Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. RECIIS. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde** (Edição em Português. *On line*). Rio de Janeiro, V. 8, n. 4, p. 443-460,

2014. Disponível em: <<http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/853>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

COSTA, M.S. Regulamentação da Anvisa para registro de medicamentos: uma análise da evolução regulatória para medicamentos genéricos, similares e novos e seu impacto no contexto de um laboratório farmacêutico oficial. 2017. 150 p. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos/ Farmanguinhos - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

D'ÁVILA, M.C.; NOBRE, P.F.S.; LEANDRO, K.C. Lacunas e falhas relacionadas à importação de produtos para a saúde em contêiner. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**. Rio de Janeiro, V. 4, n.3, p. 63-70, ago. 2016. Disponível em: <<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/issue/view/23/showToc>>. Acesso em: 15 out. 2017.

DIAS, E.C.F.; AMBROSINO, M.C.P.; OLIVEIRA, N.R.; MAGALHÃES, J.L. A Dependência de Insumos Farmacêuticos Importados no Brasil: Um Estudo de Caso do Medicamento Antirretroviral Nevirapina no Laboratório Farmacêutico Oficial Farmanguinhos. **RGSS. Revista de Gestão em Sistemas de Saúde**. V. 5, n. 2. p.125-133. Julho/ 2016. Disponível em: <<http://www.revistargss.org.br/ojs/index.php/rgss/article/view/194>>. Acesso em: 13 jun. 2017.

DI MAIO, C.A; SILVA, J.L.G. Armazenagem e distribuição de medicamentos na cadeia fria. **LAJBM. Latin American Journal of Business Management**. São Paulo, V. 5, n.2, p.115-133, jul-dez, 2014. Disponível em: <http://www.lajbm.net/index.php/journal/article/view/209>. 2014. Acesso em: 13 dez. 2018.

ENCINA, G. S. L. Avaliação da qualidade no transporte de medicamentos no Brasil. 2012. 28 p. **Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11128>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

Food and Drug Administration (FDA). **Milestones in U.S. Food and Drug Law History**. Washington, 2017.

FERRAZ, M. S. S. Estudo teórico da relação ensaios de degradação forçada e estudo de estabilidade de farmácia e medicamentos. 2016. 49 f. **Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/17714>>. Acesso em: 28 fev. 2019.



GRATTAROLA, F.R.; MORGANDO, E. Clinical investigations with a new benzodiazepine derivative: bromazepam (RO 5-3350) in the treatment of phobic-obsessive symptoms. **Minerva Medica**. Turim. V. 64 (40), p. 2107-2011. Mai. 1973.

GUEDES, C.C.R. Gestão de transporte de medicamentos e suas variáveis no setor público. 2015. 181 f. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13162>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

Harmonized Triplicate Guideline (ICH). Stability Testing of New Drug Substances and Products (revision 2) Q1A (R2). **International Conference on Harmonisation**. IFPMA, Geneva. Step 4. Fev. 2003.

Harmonized Triplicate Guideline (ICH). Pharmaceutical Development Q8 (R2). **International Conference on Harmonisation**. IFPMA, Geneva. Step 4, Aug. 2009.

Especialistas em Logística e Supply Chain (ILOS). **Transporte de cargas e a encruzilhada do Brasil para o futuro**. In. LOBO, A. 08 de novembro de 2017. Disponível em: <<http://www.ilos.com.br/web/tag/matriz-de-transportes/>>. Acesso em: 15 mar. 2018a.

Especialistas em Logística e Supply Chain (ILOS). **Crescimento do Transporte Aquaviário no Brasil**. In. ALVARENGA, H. 12 de março de 2018. Disponível em: <<http://www.ilos.com.br/web/crescimento-do-transporte-aquaviario-no-brasil/>>. Acesso em: 18 mar. 2018b.

NGWA, G. Forced degradation studies as an integral part of HPLC stability-indicating method development. **Drug Delivery Technology**. V. 10. n. 5. p. 56-59. Jun. 2010 Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/280139268\\_Forced\\_degradation\\_as\\_an\\_integral\\_part\\_of\\_HPLC\\_stability-indicating\\_method\\_development](https://www.researchgate.net/publication/280139268_Forced_degradation_as_an_integral_part_of_HPLC_stability-indicating_method_development). Acesso em: 12 mar. 2019.

LEITE, E. G. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. 2005. 199p. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)**. Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/7869>>. Acesso em: 22 fev. 2018.

LUCCHESI, G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil. 2001. 245p. **Tese (Doutorado em Saúde Pública)**. Escola Nacional de Saúde Pública,

Fiocruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://portaldeseres.icict.fiocruz.br/pdf/FIOCRUZ/2001/lucchgd/pdf/capa.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2017.

MACHADO, E. S. Análise comparativa das metodologias para pesquisa e controle de produtos de degradação em insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais de uma indústria estatal farmacêutica de grande porte situada no Rio de Janeiro. 2011. 31 f. **Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7708>>. Acesso em: 28 fev 2019.

MAGALHÃES, J.L.; ANTUNES, A. M. S.; BOECHAT, N. **Tendências Tecnológicas no Setor Farmacêutico: a questão das doenças tropicais negligenciadas: uma perspectiva da PD&I no Brasil**. 1º Ed. Brasil. Editora: Synergia. 2012. 300 p.

MODLER, H. W.; MCKELLAR, R. C.; YAGUCHI, M. Bifidobacteria and bifidogenic factors. **Canadian Institute of Food Science and Technology Journal**. V. 23(1). p. 29-41. Fev. 1990.

NETO, J.A.P. A Cadeia Logística como Fator de Competitividade para a Indústria Farmacêutica. **Instituto Racine**. São Paulo. Ago. 2012. Disponível em: <<http://www.racine.com.br/slog/2012/08/a-cadeia-logistica-como-fator-de-competitividade-para-a-industria-farmaceutica/>>. Acesso em: 05 jan. 2018.

NUNES, F. F. 2016. Sulfato de glucosamina como modelo de fármaco hidrófilico em sistema emulsionado e nanoparticulado para aplicação dermocosmética. 2016. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Departamento de Farmácia - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/44223/R%20-%20D%20-%20FELIPE%20DE%20FREITAS%20NUNES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

OLIVEIRA, M.A., Yoshida, M.I., Gomes, E.C.L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, [online]. V. 34, n.7, pp.1224-1230. Mar. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v34n7/v34n7a22.pdf>>. Acesso em: 07 mar. 2019.

OLIVEIRA, M. G. R. Avaliação dos pontos críticos na armazenagem e transporte de produtos farmacêuticos em áreas de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados. 2005. 111 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)**. Desenvolvimento Tecnológico e Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufrgs.br/da.php?nrb=000494586&loc=2005&l=050e3b41b0e33ce0>>. Acesso em: 04 set. 2017.

PIOVESAN, M.F. A Construção Política da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2002. 108 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)**. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://portalteses.cict.fiocruz.br/pdf/FIOCRUZ/2002/piovesmfim/capa.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2017.

QUEIROZ, C.N.; SOUZA, H.C.; SANTOS, M.M.H. A cadeia logística e a segurança do paciente: uma abordagem sobre o impacto da gestão da assistência farmacêutica na garantia da qualidade de suas ações. 2016. 17 f. **Monografia**. Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/2016%20-%20Estudante%20-%20Cibele%20Nascimento%20Queiroz.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2017.

RAMOS, T. de M. Produção de xarope de lactulose a partir do soro de ricota e seu emprego em iogurte e queijo quark. 2010. 99 p. **Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos)**. Universidade Federal de Lavras, Lavras. Disponível em: <<http://repositorio.ufla.br/handle/1/3402>>. Acesso em: 18 mar. 2019.

REINERT, R. Entenda como funciona um container reefer. **Linkedin**. 10 jun 2017. Disponível em: <<https://www.linkedin.com/pulse/entenda-como-funciona-um-container-reefer-rafael-reinert>>. Acesso em: 27 mar. 2019.

RIBEIRO, P.C.C.; FERREIRA, K. A. Logística e transporte: uma discussão sobre os modais de transporte e o panorama brasileiro. **XXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção**. ENEGEP – ABEPRO. Curitiba, 2002. Disponível em: <<http://www.tecspace.com.br/paginas/aula/mdt/artigo01-MDL.pdf>>. Acesso em: 02 fev. 2018.

ROSEN, G. **Uma História da Saúde Pública**. São Paulo. 1º Ed. Brasil. Editora: Unesp/Hucitec. 1994. 400 p.

SANTOS, N. M; MARTINS, R. Gestão de relacionamentos por meio da logística no setor farmacêutico brasileiro. **Revista de Negócios**. V. 17, p. 3-19, 2012. Disponível em: <[http://pesquisas.face.ufmg.br/nipe-log/wp-content/uploads/sites/4/2015/11/O15\\_L16.pdf](http://pesquisas.face.ufmg.br/nipe-log/wp-content/uploads/sites/4/2015/11/O15_L16.pdf)>. Acesso em: 15 nov. 2017.

SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.; ROLIM NETO, P. J. Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**. V. 30, n. 2. p. 1-8. Set. 2009. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/18084532/2009/v30n2/a014.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

SILVA, K. M. A. Desenvolvimento de método indicativo para estudo de estabilidade da Zidovudina, utilizando cromatografia líquida de alta eficiência. 2014. 29f. **Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)**. Faculdade de Farmácia, Universidade

Estadual da Paraíba, Campina Grande. Disponível em: <<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/7240>>. Acesso em: 19 mar. 2019.

Sindicato das Indústrias Farmacêuticas (SINDUSFARMA). **Workshop Anvisa – A Necessidade da Ampliação da Lista de Registro Compulsório de IFAs e a sua Importância no Controle Sanitário da Cadeia Produtiva Farmacêutica no Brasil**. Jun. 2017. Disponível em: <<http://sindusfarma.org.br/arquivos/Abiquifi.pdf>>. Acesso: 15 dez. 2017.

Sindicato das Indústrias Farmacêuticas (SINDUSFARMA). **Relatório Anual de Atividades 2015**. 2016. Disponível em: <[http://sindusfarma.org.br/arquivos/raa2015\\_sindusfarma.pdf](http://sindusfarma.org.br/arquivos/raa2015_sindusfarma.pdf)>. Acesso em: 26 mai. de 2017b.

SOARES, M. L. C.; GARCIA, L. P.; ROCHA, D. B.; PIRAS, S. S.; BRAGA, H. A. Eficiência Regulatória: Análise de sobrevivência aplicada a trajetória de registro de medicamentos genéricos. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)**. N° 1774, Set. 2012. Disponível em: <<http://www.econstor.eu/handle/10419/91074>>. Acesso em: 19 ago. 2015.

SOUZA, K. R. Estudo da estabilidade, caracterização e validade do Efavirenz: viabilização como padrão secundário. 2015. 150 f. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica)**. Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13446>>. Acesso em: 20 fev. 2019.

SOUZA, P. R. S. Desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para determinação do teor de ácido valpróico em cápsulas de 250 mg. 2011. 121 f. **Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária)**. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11073/1/48.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2019.

STULZER, H.K.; SILVA, M.A. Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril. **Revista Acta Farmacêutica Bonaerense**. V. 25(4). p. 497-504. 2006.

TABORIANSKI, A. M. Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas. 2003. 167 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-15102003-165120/pt-br.php>. Acesso em: 28 dez. 2018.

União Europeia (UE). Diretiva 2013/C 68/01 do Parlamento Europeu e do Conselho. Relativas às boas práticas de distribuição de medicamentos para uso humano. **Jornal oficial da União Europeia**. 07 mar. 2013.

USP – The United States Pharmacopeia, the national formulary – **General Chapter, 1079**. Good Storage and Distribution Practices for Drug Products. USP 36. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, p. 2118. 2012.

VEHABOVIC, M.; HADZOVIC, S.; STAMBOLIC, F.; HADZIC, A.; VRANJES, E.; HARACIC, E. Stability of ranitidine in injectable solutions. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 256. p. 109-115. 2003.

VIEIRA, A. **Importação: práticas, rotinas e procedimentos**. São Paulo. 6º Ed. Editora: Aduaneiras. 2015. 228 p.

World Health Organization (WHO). **Aspects of Quality Assurance - Who Drug Information**. Geneva. V. 18, n. 2, p. 113-116. 2004.