

Elezer Monte Blanco Lemes • Felipe Rodrigues da Silva • Fernando Serva Cavalcanti Leite
organizadores

TENDÊNCIAS NO SETOR BIOFARMACÊUTICO



Ministério da Saúde

FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

TENDÊNCIAS

NO SETOR BIOFARMACÊUTICO





Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)

Presidente

Mario Moreira

Diretor Executivo

Juliano Lima

Diretora Executiva Adjunta

Priscila Ferraz

Vice-presidente de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde

Hermano Albuquerque de Castro

Vice-presidente de Educação, Informação e Comunicação

Cristiani Vieira Machado

Vice-presidente de Pesquisa e Coleções Biológicas

Maria de Lourdes Aguiar Oliveira

Vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde

Marco Aurelio Krieger



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS (BIO-MANGUINHOS)

Diretor

Maurício Zuma Medeiros

Gabinete Executivo

Tatiana Sanjuan

Vice-diretor de Reativos para Diagnóstico

Antonio Ferreira

Vice-diretor de Inovação

Sotiris Missailidis

Vice-diretora de Qualidade

Rosane Cuber Guimarães

Vice-diretor de Produção de Biológicos

Luiz Alberto dos Santos Lima

Vice-diretor de Gestão e Desenvolvimento Institucional

Artur Roberto Couto

Vice-diretor de Operações

Flávio Isidoro

Elezer Monte Blanco Lemes • Felipe Rodrigues da Silva • Fernando Serva Cavalcanti Leite
organizadores

TENDÊNCIAS NO SETOR BIOFARMACÊUTICO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

Copyright © 2023 dos autores
Todos os direitos desta edição reservados à
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ / BIO-MANGUINHOS

Revisão

Tháís Pedretti

Normalização

Clarissa Bravo

Capa

Maisa da Silva Nepomuceno

Projeto gráfico e editoração

Carlos Fernando Reis e Ana Carolina Peixoto da Costa

Produção editorial

Phelipe Gasiglia

Apoio editorial

Editora Fiocruz

Imagens da capa

Futurista inovação-braço artificial:

Instok / Crédito: Jasper Chamber

Ampola de vidro transparente para simulação de injeções de vacinas: Instok / Crédito: realstockvector

Fundo: Freepik.com

Mão humana: Freepik.com

Apoio Técnico e de Gestão do Projeto

Ana Paula da Silva Carvalho

Cristiane Marques de Souza

Priscila do Nascimento Silva

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

L552t Lemes, Elezer Monte Blanco (Org.).

Tendências no Setor Biofarmacêutico / organizado por Elezer Monte Blanco Lemes, Felipe Rodrigues da Silva e Fernando Serva Cavalcanti Leite. — Rio de Janeiro : Fiocruz, 2023.

152 p. : il.

ISBN: 978-65-89887-05-8

Inclui Bibliografia.

1. Gestão de Riscos. 2. Indústria Farmacêutica. 3. Sistema Único de Saúde. 4. Vacinas. 5. Computação em Nuvem. 6. Controle de Qualidade. 7. Biotecnologia. I. Silva, Felipe Rodrigues da (Org.). II. Leite, Fernando Serva Cavalcanti (Org.). III. Título.

CDD - 22.ed. – 615.1

Glauce de Oliveira Pereira – Bibliotecária CRB 7/5642

2023

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBOLÓGICOS – BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Av. Brasil, 4.035, Rio de Janeiro, RJ

CEP: 21040-900

Tel.: (21) 3882-9593

www.bio.fiocruz.br



Autores

André Queiroz da Silveira

Graduado em processamento de dados, pós-graduado em transformação digital; analista de gestão na Fundação Oswaldo Cruz.

Artur Roberto Couto

Graduado em administração de empresas, mestre em economia empresarial; analista de gestão em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Barbara Christina Bago

Graduada em farmácia, mestre em engenharia química; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Carla França Wolanski de Almeida

Graduada em farmácia industrial e bioquímica, mestre em tecnologia em imunobiológicos; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Caroline Mendonça Horato

Graduada em engenharia de produção-mecânica, mestre em ciência, gestão, pesquisa e desenvolvimento; analista de gestão em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Cintia Cardoso da Costa

Graduada em farmácia, mestre em ciência, gestão, pesquisa e desenvolvimento; pesquisadora em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Cristiane Frensch Pereira

Graduada em administração, mestre em economia empresarial; analista de gestão em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Daniele Alves de Oliveira

Graduada em química, mestre em gestão, pesquisa e desenvolvimento; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Elezer Monte Blanco Lemes (organizadora)

Graduada em química industrial, especialista em produção e inovação em saúde pública pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Doutora em biologia celular e molecular; consultora científica e coordenadora do Comitê de Riscos, Controles e Conformidade em Bio-Manguinhos na Fiocruz.

Felipe Rodrigues da Silva (organizador)

Graduado em farmácia industrial, doutor em engenharia de produção, gestão e inovação; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Fernando Serva Cavalcanti Leite (organizador)

Graduado em em processamento de dados, MBA – gerenciamento de projetos de tecnologias – visão, PMI; consultor interno na Fundação Oswaldo Cruz.

Isabella Manjud Maluf

Graduada em Física, mestre em tecnologia de imunobiológicos; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Jorge Carlos Santos da Costa

Graduado em farmácia, doutor em biologia celular e molecular; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Jorge Lima de Magalhães

Bacharel e licenciado em química, doutor em ciências em gestão e inovação tecnológica; pesquisador em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Kellen Cristina de Almeida Nery

Graduada em análise de sistemas, mestre em gestão, pesquisa e desenvolvimento em indústria farmacêutica; analista de gestão na Fundação Oswaldo Cruz.

Marcelo Luiz Lima Brandão

Graduado em ciências biológicas, doutor em vigilância sanitária; pesquisador em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Maria da Luz Fernandes Leal

Graduada em farmácia, mestre em gestão de ciência e tecnologia em saúde; consultora interna na Fundação Oswaldo Cruz.

Monique Colloço de Moraes Stávale

Graduada em farmácia industrial, mestre em tecnologia de imunobiológicos; analista de qualidade na Fundação Oswaldo Cruz.

Sergio Dias de Oliveira

Graduado em química industrial, mestre em tecnologia de imunobiológicos; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.

Walter Alexandre dos Santos Junior

Graduado em Engenharia mecânica, mestre em gestão, pesquisa e desenvolvimento; tecnologista em saúde pública na Fundação Oswaldo Cruz.



Sumário

PREFÁCIO	9
APRESENTAÇÃO	11
1. Gestão de Riscos, controles e <i>compliance</i> : uma visão estratégica para a indústria farmacêutica	13
<i>Elezer Monte Blanco Lemes</i>	
2. O papel dos laboratórios oficiais no atendimento ao princípio da integralidade do Sistema Único de Saúde	23
<i>Monique Collaço de Moraes Stávale e Cristiane Frensch Pereira</i>	
3. Áreas de fabricação para produtos biológicos estéreis	35
<i>Carla França Wolanski de Almeida</i>	
4. A utilização de isoladores para processamento asséptico de vacinas: conceitos e tendências	45
<i>Barbara Christina Bago e Walter Alexandre dos Santos Junior</i>	
5. O processo de liofilização: da formulação ao produto liofilizado	55
<i>Isabella Manjud Maluf</i>	
6. O futuro das tecnologias de vacinas de seringas unidoses para imunização em países em desenvolvimento	65
<i>Walter Alexandre dos Santos Junior e Barbara Christina Bago</i>	

7. A tecnologia de materiais <i>single-use</i> em um laboratório farmacêutico de biofármacos	73
<i>Daniele Alves de Oliveira e Jorge Lima de Magalhães</i>	
8. Modelagem preditiva microbiológica aplicada à indústria farmacêutica	85
<i>Cintia Cardoso da Costa e Marcelo Luiz Lima Brandão</i>	
9. <i>Built to suit</i> : o modelo de contratação aplicado ao Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde	97
<i>Cristiane Frensch Pereira, Maria da Luz Fernandes Leal e Artur Roberto Couto</i>	
10. A indústria biofarmacêutica e o <i>Environmental, Social and Governance</i> (ESG): conceitos, práticas, perspectivas e tendências	105
<i>Caroline Mendonça Horato e Jorge Carlos Santos da Costa</i>	
11. Validação de sistemas computadorizados em <i>cloud computing</i>	115
<i>Kellen Cristina de Almeida Nery e André Queiroz da Silveira</i>	
12. Competências e habilidades para o profissional da Indústria 4.0	131
<i>Sergio Dias de Oliveira</i>	
13. A Indústria 4.0 na perspectiva do setor biofarmacêutico	141
<i>Felipe Rodrigues da Silva e Fernando Serva Cavalcanti Leite</i>	



Prefácio

O tema deste livro está centrado em uma das mais extraordinárias conquistas da ciência contemporânea: a biotecnologia. Com base no amplo espectro de suas aplicações, este livro não se limita a destacar as plataformas científicas de desenvolvimento de produtos, mas foca nas tendências tecnológicas e de gestão que possibilitarão a saída desses produtos dos laboratórios de pesquisa para a produção em larga escala, garantindo o acesso coletivo e contribuindo para a saúde pública.

Especialistas e pesquisadores nas áreas específicas que compõem os diversos capítulos responderam prontamente ao pedido de colaboração feito por Bio-Manguinhos. Este livro teve como orientadores Elezer Monte Blanco Lemes, Felipe Rodrigues da Silva e Fernando Serva Cavalcanti Leite, a quem expressamos nossos sinceros agradecimentos pelo empenho na coedição e que agora oferecemos à comunidade científica e aos leitores desta edição eletrônica.

Enquadrado no contexto da Indústria 4.0, em vários capítulos são descritos os requisitos de Boas Práticas para a produção de produtos estéreis derivados da biotecnologia e as instalações necessárias. Também são apresentados métodos inovadores de controle de qualidade, como a análise preditiva de resultados e modelagem de dados.

No entanto, a inovação não está restrita apenas às tecnologias de produção e controle. Para uma indústria de biotecnologia ser bem-sucedida, modelos de gestão modernos, alinhados com produtividade, sustentabilidade e conformidade devem estar implementados, e esses conceitos são discutidos nos capítulos.

Este livro introduz ainda um modelo inovador de contratação de novos empreendimentos na esfera pública, visando à economicidade e autossuficiência nacional na produção de produtos biotecnológicos. Também destaca a estratégia nacional de fortalecer a produção pública e oficial para o pleno atendimento do SUS com produtos biotecnológicos de qualidade e alto valor agregado.

Muito se discute sobre como os desenvolvimentos iniciais em escala de laboratório podem ultrapassar o temido “vale da morte”, percorrendo a rota necessária até o registro de um produto em uma agência regulatória e, finalmente, sua chegada nas mãos dos que necessitam. Este livro não pretende cobrir todo esse percurso, mas sim enfatizar a importância de uma indústria apta a promover melhorias nos produtos e produzi-los segundo os mais elevados padrões de qualidade e autossustentabilidade.

Rosane Cuber Guimarães

Diretora adjunta e vice-diretora de qualidade de
Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz



Apresentação

O início da história do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) começa em maio de 1976, quando se tornou uma unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), destinada à produção de imunobiológicos de interesse na saúde pública. O Instituto evoluiu de um conjunto de laboratórios, herdados do Instituto Soroterápico Federal, com o objetivo de produzir soros e vacinas contra a peste bubônica, para se tornar um grande produtor de vacinas, medicamentos biológicos e reativos para diagnóstico. Seu portfólio atualmente consta de 12 vacinas, 40 kits para diagnóstico e 13 biofármacos. Nos últimos 5 anos (2017 – 2022) foram produzidos 718 milhões de dose de vacinas, 58 milhões de reações de kits a diagnóstico e 23 milhões de frascos e seringas de biofármacos. Os números são impressionantes, quando se trata de um Laboratório Farmacêutico Oficial (LFO), vinculado ao Ministério da Saúde, para atender programas estratégicos e fortalecer a cadeia produtiva de insumos essenciais para o Sistema Único de Saúde (SUS), além de atuar como regulador de preços no mercado nacional.

Nestes 47 anos, muitos desafios foram enfrentados, e a construção de parcerias exitosas foi fundamental para aumentar a resiliência do Instituto e consolidar o protagonismo de produtor de imunobiológicos, investindo continuamente em inovação e desenvolvimento tecnológico, sendo detentor de tecnologias de ponta e avançados processos de manufatura. As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), as Transferências de Tecnologia e os codesenvolvimentos com instituições nacionais e internacionais foram essenciais para a maturidade do Instituto e consolidação do seu espaço como produtor estratégico nacional para atender as diferentes demandas emergenciais de saúde da população brasileira. Durante essa trajetória, vários casos de sucesso foram marcantes, mas dois deles merecem destaque: o primeiro foi o reconhecimento internacional do Instituto como produtor de vacina de Febre Amarela, que foi exportada para mais de 70 países; e o segundo foram os esforços direcionados para a contratação da Encomenda Tecnológica (ETEC) para enfrentamento dos desafios da covid-19, o que deu espaço à vacina covid-19 (recombinante), que utiliza a técnica de vetor viral não replicante, tecnologia desenvolvida em parceria com a Universidade de Oxford e a Farmacêutica AstraZeneca.

Um dos maiores desafios é monitorar as tendências e a inovação do setor farmacêutico de produtos biológicos, altamente regulado, que requer constantemente investimento para acompanhamento do arcabouço regulatório, tecnologias, equipamentos, capacidade de manutenção e logística, infraestrutura e capacitação, arquitetura financeira e retenção de pessoas. O fato de termos condições de dominar tecnologias de ponta e a expertise dos nossos colaboradores fazem com que nossa excelência seja reconhecida nacional e internacionalmente.

Esta obra tem como objetivo o reconhecimento e a valorização da contribuição dos vários colaboradores, que representam o alicerce do Instituto, pela sua capacidade de aprendizagem e absorção tecnológica, para implementação e desenvolvimento de novos produtos e processos nas variadas áreas do conhecimento de que tratam o escopo e o ramo de atuação dos produtos e serviços ofertados ao SUS. O somatório das diferentes expertises e esforços de atualização nas diferentes operações farmacêuticas, somado ao comprometimento com a missão e os valores do Instituto, sempre em conformidade com as diretrizes da Administração Pública de transparência, efetividade e melhoria na qualidade dos produtos e serviços prestados à população brasileira, sustentam a superação de certos obstáculos e gargalos, bem como fortalecem o protagonismo do Instituto como produtor de imunobiológicos.

Serão abordados temas transversais aos aspectos das operações fabris, que contemplam a gestão de risco, os controles e a conformidade nos processos de trabalho e da capacidade de inovação no setor farmacêutico, o protagonismo dos LFO, as áreas de produção para produtos biológicos estéreis, o uso de isoladores no processamento asséptico, o complexo processo de liofilização de produtos biológicos, o futuro da tecnologia de vacinas em seringas unidose, a tecnologia de materiais *single-use*, a modelagem preditiva microbiológica, os novos modelos de contratação para administração pública, a aplicabilidade do *Environmental, social and Governance* (ESG) na indústria de biológicos, a validação de sistemas computadorizados em nuvem, as competências e habilidades do novo perfil de profissionais da Indústria 4.0 - I4.0 e, por fim, as perspectivas da I4.0 no setor biofarmacêutico. Todos estes temas têm em comum os avanços tecnológicos na área de produção de vacinas e biofármacos, que ajudaram a definir o título desta obra.

Logicamente, sem um corpo técnico, altamente especializado e atento às mudanças constantes de cenário, muitos dos esforços teriam se perdido e os objetivos estratégicos não seriam atingidos. A visão estratégica de que as operações fabris precisam ser ampliadas para o atendimento prioritário aos programas de saúde do Ministério da Saúde se concretizará através do empreendimento do Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde (Cibs) que está sendo construído pela tutela de Bio-Manguinhos/Fiocruz para aumentar significativamente a capacidade de produção do Instituto em um ambiente de competição e inovação. O sucesso do empreendimento vai além do conhecimento tecnológico, do nível de habilidades e das competências passa também pelas competências humanas em gestão, infraestrutura, licenciamento, processos administrativos entre outros, que aumentam as oportunidades de emprego/cargos/funções especializadas, beneficiam a saúde pública, disponibilizam novas tecnologias e, por fim, reduzem a dependência nacional de importação de produtos estratégicos para a saúde da população brasileira.

Elezer Monte Blanco Lemes
Felipe Rodrigues da Silva
Fernando Serva Cavalcanti Leite

Gestão de Riscos, controles e *compliance*: uma visão estratégica para a indústria farmacêutica

Elezer Monte Blanco Lemes

Se toda a organização, seja no setor privado ou público, existe para gerar valor às partes interessadas, é comum que nesta jornada de valor e desempenho sustentável enfrente incertezas, desafios e vulnerabilidades. Quando esse cenário de geração de valor é explorado no setor farmacêutico, o desafio é ainda maior, porque é um setor altamente regulado, por normas, leis e regulamentos que se atualizam com muita frequência. Há de se considerar ainda os fatores políticos, econômicos, tecnológicos e ambientais que influenciam o crescimento do setor (Barreto & Vieira, 2019; IBCG, 2015).

Modelos de negócio de uma organização invariavelmente passam pela Gestão de Riscos Corporativos, para otimização dos seus recursos diante dos riscos e da organização que não mudar sua cultura com objetivo de melhorar seu desempenho, não conseguindo, por sua vez, crescer de modo sustentável e gerar valor aos seus acionistas ou para comunidade como um todo.

De modo distinto do que acontece com as grandes corporações, que têm ações em bolsas de valores e estão sempre acompanhando os indicadores financeiros e suas repercussões no mercado de ações e relacionando-os aos interesses dos acionistas para satisfazerem suas necessidades, o setor público não está sujeito a essas avaliações. Portanto, não quebra nem vai à falência, mas os riscos e a falta de controle específicos para mitigá-los comprometem os objetivos e prejudicam a gestão e a entrega de bens e serviços à população e a perda de erário nas brechas da gestão (Bevir, 2010).

Igualmente ao setor privado, o setor público passa pela vulnerabilidade de atos fraudulentos e corrupção, sendo esses atraídos pelas cifras de recursos públicos. Medidas para prevenir, detectar e responder esses abusos estão no escopo da Governança Pública, que consiste da criação de salvaguardas que viabilizem o alcance dos objetivos e inviabilizem tais tipos de conduta.

Em um mundo mais conectado e cheio de ambiguidades, as pessoas estão mais interconectadas e a sociedade cobra, e com razão, padrões cada vez mais altos de serviços, elevando os desafios da atividade para os gestores se anteciparem aos perigos de integridade e *compliance*.

No setor farmacêutico, a cadeia de produção tem seus riscos que são intrínsecos aos processos de manufatura dos medicamentos, abrangem desde o recebimento até a expedição, e sabemos que as Boas Práticas de Fabricação aliadas às regras de biossegurança evitam uma série de contaminações cruzadas e salvaguardam as equipes de operações. O Gerenciamento de riscos à qualidade estava previsto na Resolução da Diretoria Colegiada número 17 de 2010 (RDC 17/2010) e passou a ser normativo a partir da RDC 301/2019 revogada pela RDC 658/2022, dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (Anvisa, 2019, 2022).

No entanto, o setor farmacêutico também está sujeito a fraude e corrupções, pois invariavelmente se relaciona e se articula com outros setores públicos e privados para comercialização de seus produtos. Muitas indústrias farmacêuticas têm um marketing muito forte, podendo ultrapassar barreiras da integridade, com a disponibilização de brindes, presentes e cortesias. No cenário nacional, a RDC 96/2008 dispõe sobre propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos, sendo uma regulamentação importantíssima para área de conformidade e integridade (Anvisa, 2008).

Exatamente devido a volatilidade do setor farmacêutico, pela demanda de produtos inovadores, produção de novas tecnologias que os riscos, controles e *compliance* se fazem necessários. Assim, tem-se como propósito as organizações perceberem suas vulnerabilidades e implementarem controles e monitorá-los para aumentar a satisfação dos clientes e adequação às necessidades regulatórias e ao mesmo tempo aumentarem sua resiliência e pensarem na sua própria perenidade.

VISÃO GERAL: RISCOS, CONTROLES E COMPLIANCE

Riscos

A Gestão de Riscos é um conjunto de atividades coordenadas que visam gerir e controlar os processos de uma organização em relação a potenciais ameaças, independentemente da sua manifestação e magnitude. É um processo que tem como objetivo planejar e utilizar os recursos humanos e materiais para minimizar e tratar riscos da organização. Trata-se de uma estratégia que envolve ações preventivas para antecipar possíveis situações e incorporar essa prática aos processos da organização, visando o seu desempenho (ABNT, 2018; Coso, 2017a).

Um dos *frameworks* mais difundidos sobre a Gestão de Riscos é a ABNT NBR ISO 31.000/2021, que se aplica a qualquer segmento, aos vários níveis de planejamento, a diferentes funções, segurança laboratorial e fabril, atividades de governança, projetos específicos, áreas administrativas, contábeis de tecnologia da informação, entre outras. O processo de Gestão de Riscos tem como objetivo garantir a identificação e gestão eficiente dos riscos nas atividades, minimizando as possibilidades de ocorrências de perdas, erros, desvios, não conformidades por meio da avaliação, controle e monitoramento dos riscos (ABNT, 2018; Coso, 2017b).

A palavra risco é polissêmica e pode apresentar diferentes acepções de acordo com o contexto em que é empregada, sendo a mais difundida delas a definição de que os riscos representam o impacto da incerteza nos objetivos. Tais impactos podem ser eventos negativos (vulnerabilidades) ou positivos (aproveitamento de oportunidades). O risco é constituído de três componentes básicos: a) o *evento* de perigo/risco, ou seja, a irregularidade, a possível não conformidade, a provável situação que pode se materializar em um prejuízo ou ganho; b) a *causa* que deu origem a tal evento negativo ou positivo e c) o *impacto* que é o efeito indesejável ou a situação a ser explorada – aproveitamento de oportunidades (Brasil, 2018; Ferma, 2003).

A Gestão de Riscos pode ser entendida como a aplicação sistemática de políticas de gestão, procedimentos e práticas para as atividades de risco. Um dos seus princípios é que o processo de gerenciar deve ser parte integrante de todos os processos organizacionais, portanto parte integrante da tomada de decisão.

No caso específico do setor farmacêutico e nas implicações do efeito negativo dos riscos, um dos principais divisores na área de regulação sanitária foi o caso da talidomida – fármaco lançado na Alemanha Ocidental como antigripal em 1956, que no ano seguinte se tornou o sedativo mais vendido no país. Por insuficiência de estudos de segurança e pelos testes da época não demonstrarem toxicidade, a dose letal não foi estabelecida e o fármaco foi causador de malformação congênita em crianças. Os Estados Unidos após este episódio foi o pioneiro em implantar uma política de regulação de medicamentos. No Brasil, o uso da talidomida foi acompanhado para prescrições *off label* até 1973, quando foi sancionada a lei nacional sobre segurança de medicamentos (lei 5.991). O controle de risco do fármaco só aconteceu em 2003 pela lei 10.651 (Brasil, 1973, 2003).

A Gestão de Riscos à qualidade dos produtos foi introduzida pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) pelo Guia ICH Q9 – Gerenciamento de risco à qualidade, publicado em 2005 e recentemente revisado por audiência pública em 2022, para evitar impactos negativos nos processos produtivos e na qualidade dos produtos. No Brasil, a RDC 658/2022 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos no capítulo 2, intitulado “Sistema da qualidade farmacêutica”, na seção V, define o gerenciamento de risco à qualidade como um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de risco para a qualidade do medicamento, portanto com o objetivo de lidar com os riscos, diferentemente da gestão de risco que estabelece normas e diretrizes sob o tema (ICH, 2005; Anvisa, 2022).

O Gerenciamento de Riscos é um contínuo processo de busca de defeitos, falhas ou desvios com objetivo de preveni-los, no ramo farmacêutico as vulnerabilidades podem estar presentes nas falhas de aplicação das Boas Práticas de Fabricação, nas técnicas, nos procedimentos, nos equipamentos, nas pessoas, na infraestrutura, na integração de sistemas, mas também na estrutura organizacional e na forma como lidamos com a absorção de novas tecnologias, como incorporamos novos produtos no portfólio (Chong & Calderon, 2000; IBGC, 2017).

Controles

O controle consiste em verificar se tudo corre de acordo com o que foi planejado, com as orientações dadas e com os princípios admitidos pela organização. Tem por objetivo mitigar as falhas e os erros, a fim de que se possa repará-los e evitar sua repetição. Aplica-se a tudo; às coisas, às pessoas, aos processos, aos atos.

Um dos principais *frameworks* de Controle Interno, conhecido internacionalmente, é a iniciativa do *Comitee of Sponsoring Organizations* (COSO), uma entidade sem fins lucrativos, dedicada à melhoria de relatórios financeiros a fim de evitar fraudes, por meio de ética, efetividade dos controles internos e governança corporativa (Coso, 2013).

O primeiro *framework* do COSO, Controle interno – Estrutura integrada (*Internal Control – Integrated Framework*), foi em 1992 e atualizado em 2013. Teve como propósito fornecer liderança de pensamento no desenvolvimento de estruturas abrangentes e diretrizes sobre controles internos que possibilitem as organizações a aumentarem as chances de alcançar seus objetivos e adaptarem-se às mudanças do cenário corporativo.

Este *framework*, também conhecido como COSO I, define o controle interno como estruturas, normas, processos e outros mecanismos adotados para minimizar riscos, descrevendo os requisitos para um controle interno eficaz, inclusive seus componentes e princípios relevantes, que oferecem uma orientação para todos os níveis da administração em relação ao desenvolvimento, à implementação e à condução do controle interno e à

avaliação de sua eficácia. A implementação do controle interno é representada por uma matriz tridimensional na forma de cubo, que representa uma visão integrada dos componentes (parte frontal do cubo), no contexto dos objetivos (parte superior do cubo) e passando pela estrutura organizacional (parte lateral do cubo).

Os cinco componentes integrados do COSO I passam por: a) criar o ambiente de controle: que são as normas, processos e estrutura com diretrizes sobre a importância dos controles internos, incluindo a integridade e os valores éticos, delegação de autoridades e o processo de atrair, reter e manter talentos; b) avaliação de riscos: que envolve um processo dinâmico e iterativo para identificar e avaliar os riscos à realização dos objetivos e determinar a maneira como os riscos serão gerenciados; c) atividades de controle: que são ações estabelecidas por meio de políticas e procedimentos que ajudam a mitigar os riscos à realização dos objetivos e essencialmente levam em consideração a segregação das funções; d) informação e comunicação: que é o processo contínuo e iterativo de proporcionar, compartilhar e obter as informações necessárias; as informações internas permitem que os funcionários recebam uma mensagem clara da alta administração de que as responsabilidades pelo controle devem ser levadas a sério; as externas apresentam duas vertentes: permitem o recebimento de informações externas significativas e proporcionam informações a partes externas em resposta a requisitos e expectativas; e) atividades de monitoramento: que utilizam avaliações contínuas, independentes, ou uma combinação das duas, para se certificar da presença e do funcionamento de cada um dos cinco componentes de controle interno, inclusive a eficácia dos controles nos princípios relativos a cada componente (Coso, 2013).

Esses cinco componentes essenciais possuem princípios associados (num total de 17) que são conceitos fundamentais que proporcionam clareza no desenvolvimento e na implantação dos sistemas de controle interno, além da avaliação de riscos corporativos e de fraude. Os princípios não devem ser encarados como um mero *checklist* de atividades a serem desenvolvidas e validadas, mas sim como mecanismos para atingir objetivos, inclusive de conformidade e integridade.

O Conselho do COSO reconhece que a avaliação do controle interno pela administração muitas vezes pode ser uma tarefa demorada, que envolve uma quantidade significativa de testes de gestão e/ou auditoria interna. O monitoramento eficaz dos controles pode ajudar a agilizar o processo de avaliação, identificando e corrigindo problemas de controle interno de forma tempestiva, ao invés de reativa. Esta proatividade esperada de diagnosticar melhorias na eficácia das operações, mitigar erros na precisão dos relatórios contábeis ou financeiros e implementar controles na correção de situações que não estão em conformidade com leis e regulamentos (Coso, 2013; Intosai, 2007)

O segundo *framework* do COSO Gerenciamento de Riscos Corporativos – Estrutura Integrada (*Enterprise Risk Management – Integrated Framework*, COSO ERM ou COSO II), foi publicado em 2004 como uma evolução do primeiro *framework*. Abrange todo o escopo do modelo anterior e incorpora ferramentas complementares, aplicado no estabelecimento da estratégia e projetado para identificar possíveis eventos que possam afetar a instituição e para gerenciar riscos de modo a mantê-los dentro do seu apetite de risco, com propósito de fornecer segurança razoável quanto ao alcance dos objetivos da entidade.

O COSO II, na sua versão atualizada de 2017, ressalta a importância de se considerar o risco tanto no processo de definição das estratégias como na melhoria da performance e apresenta 20 princípios organizados em 5 componentes inter-relacionados: a) governança e cultura: reforçam a importância de supervisão ao mesmo tempo que enfatizam a cultura da ética e o entendimento dos riscos na organização; b) estratégia e definição de objetivos: atuam juntos na definição do planejamento estratégico; c) desempenho: identificação e avaliação dos riscos que podem impactar a realização da estratégia e dos objetivos de negócio e, por fim, alcançar uma visão

consolidada dos tipos de riscos e sua priorização; d) análise e revisão: por meio da revisão do desempenho da entidade, a organização pode considerar quão bem os componentes do gerenciamento de riscos corporativos estão funcionando ao longo do tempo e avaliar quais revisões são necessárias e finalmente e) informação, comunicação e divulgação: gerenciamento de riscos corporativos requer um processo contínuo de obtenção e compartilhamento necessário de informação, de fontes tanto internas quanto externas, que circula por toda a organização.

Este documento intensifica o alinhamento entre performance e gerenciamento de riscos corporativos, com o objetivo de aperfeiçoar a definição de metas de performance e o atendimento do impacto do risco sobre a performance, abordando as expectativas relativas à governança e supervisão; e reconhece a globalização dos mercados e das operações e a necessidade de aplicar uma abordagem comum, embora adaptada, a todas as regiões; – reconhecimento internacional; além de contemplar tecnologias evolutivas e a proliferação de dados que suportam no apoio à tomada de decisão. As questões éticas e de implantação do sistema de controles fazem parte de todo o referencial do *framework* para evitar fraudes e desvios. Nesse sentido o *compliance* (conformidade) minimiza os riscos e protege os ativos das organizações (Coso, 2017a, 2017b; Intosai, 2007).

Compliance/Integridade

No Brasil o *compliance* (conformidade) emergiu, primeiramente, no setor privado nas organizações financeiras, seguidas pelos setores farmacêutico e de telecomunicações, que sempre foram atividades altamente reguladas. Mais recentemente emergiu no setor público, sendo mais popularmente conhecido como um Programa de Integridade, atuando como uma medida anticorrupção em acordo com a Convenção de Combate à Corrupção de funcionários públicos estrangeiros em transações comerciais internacionais, da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) promulgada pelo Decreto 3.678/2000, que reconhece a corrupção como um fenômeno difundido das transações comerciais internacionais (Brasil, 2000).

Compliance é um sistema de gestão interno que visa manter a integridade de uma organização, empresa ou instituição, no que diz respeito à sua missão, à sua reputação, à continuidade das operações, à preservação do seu patrimônio. É estratégico como ferramenta para alcançar objetivos e visa fortalecer o ambiente de controle da organização, a fim de prevenir, detectar, mitigar e sanar situações de irregularidades e/ou eventos de riscos ocasionados por colaboradores, terceiros e demais partes relacionadas ao ramo de atividade da organização.

Um Programa de Integridade – vertente do *compliance* contra a corrupção, fraudes e ilicitude contra a Administração Pública –, é a sistematização e o aperfeiçoamento dos instrumentos já existentes na organização, que atuam na prevenção e no combate à corrupção. É um sistema de processos e políticas desenvolvidas para garantir a conformidade das ações de uma organização à ética, às regras internas, às leis e às regulações (Brasil, 2015b, 2017).

A Recomendação da OCDE sobre Integridade Pública no Brasil fornece três eixos de atuação; um sistema de integridade coerente e abrangente, uma real prestação de contas e uma cultura de integridade pública, voltados para políticas estratégicas de integridade pública que incluem: i) a integração da gerência de riscos operacionais como elemento central de responsabilidade da gestão; ii) a garantia de condições adequadas aos órgãos responsáveis pela proteção de recursos públicos; iii) a ampliação dos esforços na avaliação do impacto de instituições e medidas de integridade; e, iv) o aumento da coordenação nos níveis de formulação e execução das políticas, a fim de desenvolver comprometimento coletivo (OCDE, 2011; Pieth, 2007).

Por fim, os programas de integridade moldam uma estrutura de incentivos – positivos e negativos – que orientam o comportamento dos agentes públicos e corporativos de forma a alinhá-los ao interesse público (Brasil,

2017). Um destes incentivos culminou na lei anticorrupção (lei 12.846/2013) e no decreto que regulamenta a lei 8.420/2015 revogado pelo decreto 11.129/2022, denominados de forma genérica como programas de integridade (Brasil, 2013, 2022).

Na indústria farmacêutica, o *compliance* e a integridade atuam de forma a evitar, detectar e tratar casos de irregularidade que podem impactar o negócio e as ações, ou seja, fortalecem a imagem, passando mais credibilidade e confiança ao mercado, para os acionistas e consumidores. Investir no *compliance* é uma prática de sustentabilidade.

TENDÊNCIAS

A Indústria Farmacêutica tem passado por um período de consolidação na economia mundial. Mesmo diante da recessão causada pela pandemia da covid-19, muito se deve a sua capacidade de inovação e fortalecimento das atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e competências exclusivas, para geração de produtos, processos e serviços viáveis comercialmente que incorporem conhecimento científico de alta complexidade.

A capacidade e habilidade para inovação são um recurso estratégico e de perenidade para as organizações, promovendo diferenciais competitivos, como simulação de processos com tecnologia 4.0 e 5.0, desenvolvimento de produtos de liberação prolongada, tecnologia de nanopartículas para o avanço de solubilidade, técnicas de análise de impurezas em microchips, tecnologias Organ-Chip para prever toxicidades hepáticas, expandir o mRNA, além das vacinas, fabricação portátil e flexível, e outras tantas que exercem impacto relevante na rentabilidade e na geração de valor para os consumidores, que tornam as organizações únicas em suas atividades (Bommert, 2010; Erickson *et al.*, 2021; Mishra *et al.*, 2022; Fisher, 2022).

A modernização, a inovação e a complexidade tecnológica tornam-se um diferencial nos produtos ofertados pelas farmacêuticas, porém produzem um aumento considerável do número de acidentes ou mesmo falhas nos processos produtivos devido a obsolescência de equipamentos, máquinas que não acompanham a evolução tecnológica. A implantação de um sistema que integre os riscos operacionais e estratégicos é fundamental para a medição da capacidade de mitigação e procedimentos de controle, sempre levando em consideração custos e benefícios associados a cada alternativa de controle, riscos e *compliance* (Acevedo & Dassen, 2016; Bommert, 2010).

Uma das melhores práticas para o monitoramento dos riscos são os indicadores-chave de risco (KRI – Key Risk Indicators), que são métricas do potencial de exposição de um risco crítico para a organização. Seu seu monitoramento exerce impactos relevantes na rentabilidade e nas metas de crescimento e de retorno de investimento, fortalecem decisões, identificam e administram riscos múltiplos e podem auxiliar no cumprimento de requisitos regulamentares, além de detectar problemas como parte de um sistema de controle (Savkin, 2020).

Técnicas e matriz de impacto cruzado analisam a motricidade *versus* dependência, para análise da influência de um risco crítico ou estratégico sobre outro. Para que os administradores de risco tenham uma visão holística destas influências, há a necessidade de saber quais riscos são motrizes (que têm grande influência em todo o universo de riscos da organização), quais são os de ligação (que são ao mesmo tempo motrizes e dependentes, ou seja, há uma incerteza muito grande, embora também influenciem os riscos dependentes), quais são os riscos dependentes (aqueles que para concretizarem dependem dos motrizes e os de ligação) e os denominados franco atiradores, os independentes (que não são influenciáveis por nenhum outro) (Kamimura, 2018; Silva, Nascimento & Souza, 2012).

A matriz de impactos cruzados – (MIC) foi adaptada da metodologia do Cenarista francês Michael Godet, que tem como base o Teorema de Bayes, Probabilidades Condicionantes. Concentra-se em ser uma metodologia

prospectiva que tem como principal objetivo vislumbrar as possíveis interações entre as diversas variáveis contidas em um mesmo estudo prospectivo (Arcade, 2003).

Somado a essas abordagens, o desenvolvimento de *software* para captura, registro e armazenamento de informações, aliado à inteligência artificial, vai agilizar na análise dos dados gerados, pelo processo de gerenciamento dos riscos corporativos, gerando *insights*, otimizando custos e produzindo relatórios automatizados de forma tempestiva, para a tomada de decisão, levando em consideração também as tendências do ambiente externo como lançamento de novos produtos, aceitabilidade dos consumidores e cotação na bolsa de valores.

Outra tendência importante, que tem sido discutida nas organizações é a integração da Gestão de Riscos corporativas, controle interno e *compliance* com a agenda *Environmental, Social and Governance* (ESG), que busca identificar impactos das operações das organizações no meio ambiente, na sociedade e na governança corporativa, com objetivo de minimizar eventos negativos para reputação, desempenho financeiro e sustentabilidade, além do mapeamento das oportunidades e linhas de inovação (Alcântara, 2021; Buallay, 2019).

A palavra-chave é integração, baseada em liderança proativa, para desenvolver estratégias corporativas de curto, médio e longo prazo, cumprir com normas, leis e regulamentos, flexibilizar planos de negócio, gerenciar crises para aumentar a resiliência e perenidade das organizações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para se tomar decisões assertivas é estritamente necessário ter um plano, para atingir os objetivos estratégicos, táticos e operacionais, passando pelas etapas de preparação, organização e estruturação, sempre com olhar no futuro e na perenidade da organização, bem como no seu desempenho diante da sua missão, visão, dos valores e objetivos estratégicos.

Há diversas estratégias para implementação da Gestão de Riscos e dos controles internos, seguindo parâmetros de diferentes *frameworks*, defende-se que se deve dispor de políticas e diretrizes claras e bem definidas. Dessa forma, as diretrizes podem ser aplicadas a qualquer tipo de risco, independentemente de sua natureza, quer tenha consequências positivas ou negativas, incluindo estratégias, decisões, operações, pessoas, processos, projetos, produtos e serviços e avaliação de custo e benefício, em função dos controles implementados (IBGC, 2017; Croley, 2007).

Neste contexto dos riscos, o gerenciamento é um processo de identificar situações que afetam um determinado objetivo, seguido das etapas de análise e avaliação, procurando suas causas e consequências, então seu objetivo primordial é reduzir perdas e minimizar os efeitos negativos, garantindo o aproveitamento das oportunidades. Isso quer dizer que se assume a existência de perdas, falhas, desvios ou não conformidades em qualquer processo de trabalho e de desenvolvimento de tecnologias, como um fato perfeitamente natural, pois se temos objetivos, invariavelmente temos algum nível de risco, que se estiverem bem gerenciados, promovem inclusive a melhoria contínua dos processos e o avanço da ciência.

Se o risco é inerente a qualquer processo de trabalho, atividade inventiva e *compliance*, ele está presente também na adoção de um modelo de negócio das farmacêuticas, que exigem boas práticas de governança corporativa formuladas para identificar em toda a organização eventos em potencial, capazes de afetá-la a níveis aceitáveis, este último, difundido na literatura como apetite a risco, que é a quantidade e o tipo de risco que a organização está disposta em assumir. O desafio dos administradores é determinar até que ponto aceitar as incertezas, pensando em seus objetivos estratégicos, nos seus recursos e no seu nível de maturidade para lidar com os riscos corporativos, com o propósito de gerar valor e satisfazer as expectativas dos acionistas e consumidores.

Gerenciar os Riscos Corporativos (operacionais e estratégicos) é fundamental para as indústrias do setor farmacêutico, a fim de elencar problemas intratáveis perniciosos que colocam em risco a segurança, eficácia e eficiência dos processos produtivos. Dedicar tempo, pessoas, infraestrutura, responsabilidades e favorecer novas formas de pensar faz da Gestão de Riscos Corporativa uma área diferente das destinadas apenas a um cumprimento estatutário, mas uma disciplina que traz conceitos, processos e atitudes para a redução dos riscos em todas as etapas de manufatura, com a perspectiva das exigências de conformidade e ao mesmo tempo do atendimento de riscos novos e emergentes, visando sempre a redução dos custos e aumento de efetividade, tornando os processos, ágeis, flexíveis e contribuindo para a competitividade e sustentabilidade das indústrias, enfim, trazendo valor para a organização, acionistas e consumidores.

As melhores práticas em relação a Gestão de Riscos, controles e *compliance* nos levam a pensar nos riscos de forma mais sistematizada, integrada e automatizada, seja no setor privado ou público e, como mencionado, o setor farmacêutico por ser altamente regulado, estar em conformidade é uma condição de sobrevivência. A sistematização de práticas de avaliação de riscos, controles e conformidade empodera as organizações a pensarem em riscos manifestados que podem influenciar outros riscos e acarretar uma entropia desastrosa na organização. Assim, a interpretação e a relação de riscos múltiplos identificados, assim como seus impactos, precisam ser analisadas, ou seja, a dinâmica entre os riscos, quais deles possuem força ou capacidade de influenciar outros riscos é de suma importância, seja para uma melhor atuação dos controles, evitando excesso e multiplicidade, seja na projeção do futuro em face das incertezas do mercado.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO, S. & DASSEN, N. Innovation for better management: the contribution of public innovation labs. IADB, 2016. (IDB Technical Note, 1.101).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução – RDC n. 301, de 21 ago. 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, ed. 162, n. 66, p. 64, 2019. Seção 1.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução – RDC n. 658, de 30 mar. 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, ed. 162, p. 320, 2022. Seção 1.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução – RDC n. 96, de 17 dez. 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- ALCÂNTARA, T. Inovação e ESG: o futuro dos negócios passa por aqui. *Growth Report*, 2021.
- ARCADE, J. *et al.* Structural analysis with the MICMAC Method & Actor's Strategy with MACTOR Method. Paris: Future Research Methodology, Laboratory for Investigation in Prospective and Strategy (LIPS), 2003.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). *ABNT NBR ISO 31000. Gestão de riscos: princípios e diretrizes*. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.
- BARRETO, R. T. S. & VIEIRA, J. B. *Governança, Gestão de Riscos e Integridade*. Brasília: Enap, 2019.
- BEVIR, M. Governance as theory, practice, and dilemma. In: BEVIR, M. (Ed.). *The Sage Handbook of governance*. Thousand Oaks: Sage, 2010.
- BOMMERT, B. Collaborative innovation in the public sector. *International Public Management Review*, 11(1): 15-34, 2010.
- BRASIL. Presidência da República. Lei 5.991, de 17 dez. 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1973.
- BRASIL. Decreto n. 3.678, de 30 nov. 2000. Promulga a Convenção sobre o Combate da Corrupção de Funcionários Públicos Estrangeiros em Transações Comerciais Internacionais, concluída em Paris, em 17 de dezembro de 1997. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2000.
- BRASIL. Lei n. 10.651, de 16 abr. 2003. Dispõe sobre o controle do uso da talidomida. Presidência da República Secretária-geral, Subchefia para Assuntos Jurídicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2003.

- BRASIL. Lei n. 12.846, de 1 ago. 2013. Dispõe sobre a responsabilização administrativa e civil de pessoas jurídicas pela prática de atos contra a administração pública, nacional ou estrangeira, e dá outras providências. Presidência da República Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2013.
- BRASIL. Ministério da Transparência. Controladoria-Geral da União. Guia de integridade pública. Brasília: CGU, 2015a.
- BRASIL. Controladoria-Geral da União. *Guia de Implementação de Programas de Integridade nas Empresas Estatais*. Brasília: CGU, 2015b.
- BRASIL. Controladoria-Geral da União. *Manual para Implementação de Programas de Integridade*. Brasília: CGU, 2017.
- BRASIL. Controladoria-Geral da União. *Metodologia de Gestão de Riscos*. Brasília: CGU, 2018.
- BRASIL. Decreto n. 11.129, de 11 jul. 2022. Regulamenta a Lei n. 12.846, de 1º ago. 2013, que dispõe sobre a responsabilização administrativa de pessoas jurídicas pela prática de atos contra a administração pública, nacional ou estrangeira e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2022.
- BUALLAY, A. Is sustainability reporting (ESG) associated with performance? Evidence from the European banking sector. *Management of Environmental Quality: an International Journal*, 30(1): 98-115, 2019.
- CHONG, A. & CALDERON, C. Institutional quality and poverty measures in a section of countries. *Economics of Governance*, 1(2): 123-135, 2000.
- COMITEE OF SPONSORING ORGANIZATIONS OF THE TREADWAY COMMISSION (COSO). Internal Control – Integrated Framework (COSO I), 2013.
- COMITEE OF SPONSORING ORGANIZATIONS OF THE TREADWAY COMMISSION (COSO). *Enterprise Risk Management Integrating with Strategy and Performance. Executive Summary*. São Paulo: IIA Brasil/PwC, 2017a.
- COMITEE OF SPONSORING ORGANIZATIONS OF THE TREADWAY COMMISSION (COSO). *Gerenciamento de Riscos Corporativos: estrutura integrada*. Sumário executivo e estrutura. São Paulo: IIA Brasil/PwC, 2017b.
- CROLEY, S. Regulation and public interests: the possibility of good regulatory governance. Princeton: Princeton University Press, 2007.
- FEDERATION OF EUROPEAN RISK MANAGEMENT ASSOCIATIONS (FERMA). *Norma de Gestão de Riscos*. London: IRM, 2003.
- FISHER, A. Nurturing manufacturing agility. *Pharm Technology*, 2022.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GOVERNANÇA CORPORATIVA (IBGC). *Gerenciamento de Riscos Corporativos: evolução em governança e estratégia*. São Paulo: IBGC, 2017.
- INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). Guideline Quality Risk Management – Q9 – Step. 5. London, 2005.
- INTERNATIONAL ORGANIZATION OF SUPREME AUDIT INSTITUTIONS (INTOSAI). Guidelines for Internal Controls Standards for the Public Sector: further information on entity risk management. GOV 9130. INTOSAI PSC Subcommittee on internal control standards. Brussels: Intosai, 2007.
- KAMIMURA, A. O emprego da matriz de impactos cruzados no esboço de cenários futuros. *Revista Brasileira de Energia*, 3(2), 2018.
- MISHRA, S. *et al.* Introduction to Pharmaceutical QMM Model: QMM assessment to promote pharmaceutical operational excellence. *Pharmaceutical Technology*, 26(12), 2022.
- ERICKSON, J. *et al.* End-to-end collaboration to transform biopharmaceutical development and manufacturing. *Biotechnology & Bioengineering*, 118(9): 3.302-3.312, 2021. Disponível em: <doi: 10.1002/bit.27688>. Acesso em: out. 2023.
- FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OCDE). *Public Management Developments: survey*. Paris: OCDE, 1993.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OCDE). *Avaliação da OCDE sobre o Sistema de Integridade da Administração Pública Federal Brasileira: gerenciando riscos por uma administração pública mais íntegra. Sumário Executivo*. Brasília: OCDE, 2011.
- PIETH, M. Introduction. *In: PIETH, M.; LOW, L. A. & CULLEN, P. J.* (Eds.). The OCDE Convention on Bribery: a commentary. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
- SAVKIN, A. Key risk indicators: scorecard and model. *BSC Designer*, 2020.
- SILVA, C. L.; NASCIMENTO, D. E. & SOUZA, M. *Estudos Prospectivos: análise, tecnologia, planejamento estratégico, alinhamento organizacional e metodologia*. Curitiba: Juruá, 2012.

O papel dos laboratórios oficiais no atendimento ao princípio da integralidade do Sistema Único de Saúde

*Monique Collaço de Moraes Stávale
Cristiane Frensch Pereira*

O direito à saúde está estabelecido na Constituição Federal de 1988, que determina:

Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. (Brasil, 1998)

Este artigo constitucional tem como objetivos principais: buscar prevenir doenças e manter a qualidade de vida da população e identificar quando a prevenção foi ineficaz, buscando-se então a recuperação da saúde, na ocasião em que já estiver prejudicada. Dessa forma, entende-se que quando o cidadão estiver com problemas em sua saúde, terá o acesso aos medicamentos e cuidados necessários à sua recuperação.

Em 1990, após grande luta por uma reforma sanitária, com a publicação da lei n. 8080, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado colocando em prática o artigo n. 196 da Constituição Federal, até então somente quem trabalhava formalmente e contribuía para a previdência social tinha acesso à saúde pública, os que não se enquadravam nesse grupo, ou não tinham condições de pagar por um plano de saúde, dependiam de caridade e filantropia. (Lima *et al.*, 2005)

O SUS já nasceu grande, não só por estarmos em um país de proporções continentais, mas pelo seu propósito de levar saúde a uma população antes excluída, pela sua ousadia em estar em um território com tantos desafios e, por fim, por propor princípios tão abrangentes, mas ao mesmo tempo complexos e profundos, como:

- I. Universalidade de acesso
- II. Integralidade de assistência

- III. Preservação da autonomia das pessoas na defesa de sua integridade física e moral
- IV. Igualdade da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie
- V. Direito a informação, às pessoas assistidas, sobre sua saúde
- VI. Divulgação de informação quanto ao potencial dos serviços de saúde e a sua utilização pelo usuário
- VII. Utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades, a alocação de recursos e a orientação programática
- VIII. Participação da comunidade
- IX. Descentralização político-administrativa, com direção única em cada esfera de governo
- X. Integração em nível executivo das ações de saúde, meio ambiente e saneamento básico
- XI. Conjugação dos recursos financeiros, tecnológicos, materiais e humanos da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na prestação de serviços de assistência à saúde da população
- XII. Capacidade de resolução dos serviços em todos os níveis de assistência
- XIII. Organização dos serviços públicos de modo a evitar duplicidade de meios para fins idênticos
- XIV. Organização de atendimento público específico e especializado para mulheres e vítimas de violência (Brasil, 1990)

Mattos (2001), em seu texto “Os sentidos da integralidade: algumas reflexões acerca de valores que merecem ser defendidos”, evidenciou a amplitude do termo integralidade e o sistematizou em três sentidos: a interação com o paciente na prática da boa medicina, a forma de organizar as práticas e, por fim, as respostas e a prontidão governamental para as questões de saúde. Este último sentido deve ser traduzido em políticas e programas desenhados para responder a problemas que afligem grupos ou necessidades específicas. É justamente do atendimento desse terceiro sentido que este capítulo trata.

OS LABORATÓRIOS OFICIAIS E A SUA IMPORTÂNCIA ESTRATÉGICA PARA OS PROGRAMAS E POLÍTICAS PÚBLICAS

Atualmente uma série de políticas e programas está intimamente relacionada, para não dizer dependentes da disponibilidade de medicamentos, vacinas e *kits* para diagnóstico. Podemos citar como caso de sucesso, uma vez que se trata de programas e políticas já reconhecidos mundialmente, o Programa Nacional de Imunizações e a Política Nacional de DST/aids – Princípios e Diretrizes. É importante mencionar que ambos os programas utilizam medicamentos e vacinas produzidos por laboratórios oficiais.

O envelhecimento da população traz um aumento na incidência de enfermidades, como o câncer e as doenças autoimunes, e junto a elas medicamentos produzidos por tecnologias inovadoras. Esses tratamentos são, na sua maioria, de alto custo e a demanda por esse tipo de medicamento tende a aumentar consideravelmente, ou seja, temos um cenário de crescente necessidade de medicamentos de alto custo, em um orçamento limitado. Ter que lidar com esse tipo de doenças e medicamentos não exclui a necessidade de prover à população tratamentos para doenças infecciosas, como tuberculose, hanseníase e HIV, que ainda possuem alta incidência no país.

O cenário epidemiológico no país é complexo e exige do gestor grande habilidade para tomar decisões sobre onde serão alocados de forma mais eficiente os recursos, que são limitados. No fim, a camada mais pobre da população é a mais afetada com falta de acesso, causada muitas vezes por medicamentos de alto, médio ou baixo custo, expondo nitidamente o quanto o sentido da integralidade relacionado à prontidão governamental não está cumprindo o seu papel.

Atualmente, no Brasil, temos aproximadamente vinte laboratórios oficiais, que são públicos federais ou estaduais, com diferentes naturezas jurídicas. Desde sua criação, esses laboratórios já tinham um papel estratégico no fornecimento de medicamentos para saúde pública, que se tornou mais evidente com a publicação da lei 8080/1990 e foi reforçado com a Política Nacional de Medicamentos (criada a partir da Portaria GM/MS n. 3.916/98) (Marinho *et al.*, 2019).

Um estudo feito em 2019 pela Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (Alfob) e pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) mostrou que esses laboratórios juntos tinham 8652 colaboradores, sendo 12,72% mestres ou doutores. Esse mesmo estudo fez uma análise comparativa entre as moléculas descritas na Relação Nacional de Medicamentos (Rename) e os registros sanitários ativos desses laboratórios. Das 26 vacinas constantes na lista da Rename, 18 eram de laboratórios oficiais. Em relação aos soros, praticamente 100 % são produzidos por esses laboratórios. Em seus portfólios, é possível encontrar tanto medicamentos de alta tecnologia e valor agregado proveniente de processos biotecnológicos como medicamentos sintéticos utilizados em doenças negligenciadas. (Marinho *et al.*, 2019)

No Quadro 1 apresentado a seguir consta o portfólio atual de medicamentos fornecidos pelos laboratórios oficiais. Ele tem algumas limitações, uma vez que alguns laboratórios não disponibilizam os medicamentos registrados em seu site oficial e não constam os laboratórios que atuam apenas na área de pesquisa e prestação serviços. O objetivo deste levantamento foi evidenciar se medicamentos fornecidos pela rede de laboratórios oficiais abrangem os diferentes cenários epidemiológicos que convivemos em nosso país.

Quadro 1 – laboratórios oficiais e indicações terapêuticas abrangidas pelos medicamentos do portfólio

Laboratório Oficial	Produtos do portfólio	Indicações terapêuticas	Local
Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)	bromexina dapsona isoniazida mefloquina ofloxacino paracetamol pirazinamida carbonato de cálcio leflunomida riluzol ziprasidona	broncodilatadores hansenostáticos tuberculostáticos antimalárico antiinfecioso analgésicos antiácido antiinflamatórios reumáticos antipsicóticos vasodilatadores	Rio de Janeiro
Fundação Ataulpho de Paiva (FAP)	vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin) imuno BCG® (bacilo Calmette-Guériné intravesical)	prevenção a meningite tuberculosa e formas pulmonares combate ao câncer superficial de bexiga	Rio de Janeiro

Quadro 1 – laboratórios oficiais e indicações terapêuticas abrangidas pelos medicamentos do portfólio (continuação)

Laboratório Oficial	Produtos do portfólio	Indicações terapêuticas	Local
Laboratório Químico e Farmacêutico do Exército (LQFex)	informação indisponível no sítio eletrônico		Rio de Janeiro
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/ Fiocruz)	DTP e Hib febre amarela haemophilus influenzae B meningite A e C pneumocócica 10-valente vacina covid-19 (recombinante) poliomielite inativada 1,2,3 poliomielite oral 1,3 rotavírus humano tetravalente viral tríplice viral sarampo e rubéola (atenuada) dalimumabe alfaepoetina alfainterferona 2b alfataliglicerase betainterferona 1a infliximabe etanercepte somatropina rituximabe trastuzumabe golimumabe	prevenção contra meningite haemophilus Influenzae tipo B febre amarela covid-19 poliomielite rotavírus sarampo caxumba rubéola varicela tratamento de artrite reumatoide anemia secundária à insuficiência renal crônica esclerose múltipla doença de Crohn espondilite anquilosante psoríase estímulo ao crescimento linfoma não Hodgkin carcinoma de mama inicial HER-2	Rio de Janeiro

Quadro 1 – laboratórios oficiais e indicações terapêuticas abrangidas pelos medicamentos do portfólio (continuação)

Laboratório Oficial	Produtos do portfólio	Indicações terapêuticas	Local
<p>Instituto de Tecnologia em Fármacos (Far-Manguinhos/Fiocruz)</p>	<p>artesanato ácido + mefloquina cloridrato cabergolina cloridrato de Sevelâmer cloroquina difosfato diazepam dietilcarbamazina citrato dicloridrato de pramipexol dolutegravir efavirenz entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila etionamida everolimo fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina isoniazida isoniazida + rifampicina lamivudina lamivudina + dolutegravir sódico lamivudina + zidovudina mesilato de imatinibe nevirapina oseltamivir fosfato praziquantel primaquina difosfato retinol palmitato (vitamina A) ribavirina rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol sofosbuvir sulfato de atazanavir sulfato ferroso tacrolimo zidovudina canabidiol</p>	<p>malária aguda tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos prevenção e tratamento da malária ansiolítico antiparasitário anti-helmíntico tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson antirretrovirais profilaxia préexposição (PrEP) para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente em adultos de alto risco tratamento de tuberculose leucemia mieloide crônica tratamento profilaxia de gripe tratamento de infecções por cestódeos deficiência de vitamina A tratamento e profilaxia de anemias por deficiências de ferro profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes epilepsia de difícil controle</p>	<p>Rio de Janeiro</p>

Quadro 1 – laboratórios oficiais e indicações terapêuticas abrangidas pelos medicamentos do portfólio (continuação)

Laboratório Oficial	Produtos do portfólio	Indicações terapêuticas	Local
Funed Fundação Ezequiel Dias (Funed)	talidomida entecavir monoidratado fumerato de tenofovir desoproxila soro antiescorpiônico soro antirrábico soro antitetânico soro antibotrópico (pentavalente) soro antibotrópico (pentavalente) anticrotálico soro antibotrópico (pentavalente) antilaquético soro anticrotálico soro antielapídico (bivalente) vacina adsorvida meningocócica C (conjugada)	lúpus eritematoso antiviral antiretroviral soros terapêuticos	Minas Gerais
Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)	vacina antirrábica inativada para cães e gatos – rhabdocell	prevenção de raiva em cães e gatos	Paraná
Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI)	soro antiloxoscélico soro antibotrópico antígeno de Montenegro antígeno de paracoccidoides brasiliensis esteriteste produção de venenos	soros terapêuticos	Paraná

Quadro 1 – laboratórios oficiais e indicações terapêuticas abrangidas pelos medicamentos do portfólio (continuação)

Laboratório Oficial	Produtos do portfólio	Indicações terapêuticas	Local
<p>Fundação para o Remédio Popular “Chopin Tavares de Lima” (Furp)</p>	<p>Ad-Furp – pomada bisnaga com 25 G; Amoxicilina azatioprina – benzilpenicilina benzatina bromidrato D – galantamina captopril cefalexina dexametasona Diazepam diclofenaco dipirona donepezila estreptomicina etambutol fenobarbital glibenclamida haloperidol hidroclorotiazida – hidróxido de alumínio amivudina lamivudina + zidovudina metildopa metoclopramida metronidazol paracetamol pirazinamida propranolol sais para reidratação oral – sulfadiazina sulfato ferroso</p>	<p>pomada para assadura antibiótico anti-hipertensivo ansiolítico anti-inflamatório analgésico antialzheimer antituberculose antidiabético antiviral antiemético antiparasitário analgésico anticonvulsivantes</p>	<p>São Paulo</p>

Quadro 1 – laboratórios oficiais e indicações terapêuticas abrangidas pelos medicamentos do portfólio (continuação)

Laboratório Oficial	Produtos do portfólio	Indicações terapêuticas	Local
Instituto Butantan	vacina influenza sazonal trivalente hepatite A hepatite B HPV Raiva DTP DTadulto DTinfantil DTPa soro antibotrópico (pentavalente) soro antibotrópico (pentavalente) antilaquéutico soro anticrotálico soro antibotrópico (pentavalente) anticrotálico soro antielapídico soro antiescorpiônico soro antiaracnídico soro antilonômico soro antidiftérico soro antitetânico soro antituberculínico AB soro antirrábico	prevenção contra influenzae soro antibotrópico (pentavalente) indicado no tratamento do envenenamento por serpente do gênero Bothrops, (jararaca, jararacuçu, urutu, surucucu, comboia)	São Paulo
Indústria Química do Estado de Goiás S/A (Iquego)	lamivudina lamivudina + zidovudina glicosímetro	antirretroviral medidor de glicose	Goiás
Fundação Baiana de Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico, Fornecimento e Distribuição de Medicamentos (Bahiafarma)	insulina humana R insulina humana NPH cloridrato de Sevelâmer cabergolina	tratamento de diabetes controle do fósforo sérico em pacientes com doença renal crônica (DRC) tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos	Bahia

Quadro 1 – laboratórios oficiais e indicações terapêuticas abrangidas pelos medicamentos do portfólio (continuação)

Laboratório Oficial	Produtos do portfólio	Indicações terapêuticas	Local
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A (Lafepe)	propranolol besilato de anlodipino hidroclorotiazida furosemida glibenclamida simeicona pantoprazol dipirona prednisona contraceptivo masculino de barreira	anti-hipertensivo anti-inflamatório analgésico antidiabético tratamento de gastrites antiflatulento antifisético diurético	Pernambuco
Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (Nuplam/UFRN)	cloridrato de fingolimode olanzapina	esclerose múltipla remitente recorrente antipsicótico	Rio Grande do Norte
Instituto Vital Brasil	rivastigmina imatinibe antibotrópico anticrotático antibotrópico-crotático antibotrópico-laquéico antilatrodético - antiescorpionico- antitetânico antirrábico	Alzheimer tumor gastrointestinal e leucemia mieloide crônica soro antiofídico	Rio de Janeiro
Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia	albumina imunoglobulina fatores VIII e IX da coagulação	fatores de coagulação	Pernambuco
LAQFA – Laboratório Químico da Aeronáutica	Página em construção		Rio de Janeiro

Fonte: Elaborado pelos autores com base em dados coletados na página oficial da Alfob e dos laboratórios oficiais listados.

Com base no portfólio apresentado, podemos verificar a ampla gama de medicamentos ofertados e suas indicações terapêuticas, que vão desde a prevenção e tratamento de doenças infecciosas negligenciadas até a tratamentos oncológicos e para doenças autoimunes, que são complexas e de alto valor agregado. Esses laboratórios juntos produzem aproximadamente 30% dos medicamentos, 80% das vacinas e 100% dos soros utilizados no Sistema Único de Saúde (Fernandes *et al.*, 2021).

Como alternativa para ampliar o acesso da população a medicamentos, principalmente aqueles de alto custo, existem algumas políticas públicas em curso, como as Parcerias de Desenvolvimento Produtivos (PDP) entre empresas farmacêuticas privadas e laboratórios públicos para produção de biológicos e sintéticos no Brasil, seja para ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS), seja para reduzir a dependência produtiva e tecnológica para racionalizar o poder de compra na área da saúde e fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimento. Tais políticas estão contribuindo para o desenvolvimento da indústria nacional. (Gadelha & Temporão, 2018).

Em 2022, Fernandes e colaboradores identificaram dentre dezoito instituições públicas que quatorze eram laboratórios oficiais que tinham noventa e uma PDPs vigentes em diferentes fases. A análise das plataformas tecnológicas em que esses produtos seriam produzidos mostrou que 58% eram de medicamentos sintéticos e 30% eram relacionadas a medicamentos biológicos. O laboratório oficial com maior número de PDPs para medicamentos sintéticos, na ocasião do estudo, era Farmanguinhos/Fiocruz com treze parcerias em andamento. No que se refere a medicamentos biológicos, Bio-Manguinhos/Fiocruz tinha o maior número de contratos, que em 2020 somavam também treze parcerias (Fernandes *et al.*, 2022).

Muitos dos medicamentos mencionados no Quadro 1 são fruto das PDPs, sendo assim estão em processo de transferência de tecnologia. Isso significa que nem todos possuem a sua produção nacionalizada. Em sua maioria, esses contratos são longos, as etapas menos complexas são absorvidas primeiro e a parte mais nobre, cara e com maior tecnologia agregada fica para o fim do contrato, levando mais tempo para serem internalizadas.

Ainda assim, as PDPs contribuíram muito para a ampliação do acesso a medicamentos de alto custo para a população e ainda contribuem para o desenvolvimento da indústria local. Plantas produtivas foram construídas pela indústria privada nacional, por exemplo a Bionovis AS – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica, que é uma *joint venture* de biotecnologia farmacêutica – refere-se a uma associação de sociedades, sem caráter definitivo, para a realização de determinado empreendimento comercial, dividindo as suas obrigações, lucros e responsabilidades, 100% brasileira, formada pelos laboratórios Aché, EMS, Hypera Pharma e União Química. A Bionovis foi fundada em 2012 a partir de parcerias com grandes indústrias produtoras e desenvolvedoras de medicamentos biotecnológicos e alguns dos principais laboratórios públicos nacionais, gerando empregos qualificados e fortalecendo a indústria nacional. Os laboratórios oficiais que estão na parceria precisaram adequar suas instalações e aprimorar seus sistemas da qualidade, logísticos e jurídicos, ou seja, ainda que haja uma dificuldade para internalização completa da tecnologia, existe um aprendizado imensurável, que cedo ou tarde é evidenciado.

Uma das premissas das PDPs é que o Laboratório Oficial seja o detentor do registro sanitário junto a Anvisa, e que ambos os laboratórios receptores da tecnologia (público e privado) recebam todo o conhecimento. Dessa forma, caso o Laboratório privado nacional interrompa a sua produção, o Laboratório Oficial poderá seguir com o fornecimento dos medicamentos aos programas do Ministério da Saúde, evitando a descontinuidade nos tratamentos.

TENDÊNCIAS

Ao longo dos anos, os Laboratórios oficiais vêm desempenhando um papel estratégico no fornecimento de medicamentos e insumos para os Programas do Ministério da Saúde. O avanço das tecnologias e da regulação associado com as dificuldades para atualização de suas plantas produtivas fizeram com que alguns desses laboratórios interrompessem suas operações por não atendimento aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) ou pelo não acompanhamento das novas tecnologias (Stávale *et al.*, 2020).

Contudo, o cenário agora é muito mais complexo, o avanço da tecnologia ocorre rapidamente, atualizações da regulamentação de BPF que levavam anos para ocorrer, agora acontecem quase que anualmente. A indústria 4.0, antes presente apenas nas discussões, agora é uma realidade, que traz mais velocidade, eficiência aos processos e exige um tipo de mão de obra, ainda mais qualificada.

Para que os laboratórios oficiais embarquem nesse novo cenário, não só se mantenham, mas que atendam o SUS com maior eficiência, um esforço hercúleo terá de ser feito, exigirá investimento, qualificação e um novo olhar sobre a gestão desses Laboratórios.

Pode-se dizer que parte desse esforço está em andamento, pois o Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde (Cibs) – Bio-Manguinhos/Fiocruz será a maior unidade fabril de produtos biológicos da América Latina e uma das mais modernas do mundo. Foi projetado com base em tecnologias avançadas para fabricação de produtos biológicos. A primeira etapa do Cibs aumentará a capacidade de envase e processamento final de Bio-Manguinhos e permitirá ampliar significativamente o fornecimento de vacinas e biofármacos para o SUS, garantindo a manutenção dos programas do governo federal. Além de abastecer o mercado interno, permitirá atender às necessidades de organismos internacionais, contribuindo para redução das inequidades no acesso a vacinas. As áreas de envase e demais etapas de processamento final incorporarão tecnologias de ponta através da filosofia de Processamento Asséptico Avançado (AAP), em linha com as novas tendências tecnológicas. A implantação desse novo complexo industrial contribuirá para tornar o país mais competitivo em biotecnologia. As instalações são flexíveis e preveem expansões futuras. As tecnologias de ponta permitirão a obtenção de certificação de agências internacionais como OMS, *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). O Cibs tem um papel estratégico no fortalecimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde (Ceis) no que se refere aos produtos biotecnológicos, assim como toda a tecnologia, infraestrutura, mão de obra qualificada e cadeia de suprimentos necessários à produção desses complexos medicamentos.

Destacamos que o Ceis, com sua proposta ousada de visão integrada de desenvolvimento econômico, social e ambiental, gerando um ciclo virtuoso, é uma saída espetacular, uma vez que o seu conceito de fortalecimento da cadeia produtiva local abrange os diversos tipos de medicamentos, insumos e produtos que dão suporte à efetiva implementação das políticas públicas do nosso país. A discussão é sobre modernização, tecnologias inovadoras, *big data*, internet das coisas, mas a abrangência é o cenário epidemiológico e a melhoria das condições de vida da nossa população (Gadelha *et al.*, 2021)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No decorrer da sua existência, os laboratórios oficiais vêm cumprindo sua missão não só no fornecimento aos Programas do Ministério da Saúde, mas no controle de epidemias e pandemias. Tal situação pode ser ilustrada pela pandemia de covid-19, em que, a partir do conhecimento adquirido por transferência de tecnologia e da prontidão tecnológica, os laboratórios como Bio-Manguinhos e Butantan foram capazes de atuar no diagnóstico e controle da doença através da produção de vacinas e *kits* para diagnósticos para uso *in vitro*. (Gadelha *et al.*, 2021)

Mesmo com as limitações e dificuldades para internalização completa de tecnologias e atualização dos parques industriais, quando avaliamos o portfólio desses laboratórios, nos deparamos com uma gama de medicamentos capazes de atender tanto as doenças infecciosas características de países em desenvolvimento, como a hanseníase e tuberculose já citadas nesse capítulo, como aquelas relacionadas ao envelhecimento da população e que demandam por medicamentos de alto custo.

A presença desses produtos no portfólio não significa diretamente que a população terá acesso a esses medicamentos, mas, sim, que temos uma base produtiva, tecnológica com conhecimento regulatório e profissionais qualificados dentro desses laboratórios que podem contribuir efetivamente para a condução das políticas públicas do país.

A manutenção dos parques tecnológicos desses laboratórios e o atendimento aos requisitos regulatórios têm sido um grande desafio para esses produtores, pois nem sempre os investimentos em infraestrutura, modernização de equipamentos e na gestão da qualidade acompanham a velocidade da publicação de novos guias e requerimentos, fazendo muitas vezes com que esses laboratórios fiquem para trás na corrida tecnológica e no cumprimento de seu papel de provedor de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde.

Dessa forma, a pandemia reforçou que, ao fortalecer esses laboratórios, estabelecer mecanismos para a aceleração de transferências de tecnologias, sejam elas desenvolvidas interna ou externamente, traz ao Estado redução da vulnerabilidade, diminuição da dependência externa para atendimento das demandas de saúde da população e, conseqüentemente, maior prontidão governamental e atendimento aos princípios da Integralidade estabelecidos com a publicação da Lei n. 8080 em 1990.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil de 1998. Brasília, 1988. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm>. Acesso em: 15 maio 2023.
- BRASIL. Lei n. 8080 de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1990. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm>. Acesso em: 15 maio 2023.
- FERNANDES, D. R. *et al.* Vulnerabilidades das indústrias nacionais de medicamentos e produtos biotecnológicos no contexto da pandemia de covid-19. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(4), 2021.
- FERNANDES, D. R. *et al.* O papel dos produtores públicos de medicamentos e ações estratégicas na pandemia da Covid-19. *Saúde em Debate*, 46(132): 13-29, 2022.
- GADELHA, C. & TEMPORÃO, J. Desenvolvimento, inovação e saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6): 1.891-1.902, 2018.
- GADELHA, C. *et al.* Dinâmica global, impasses do SUS e o CEIS como saída estruturante da crise. *Cadernos do Desenvolvimento*, 2021.
- LIMA N. T. *et al.* *Saúde e Democracia: história e perspectivas do SUS*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.
- MARINHO, L. *et al.* *Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil*. Brasília: Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil, Conselho Federal de Farmácia, 2019.
- MATTOS, R. A. Os sentidos da integralidade: algumas reflexões acerca de valores que merecem ser defendidos. In: PINHEIRO, R. & MATTOS, R. A. *Os Sentidos da Integralidade na Atenção e no Cuidado à Saúde*. Rio de Janeiro: UERJ/IMS, Abrasco, 2001.
- STÁVALE, M. C. M. *et al.* A evolução regulatória e os desafios na perspectiva dos laboratórios públicos produtores de vacinas no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(supl. 2): e00202219, 2020.

Áreas de fabricação para produtos biológicos estéreis

Carla França Wolanski de Almeida

O objetivo deste capítulo é compilar informações relevantes, para o estabelecimento do *layout* de uma planta farmacêutica para produção de medicamentos estéreis. Além do desenho da área é importante mapear os fluxos de operações, de acordo com os requisitos de processo e segundo as Boas Práticas de Fabricação (BPF). O dimensionamento da área é um dos pontos críticos quando se estabelece uma nova planta industrial, no entanto, o foco deste capítulo é atender aos requisitos regulatórios de BPF. A abordagem para dimensionamento de área de produção deve ser detalhada quanto ao preparo do projeto conceitual e básico, cuja responsabilidade é compartilhada entre as equipes de engenharia e arquitetura de acordo com as necessidades do usuário (Krippner, 2015).

O desenho da planta farmacêutica deve ser realizado levando-se em consideração os fluxos de processo, matérias-primas, pessoas, e a obtenção de produto deve ser unidirecional. Não se deve esquecer, no entanto, dos descartes e armazenamentos e intermediários, transferências de líquidos a fim de que possíveis cruzamentos de fluxos sejam solucionados e eliminados (Brasil, 2022; Kripner, 2015).

O cumprimento dos requisitos da BPF é obrigatório e visa principalmente garantir a segurança dos pacientes e usuários dos medicamentos. O cumprimento das especificações dos medicamentos inclui a análise da esterilidade do produto que não pode ser unicamente assegurada por meio do resultado analítico, mas também através da adoção de medidas preventivas e de monitoramento que em conjunto asseguram a esterilidade do produto. Uma delas é o desenho da área, sua classificação quanto ao número de partículas viáveis e não viáveis, evidenciadas pelo monitoramento das salas (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022; Kripner, 2015).

Os produtos intermediários podem ser declarados como não estéreis, mas com carga microbiana controlada precisam ser monitorados qualitativa e quantitativamente quanto à microbiota, em conjunto com ações preventivas de instalações e equipamentos os quais, em conjunto, asseguram biocarga controlada. Por isso, o conjunto das ações traz a segurança necessária para liberação e utilização dos lotes. Não somente a segurança microbiológica é avaliada, mas também a eficácia de acordo com os parâmetros físico-químicos e consistência de resultados ao longo do tempo, seguindo-se os parâmetros de processo estabelecidos durante as validações de processo e qualificações de equipamentos (Calixto, 2009).

A natureza dos processos produtivos irá determinar quais as medidas apropriadas para garantia da esterilidade ou do controle da biocarga dos produtos. Outras medidas relacionadas à validação de processos e simulações assépticas cobrem a melhor prática adotada pelos colaboradores, assim como a certificação das salas de processos e o monitoramento ambiental (Calixto, 2009).

A legislação vigente de BPF para produtos estéreis, presente no anexo 1 PIC/S ainda em processo de incorporação, estabelece os critérios para manufatura de produtos estéreis. O anexo 1 é parte das normas de BPF, as quais são requisitos técnicos mínimos para que se estabeleçam condições, dentre elas, as instalações apropriadas para uma planta farmacêutica destinada a produção de estéreis. Outras publicações e guias técnicos publicados pelo PDA, ISPE, ICH auxiliam a implementação e o cumprimento das normas estabelecidas pela Anvisa, órgão regulatório do Brasil (Brasil, 2022).

Os pilares das BPF são: pessoas, instalações, equipamentos, processos e documentação. Portanto, o *design* da planta farmacêutica de estéreis e seus fluxos de operação precisam ser considerados para uma proposta unidirecional, sem cruzamentos, pois essa é uma forma de assegurar baixos riscos e probabilidade de contaminações (Brasil, 2019, 2022; Calixto, 2009).

INSTALAÇÕES

Compreende-se instalação como a área física destinada à produção e seus serviços de apoio que acompanham todo o processo de manufatura. Há vários graus de limpezas dessas áreas e o nível de limpeza está refletido na sua classificação. As áreas classificadas e não classificadas conectam-se entre si por meio de antecâmaras que protegem a instalação com maior rigor de limpeza. Portanto, o *layout* ou desenhos das instalações vão depender do tipo de processo o qual relaciona-se com os equipamentos que se dispõem para alcance do objetivo final. A obtenção do produto compreende fundamentalmente dois macroprocessos, seja a produção de um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) seja um produto final (Brasil, 2019, 2022, Krippner, 2015).

Áreas dedicadas a um único processo são atualmente consideradas para produtos que não permitem o compartilhamento, por serem substâncias sensibilizantes ou processos biotecnológicos cujo microrganismo apresenta características que tornam o compartilhamento de áreas um alto risco, por exemplo a produção de toxóide tetânico. Áreas multipropósito têm sido desenhadas e o compartilhamento dessas instalações com diferentes processos otimiza os recursos da empresa diversificando o seu portfólio.

Várias ferramentas de gestão podem ser utilizadas, seja para apoiar as tomadas de decisão, ou mesmo criar justificativas acerca de decisões sobre os processos, equipamentos, as análises, entre outros. No anexo 1 do PIC/S, o gerenciamento da qualidade baseado no processo de avaliação de riscos é compulsório. Portanto, conhecer o risco ao processo e seu impacto ao produto é a maneira mais segura de monitoramento dos riscos inerentes aos processos. Esse mapeamento dos riscos e de seus impactos norteia a otimização e o aprimoramento dos

processos, indica também a necessidade de monitoramento analítico constante com uso de técnicas apropriadas, associadas à estatística. Uma das abordagens importantes desse gerenciamento de riscos está relacionada à agenda de manutenções preventivas e preditivas (Pharmaceutical Inspection Convention, 2022).

A avaliação do dimensionamento das áreas deve levar em consideração a dimensão dos equipamentos que devem ser instalados em cada sala para determinado processo, além da equipe necessária para execução das atividades elencadas para cumprir esse processo. Um processo de avaliação de riscos poderá indicar um dimensionamento maior ou menor levando-se em consideração as demandas, tendências e tecnologias futuras. A análise de riscos também poderá prever e auxiliar no estabelecimento de instalações que possuam maior flexibilidade para adaptação de processos similares para outros produtos, cuja utilização da área e rápida resposta a emergências sanitárias, tais como surtos e epidemias é preferível. (Pharmaceutical Inspection Convention, 2022; Krippner, 2015).

O compartilhamento de áreas de uma planta farmacêutica, ou seja, um desenho de instalações multipropósito, visa atender a vários processos e gerar diferentes produtos, porém, para que isso ocorra, medidas de desinfecção intercampaña devem ser adotadas. Materiais e mobiliários resistentes aos desinfetantes devem ser considerados. Um processo de avaliação de riscos para troca de campaña de produto preverá todas as medidas mitigatórias para evitar a contaminação cruzada. Essas medidas podem ser estruturais ou definidas em processos e procedimentos, mas é de total importância que sejam mapeados e os riscos elencados. Cabe lembrar que plataformas de produção semelhantes nas quais o compartilhamento de equipamentos é permitido possibilitam o trabalho em campaña. Observa-se uma diversidade de produtos usando a mesma plataforma e instalação, após a avaliação de riscos e um plano de mitigação desses riscos, e estabelecer estratégia de validação dos processos de limpeza para troca de campaña (Brasil, 2019, 2022; Krippner, 2015).

Instalações principais

As áreas destinadas aos processos de produção, denominadas neste capítulo instalações principais, precisam estar dimensionadas de acordo com os equipamentos instalados na área, a equipe para trabalho e recomendavelmente uma área destinada à expansão, de forma a flexibilizar a planta produtiva para eventual aumento de capacidade ou acomodar outro processo similar, que necessite de algum equipamento adicional.

Este desenho de instalação precisa ser desafiado quanto aos fluxos de entrada de materiais, saída de materiais, saída de produto e descartes, entradas e saídas de pessoas, eventual entrada ou saída de equipamentos, usando painéis removíveis, abastecimento de meio de cultivo, soluções de processo. Neste fluxo precisam estar considerados os graus de classificação das salas, os diferenciais de pressão entre salas contíguas e as pressões necessárias para manutenção dessa classificação e a cascata de pressões a ser respeitada para conectar salas de diferentes graus de classificação. São os denominados *air locks*, os quais permitem a conexão entre diferentes classificações de salas limpas. Estas salas são absolutamente necessárias para que se mantenham os graus de classificação e limpeza das áreas, os monitoramentos ambientais aceitáveis. Além dos *air locks*, atualmente lança-se mão de caixas de passagens ativas, ou seja, caixas que mantêm um diferencial de pressão que permite a conexão entre salas para passagem de materiais, utensílios e pequenos equipamentos. (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022).

Classificação das áreas limpas

A nomenclatura para área limpa e sua classificação A, B, C e D deriva da regulamentação das Boas Práticas de Fabricação Europeia, a qual estabelece os limites de classificação conforme o número de partículas suspensas no ar, em uma sala em repouso ou em funcionamento. Os tamanhos de partículas mensurados durante a certificação das áreas classificadas são $\geq 0,5 \mu\text{m}$ e $\geq 5,0 \mu\text{m}$, de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 – Número máximo permitido de partículas/ m^3 iguais que o tamanho tabulado:

Grau	Em repouso		Em funcionamento	
	0,5 μm	5,0 μm	0,5 μm	5,0 μm
A	3.250	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

Fonte: Brasil, 2019.

Tanto para as partículas totais em suspensão no ar quanto para partículas viáveis também são estabelecidos parâmetros de aceitação para grau de sala, conforme demonstra a Tabela 2.

Tabela 2 – Limites recomendados para a contaminação microbiológica (valores médios)

Grau	Amostra volumétrica ativa (cfu/ m^3)	Placas de sedimentação (\varnothing 90 mm – cfu/4 horas – tempo inferior pode ser utilizado)	Placas de contato (\varnothing 55 mm-cfu/placa)	Luva 5 dedos (cfu/luva)*
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

*O limite disposto é a especificação para a luva direita bem como a esquerda, sendo necessário na rotina o teste de ambas as luvas do operador.
Fonte: Brasil, 2019.

A exigência de classificação dependerá do tipo de operação que se pretende executar e se o preparado é estéril a partir de suas matérias-primas e intermediários, ou se há esterilização terminal. Assim podem-se observar no Quadro 1 os níveis de exigência para fabricação de medicamentos estéreis.

Quadro 1 – Exemplos de operações para preparados estéreis

Grau	Operações para medicamentos esterilizados terminalmente	Operações para medicamentos preparados assepticamente
A	Envase de medicamentos, quando excepcionalmente em risco	Preparação e enchimento asséptico
B	Área adjacente às operações em Grau A	Área adjacente às operações em Grau A
C	Preparo de soluções quando excepcionalmente em risco Envase de medicamentos	Preparação de soluções a serem filtradas
D	Preparação de soluções e materiais para posterior envase	Manuseio de materiais após lavagem

Fonte: Brasil, 2019.

Para o produto que pode ser esterilizado terminalmente, por autoclavagem ou filtração, é necessária a avaliação da sua biocarga, qualitativa e quantitativamente, além de análise de pirogênicos – resíduos não viáveis de microrganismos capazes de causar reação de aumento da temperatura corpórea no indivíduo.

Instalações de apoio a produção

As áreas de apoio ao processo são tão importantes quanto as instalações de processo e precisam ser dimensionadas e conter todo aparato necessário de utilidades para realização das operações e atividades de apoio. São consideradas áreas de apoio:

- Sanitários e vestiários – área controlada e não classificada;
- Sala para guarda de equipamentos e utensílios – troca de campanha – área controlada e não classificada;
- Abrigo de resíduos e descarte – área controlada e não classificada;
- Abrigo para recebimento de matérias-primas – área controlada e não classificada; Lavagem de materiais – área Grau D;
- Preparo de materiais – suprimento de ar Grau A circundado por D ou C;
- Armazenamento de materiais – área Grau D ou C;
- Armazenamento de produtos em processo e intermediários – área Grau C ou D, dependerá da classificação da área em processamento;
- Armazenamento de bancos semente – na área produtiva – Grau C junto ao preparo do inóculo. Na área adicional – ambiente controlado não classificada;
- Laboratórios para controle em processo – dependerá de sua localização na planta. Poderá ser Grau D ou área controlada e não classificada, dependendo também do tipo de amostras que receberá.

A classificação das áreas de apoio depende do *layout* da planta farmacêutica e a cascata e o número de passos nas antecâmaras, ou seja, não se pode conectar uma área com classificação C a uma área não classificada, é necessário que as áreas intermediárias ou antecâmaras estejam disponíveis para classificação de áreas mais rigorosas e menos rigorosas (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022; Krippner, 2015).

Os bancos sementes e bancos de células precisam estar em áreas designadas para tal. O acesso a essas áreas é restrito e todo material é inventariado. Para que não ocorram misturas, *freezers* dedicados são utilizados. No

caso do armazenamento em contêineres de nitrogênio líquido, *racks* específicos e dedicados devem ser adotados. A temperatura de armazenamento é verificada em períodos predeterminados e é ideal que seja um processo automatizado, com a geração de gráficos para acompanhamento. Alarmes sonoros precisam estar instalados caso haja elevação da temperatura (Brasil, 2019, 2022)

Esses bancos sementes ou bancos de células são certificados e o histórico quanto à origem e ao número de passagens precisa ser documentado e acompanhado. Cada lote de semente trabalho ou célula trabalho deve ter o número de passagens documentado e passar por seus ensaios de controle da qualidade para assegurar a qualidade e identidade do material. (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022).

As operações de apoio não necessitam de áreas rígidas quanto a sua classificação, porém a produção de estéreis requer um cuidado desde as operações de montagem e preparo de materiais, soluções, para não agregar carga microbiana, a qual, mesmo não viável, após a esterilização, poderá carrear metabólitos e resíduos os quais podem trazer toxicidade ao paciente, portanto, medidas preventivas nos preparos de soluções e materiais são adequadas. Da mesma maneira, o armazenamento de matérias-primas até seu uso também precisa ser adequado para que não sejam carregados contaminantes para áreas mais limpas ou até mesmo para os produtos. Portanto, sugerem-se graus de classificação mais rigorosos a medida em que os materiais são introduzidos nos ambientes controlados (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022; Krippner, 2015).

PROCESSOS E EQUIPAMENTOS

A partir dos processos de produção, que podem ser descritos como fluxogramas, estão elencadas as etapas e atividades de processo, equipamentos principais, volumes de processo e pontos de monitoramento e controle. Com essas informações, é possível preencher o Quadro 2, o qual foi elaborado no intuito de facilitar o mapeamento das necessidades em termos de equipamentos, suas especificações para cumprimento das BPF (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022).

No caso dos equipamentos listados, faz-se necessária a verificação das especificações das utilidades e todo aparato necessário para alimentação dessas utilidades aos equipamentos.

Quadro 2 – Modelo de tabela exemplificando duas etapas de processo

Etapa do processo	Sala	Classe	Equipamentos principais	Dimensões (m ²)	Utilidades necessárias	Voltagem (v)	Marca / Modelo/ Potência	Volumes de processo (kg)
Preparo do inóculo	Inóculo	C	Shaker	3	Elétrica, CO ₂ , O ₂	110	XX/ ??	6 x 50 L
			Geladeira	2	Elétrica	110	Yz/??	
			Freezer -80°C	3	Elétrica	110	XPTO/??	
Fermentação	Fermentação	D	Fermentador	5	Elétrica, CO ₂ , O ₂ , Vapor Puro, WFI, PW	220	XYZ/??	200L

Fonte: elaboração própria.

Produção de ingrediente farmacêutico ativo (IFA)

Existem várias tecnologias empregadas na produção do ingrediente farmacêutico ativo de biológicos, englobam métodos clássicos de propagação dos microrganismos, passando pelas técnicas de DNA recombinante, para a expressão de proteínas terapêuticas em vetores de expressão, seja em células eucarióticas ou em procarióticas. Dentre os métodos clássicos, destacam-se a propagação e mais recentemente as tecnologias do mRNA, tanto para vacinas como para terapia celular (Bousada & Pereira, 2017; Sandle, 2015; Homma *et al.*, 2022; Medeiros *et al.*, 2022).

Vacinas bacterianas ou produtos do metabolismo de bactérias são obtidos por meio de processos fermentativos com extração de subunidades, cuja purificação é baseada nas propriedades físico-químicas dos produtos de interesse. Outros sistemas de expressão de proteínas recombinantes utilizam como vetores de expressão células eucarióticas, ou até mesmo leveduras, e células procarióticas. Em geral os processos produtivos para obtenção de antígenos seguem um mesmo racional, muito embora os controles e parâmetros de processos sejam distintos entre procariotos e eucariotos. Estes modelos de processos podem ser utilizados para diversos produtos e, por isso uma planta multipropósito poderá ser desenhada. Destaca-se, porém, que quanto mais flexível forem as instalações, maior a possibilidade de acomodar processos produtivos diversos. Processos nos quais se usam células procarióticas devem ser isolados de processo que usam células eucarióticas (Medeiros *et al.*, 2022).

Há plataformas de produção e propagação de vírus em tecidos, como é o caso da vacina da febre amarela, cujo processo de produção foi estabelecido em 1937, portanto a tecnologia antiga. O processo prevê realizar a infecção do tecido embrionário de galinhas, por meio de perfuração da casca do ovo e uma incubação subsequente. Este tipo de plataforma é bastante específica e torna difícil a flexibilização para outros tipos de vírus (Homma *et al.*, 2022).

A vacina da influenza, por exemplo, tem uma plataforma semelhante, embora encontrem-se diferenças entre as operações de produção. Mais recentemente, como um legado da pandemia covid-19 em 2020, foram introduzidas as vacinas de mRNA. Além da vacina de mRNA houve o desenvolvimento da vacina em cooperação entre Astra Zêneca e Universidade de Oxford, a vacina covid-19 recombinante, a qual foi introduzida no portfólio de Bio-Manguinhos, a partir de contrato firmado para transferência desta tecnologia. Esta vacina utiliza a plataforma de vetor de viral, cujo adenovírus de chipanzé é o vírus modificado geneticamente com a sequência material genético que decodifica a proteína Spike do coronavírus. Este vírus é propagado através do cultivo em uma linhagem celular BHK em suspensão, biorreatores. A tecnologia de utilização de sistemas de uso único ou *single-use* foi adotada nesta produção. Aqui uma avaliação de riscos foi executada para elencar as necessidades de adequações da infraestrutura e equipamentos disponíveis naquele momento, para tanto, uma área já construída e com outros propósitos foi utilizada e adaptada para produção de vacina nesta plataforma. Trata-se de uma área também multipropósito. Além das diferenças entre plataformas e processos produtivos, os equipamentos podem determinar a complexidade e o grau de flexibilidade para compartilhamento da planta industrial, por exemplo, uso de sistemas *single-use* para biorreação.

Há vantagens e desvantagens no uso de sistemas *single-use*. A troca de campanha é facilitada, uma vez que o contato com o produto ocorre em sistemas os quais são descartáveis, denominados de bolsas, e não há contato direto do produto com equipamento nas etapas críticas de produção. Porém, nem todas as atividades podem ser substituídas por sistemas *single-use*. Por exemplo na fermentação ou expressão de proteínas terapêuticas em células procarióticas não há referências de produção em sistemas *single-use*, portanto, seguimos com os sistemas rígidos para esta plataforma (Homma *et al.*, 2022; Medeiros *et al.*, 2022).

Os processos produtivos podem assemelhar-se, modificando-se apenas a linhagem de células ou o vírus, tempos de colheita de material, tempos de fermentação, meios de cultura, enfim, detalhes e parâmetros distintos, mas que seguem o mesmo racional de produção. Os graus de limpeza das áreas para realização destes processos vão diferir,

trata-se de processo asséptico, ou com esterilização terminal, ou se o processo asséptico é realizado em sistema fechado ou não. Cultivos celulares são mais sensíveis, pela própria característica e pelos requisitos de crescimento quando comparados ao crescimento bacteriano (Brasil, 2019, 2022; Homma *et al.*, 2022; Medeiros *et al.*, 2022).

As vacinas virais, por exemplo, necessitam de cultivo de células para propagação do vírus patogênicos. Os cultivos podem ser realizados em células de adesão ou em células em suspensão utilizando biorreatores. Em geral, cultivos em monocamada exigem processos assépticos abertos, e maior critério de classificação de salas, ou seja, manipulação de cultivos em grau A circundado por Grau B. Já processos em circuitos fechados usando-se biorreatores, podem utilizar áreas classificadas como Grau D ou C. Os processos com possibilidade de esterilização terminal admitem manipulação em Grau A circundada por C, ou o trabalho em isoladores, que permitem salas classes Grau C ou D em que o isolador se encontra instalado. Requisitos para troca de campanha são obrigatórios, tais como validação de limpeza de equipamentos e instalações. Os cultivos em células eucarióticas nos quais se utilizam bolsas, conexões, filtros descartáveis tornam o processo de troca de campanha e validação de limpeza mais simples, quando comparados a sistemas reutilizáveis. Há menor exigência na classificação de áreas para esses processos, ou seja, o risco de contaminação em sistemas fechados tem baixa probabilidade de ocorrência. Portanto, ao utilizar-se sistemas fechados, a classificação do ambiente de operação será menos rígido, ou seja, salas classes Graus C ou até mesmo D, serão aceitas.

Para obtenção do IFA, outras etapas adicionais de purificação ocorrerão. Nessas etapas em geral utilizam-se técnicas de cromatografia líquida, além de etapas de ultrafiltração e diafiltração. Para essas operações, a filtração terminal é aplicada, possibilita que o processo aconteça em áreas Grau C (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022; Krippner, 2015).

Processamento final

Compreende-se por processamento final as atividades de formulação, quando se ajusta dose do princípio ativo do produto, estabilizadores para a forma farmacêutica do produto. Inclui-se o enchimento de frascos ou ampolas ou frascos-ampola e liofilização, quando aplicável, recravação, inspeção visual e embalagem final. A apresentação de produtos estéreis por ser suspensão líquida injetável, líquido, injetável, pó liofilizado injetável, solução oral, suspensão oral.

As tecnologias de operação e isoladores e RABS (sistema de barreiras) possibilitam maior segurança nessas etapas, pois o produto estará mais exposto. Por isso permite-se um grau de classificação de área menos crítico, tais como C ou D, quando a operação ocorre em isoladores, em que há ambiente interno cujo ar está em contato com o produto classificado como Grau A. Ainda assim são realizados os desafios de envase asséptico, a avaliação periódica dos filtros, os testes de integridade de luvas, a validação de ciclos de desinfecção – para entrada dos materiais no interior do isolador e, é claro, o monitoramento ambiental durante o processo de envase. Isoladores também podem ser utilizados nas etapas anteriores, de formulação do produto. Seguem a mesma lógica dos isoladores destinados ao envase dos produtos (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022; Krippner, 2015; Medeiros, *et al.*, 2022).

Já a tecnologia RABS não permite um completo isolamento como a tecnologia dos isoladores, mas igualmente ao uso dos isoladores, utilizam-se luvas para acesso à câmara interna dos equipamentos e produto, porém, há condições de abertura da barreira, o que não ocorre com isoladores. Nesse caso, o mais seguro é aplicar uma área classificada como B circundante ao RABS. (Pharmaceutical Inspection Convention, 2022)

Na tecnologia de formulação e envase aberto, a necessidade é que as operações ocorram em área Grau A circundada por B. A manipulação se dá diretamente na área Grau A, portanto, medidas adicionais e procedimentos

de monitoramento do ar e dos operadores se fazem mandatórias. É o ponto de maior vulnerabilidade do processo, além, quando aplicável, no carregamento dos liofilizadores. Este carregamento, quando manual, torna a operação bastante crítica também, pois há contato dos operadores com os frascos considerados abertos, pois não estão completamente arrolhados nem recravados. Já no carregamento dos liofilizadores, automaticamente a operação torna-se mais segura, sob o ponto de vista de esterilidade do produto, pois não ocorre o contato com os operadores. Ainda com relação à câmara de liofilização, conforme anexo 1 PICS, torna-se mandatória a esterilização da câmara de liofilização a cada lote produzido. Atualmente um estudo e desafio de processo permite a esterilização a cada período de produção, com o processamento de vários lotes e não apenas um lote, desde que devidamente validado (Pharmaceutical Inspection Convention, 2022).

Em todas as medidas tomadas durante as operações de formulação e envase, o produto passará por ensaios de esterilidade, os quais são realizados pelo Controle da Qualidade. Os ensaios de esterilidade realizados pelo controle da qualidade devem ser conduzidos em isoladores, assegurando dessa maneira que não houve interferência do ambiente no resultado final do ensaio, reduzindo os riscos de um falso positivo para esse ensaio. Essa tecnologia vem sendo a cada dia mais utilizada na indústria farmacêutica (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022).

Os produtos que têm sua esterilização terminal possuem critérios menos rígidos, embora o monitoramento da biocarga, pirogênios seja mandatório durante todas as etapas do processo produtivo. A esterilização pode ser por calor úmido – neste caso produtos não termolábeis ou filtração através de membranas 0,22 μ m.

No caso das filtrações através de membranas, o desenvolvimento dessa operação exige estudos que comprovem que a qualidade do produto não é afetada pela interação entre a membrana filtrante e o produto (Brasil, 2019, 2022; Pharmaceutical Inspection Convention, 2022).

Produtos tais como diluentes, água para injetáveis ou soluções fisiológicas podem ter sua esterilização final através de calor úmido ou autoclavação. Estudos de cedência de materiais entre as ampolas ou frascos ampolas também precisam ser desenvolvidos garantindo assim a conformidade do produto (Brasil, 2019, 2022).

TENDÊNCIAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A manufatura de produtos estéreis tem legislação rígida e a cada dia torna-se mais criteriosa. Isto ocorre porque nas operações assépticas convencionais, há contato entre o operador e o produto, quando se fala em sistemas abertos. As tecnologias aplicadas ao preparo de injetáveis foram aprimoradas com objetivo de evitar a maior fonte de contaminação dos produtos, ou seja, o próprio operador. Por isso as tecnologias de isoladores e RABS ganharam espaço e atualmente a legislação já recomenda a utilização destes equipamentos para os processamentos assépticos.

A classificação das áreas dependerá, portanto, se os sistemas de processo são fechados, interligados através de conexões assépticas. Este tipo de abordagem em sistemas fechados flexibiliza as instalações de modo que se poderá estabelecer outros processos similares cuja validação da limpeza e desinfecção dos ambientes torna-se mais simples.

Conclui-se, portanto, que a normatização para operações assépticas é bastante rígida. Seus conceitos baseiam-se na segurança dos pacientes e usuários e, portanto, deve-se seguir o racional proposto na legislação quando novas instalações forem projetadas. As novas tendências das agências regulatórias precisam ser constantemente monitoradas e os projetos devem ser concebidos de forma a facilitar futuras adaptações.

REFERÊNCIAS

- BOUSADA, G. M. & PEREIRA, E. L. Produção de vacinas virais. Parte 1 Engenharia de Bioprocesso. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 15(1): 309-332, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 35, de 21 ago. 2019. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação complementares a medicamentos estéreis. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/IN_35_2019_.pdf/ed82613e-aeb7-47f8-abb3-610bf698a8d2>. Acesso em: 7 jun. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 658, de 30 mar. 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2022.
- CALIXTO, J. ICH Q 8, Q9, Q10. A estrutura completa do novo sistema da qualidade. *In: ENCONTRO TÉCNICO E ENCONTRO EMPRESARIAL*, XIV e X, 2009, Salvador. Disponível em: <www.abrasp.org.br/downloads/2009/Palestra%20JAIR%20CALIXO.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2023.
- KRIPPNER, E. Classificação de áreas limpas. Núcleo Científico da SBCC. Disponível em : <www.pharmaarquitectos.com/artigos/Artigo03.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2023.
- HOMMA, A. *et al. Vacinas e Vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos*. Rio de Janeiro: Edições Livres, 2022.
- MEDEIROS, M. Z. *et al. A Primeira Vacina 100% Brasileira Contra a C-19: a conquista de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.
- MANUAL DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA MEDICAMENTOS: Anexo 1: Fabricação de Medicamentos estéreis. Genebra, 2022. Disponível em: <<https://picscheme.org>>. Acesso em: 9 set. 2022.
- PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION. PIC/S Word Plan for 2022, 16 May 2022. Pharmaceutical Inspection Convention, Approved by the PIC/S Committee by written procedure, successfully completed on 13 May 2022. Disponível em: <<https://picscheme.org/docview/4697>>. Acesso em: 28 nov. 2023.
- SANDLE, T. *Pharmaceutical Microbiology: essentials for quality assurance and quality control*. Sawston: Woodhead, 2015.

A utilização de isoladores para processamento asséptico de vacinas: conceitos e tendências

Barbara Christina Bago

Walter Alexandre dos Santos Junior

O processamento asséptico de vacinas é um grande desafio nas indústrias biofarmacêuticas, uma vez que o processo envolve muitas variáveis, diferentemente do processamento em que se tem a esterilização terminal. Assim, cada passo para um processamento asséptico exige um esforço rigoroso para controle e validação. A manipulação de matéria-prima, componentes, materiais e equipamentos durante as atividades de processamento final de injetáveis apresenta um risco de contaminação e, portanto, requer um controle rigoroso.

Infelizmente, mesmo utilizando-se as melhores práticas de processamento asséptico, os casos de contaminação continuam a ocorrer e as agências reguladoras já penalizaram vários fabricantes por falhas em manter o ambiente verdadeiramente asséptico. As tendências regulatórias em relação à restrição da contaminação microbiológica visando a segurança do paciente têm sido cada vez maiores.

Os operadores têm sido identificados como uma fonte predominante de contaminação microbiológica no processamento asséptico. Assim, a utilização de sistemas fechados projetados para evitar que os operadores entrem em contato com o processo é uma evolução tecnológica para processamento asséptico de injetáveis. Como exemplo de sistemas fechados indicados para processamento asséptico, temos os isoladores, pois protegem o processo e o produto de qualquer exposição a contaminantes externos, contando ainda com um processo de descontaminação por peróxido de hidrogênio (Markarian, 2020).

CONCEITOS

Eliminação do contato humano com o produto

Nas últimas décadas, o desempenho do processamento asséptico melhorou substancialmente. No entanto, os fabricantes ainda enfrentam dificuldades significativas, especialmente em linhas de processamento asséptico de instalações mais antigas. A maioria dos avanços se concentrou no singular objetivo de separar os operadores do processo ou eliminando o contato excessivo ou direto do operador com materiais estéreis. Muitas dessas melhorias concentraram-se no uso de isoladores ou sistemas de barreira de acesso restrito (RABS) (Markarian, 2020).

Concorrentemente, os reguladores globais têm exigido extensivos controles ambientais e de procedimentos visando aumentar o nível de segurança em processamento asséptico. Esses controles extensivos são descritos em normas nacionais e internacionais, como as publicadas por agências reguladoras, tais como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Commission* (EudraLex). Dessa forma, os sistemas fechados tornaram-se ferramentas cruciais do desenvolvimento de processo asséptico.

No entanto, se o processamento asséptico ideal é atingido com um projeto de equipamento customizado, incorporar essa conformidade será especialmente crítica em mercados emergentes em que frequentemente faltam infraestrutura e mão de obra treinada e qualificada necessária para processamentos assépticos confiáveis (Agalloco & Akers, 2010).

Isoladores

Os isoladores são equipamentos utilizados na produção de vacinas para garantir a segurança e a qualidade do produto final. Eles são utilizados para isolar o processo de produção da vacina do ambiente externo, evitando a contaminação por microrganismos e partículas.

Esses equipamentos são fechados, com paredes de vidro ou acrílico, que permitem a visualização do processo de produção da vacina. Eles são equipados com filtros de ar de alta eficiência, que retêm as partículas e os microrganismos presentes no ar e o processo de descontaminação das suas superfícies internas se dá com vapor de peróxido de hidrogênio (Agalloco & Akers, 2010).

Os isoladores são utilizados em diversas etapas da produção de vacinas, desde a manipulação dos microrganismos até a formulação e envase do produto final. A seguir é mostrado um exemplo de isolador utilizado no envase de vacinas.

Figura 1 – Isolador customizado para uma linha de envase



Fonte: Skan, 2023a.

Além de garantir a segurança e a qualidade do produto final, os isoladores também oferecem outras vantagens na produção de vacinas. Eles permitem um maior controle dos processos de produção, reduzem o risco de contaminação cruzada entre diferentes lotes de vacinas e minimizam a exposição dos trabalhadores a microrganismos potencialmente perigosos (Agalloco & Akers, 2010).

No entanto, a utilização de isoladores na produção de vacinas também apresenta alguns desafios. Eles exigem um alto nível de treinamento e qualificação dos operadores, manutenção e limpeza adequadas para garantir a eficácia dos filtros de ar. Além disso, os isoladores podem ser caros e ocupar um espaço significativo nas instalações de produção de vacinas. Por isso, é importante avaliar cuidadosamente a necessidade de utilização de isoladores em cada etapa do processo de produção de vacinas.

Como exemplo de isoladores para processamento asséptico de vacinas, temos os de formulação e os de linhas de envase. Antes da construção desses equipamentos é importante definir pontos críticos, como localização correta das luvas, formato das luvas, localização de sensores, localização dos pontos de monitoramento ambiental,

definição do sentido de abertura de portas e simulação do processo produtivo para realização de todos os ajustes necessários. Essa etapa é conhecida como *Mockup* e consiste na montagem de um modelo do isolador em madeira para que todos os desafios sejam testados (ou simulados) visando o ajuste correto do isolador antes de sua construção. Tal etapa é importante e crucial para que o isolador seja construído de forma a atender plenamente as expectativas do usuário. A seguir é mostrado um exemplo de *Mockup* de isolador utilizado no envase de vacinas (Bio-manguinhos, 2015).

Figura 2 - *Mockup* de Isolador de envase



Fonte: Bio-Manguinhos, 2015.

Descontaminação por peróxido de hidrogênio

A descontaminação por peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é um método utilizado para descontaminar isoladores e outros equipamentos utilizados na produção de vacinas. O peróxido de hidrogênio é um agente oxidante que pode destruir microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos.

Durante a descontaminação da superfície com H_2O_2 , a redução microbiana desejada é alcançada pela liberação de H_2O_2 gasoso na câmara do isolador e a indução da dose letal ao longo do tempo (Skan, 2020). O processo de descontaminação por peróxido de hidrogênio geralmente envolve quatro etapas conforme é descrito a seguir (Skan, 2021):

Fase 1: condicionamento

As condições iniciais necessárias para a descontaminação são criadas no isolador durante a fase de condicionamento. O ar do isolador é condicionado nos parâmetros previamente definidos na máquina, as placas do vaporizador são aquecidas e as mangueiras são preenchidas com peróxido de hidrogênio.

Fase 2: condicionamento

Durante a fase de condicionamento, a quantidade de H_2O_2 gasoso necessária para atingir o efeito de descontaminação desejado é vaporizada e esse vapor é injetado diretamente no ar circulante do isolador.

Fase 3: estabilização/redosagem

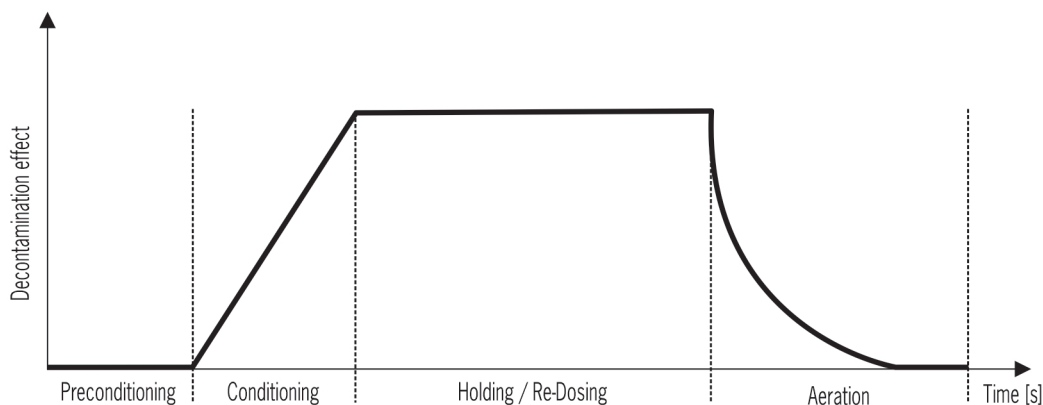
Nas fases de estabilização/redosagem, o efeito de descontaminação alcançado é mantido estável pelo tempo necessário. Nesta fase ocorrem as redosagens até ser alcançado o efeito de descontaminação, e o H_2O_2 permanece em contato com as superfícies do equipamento por um período de tempo determinado.

Fase 4: aeração

Durante a fase de aeração, a circulação de ar filtrado por filtros HEPA na câmara do isolador garante que seja alcançada a concentração residual máxima permitida de H_2O_2 . A definição da concentração residual aceita é dependente do processo a ser realizado dentro do isolador. Para abertura do isolador, a concentração máxima permitida definida internacionalmente é de 1 ppm.

As fases de condicionamento, condicionamento, estabilização/redosagem e aeração são definidas por parâmetros controlados pelo isolador. A seguinte figura representa esquematicamente as fases de descontaminação (Skan, 2021).

Figura 3 – Fases do ciclo de descontaminação



Fonte: Skan, 2021.

Uma vez concluída a fase de aeração (tempo decorrido e concentração residual de H_2O_2 abaixo do limite), o isolador está pronto para ser utilizado para produção.

Desenvolvimento de ciclo de descontaminação em isoladores de produção

Isoladores têm diferentes dimensões e volumes, portanto os parâmetros de um ciclo devem ser definidos e testados para cada tipo e tamanho de isolador através de uma descontaminação bem-sucedida confirmada por uma redução microbiológica (Skan, 2020).

Outro aspecto de grande influência nos ciclos é relacionado com a quantidade de material colocado dentro da máquina. Dependendo da produção, diferentes materiais em diferentes quantidades são utilizados e considerando que a descontaminação através do peróxido de hidrogênio é uma descontaminação de superfície, com um aumento no número de superfícies e dependendo dos materiais utilizados, haverá também uma alteração nos parâmetros do ciclo (Skan, 2020).

Os requisitos principais para o desenvolvimento de um ciclo de descontaminação são:

- O número de reduções bacterianas necessárias para a confirmação do ciclo – 6 a 10 reduções logarítmicas;
- O tipo de microrganismo utilizado para os testes – *Geobacillus stearothermophilus*. Os indicadores biológicos são utilizados para comprovar a descontaminação de um isolador (PDA, 2010);
- A concentração final dentro da máquina ao fim do ciclo de descontaminação – máximo de 1 ppm;
- Definição da carga – quantidade de material e tipo de material a ser descontaminado.

Qualificação de isoladores

A qualificação de isoladores é um processo importante para garantir que esses equipamentos estejam funcionando corretamente e atendendo aos requisitos de segurança e qualidade necessários na produção de vacinas. A qualificação é um conjunto de atividades que visam verificar se o isolador está em conformidade com as especificações e requisitos estabelecidos. É uma etapa exigida pelos órgãos reguladores nacionais e internacionais para o processamento asséptico.

A qualificação de isoladores é composta por quatro etapas principais: qualificação de instalação (QI), qualificação operacional (QO), desenvolvimento do ciclo de descontaminação e qualificação de desempenho (QP).

A QI é realizada antes da instalação do isolador e tem como objetivo verificar se o equipamento atende aos requisitos de instalação, como espaço físico, alimentação elétrica, ventilação e outros requisitos técnicos. Nessa etapa, são verificados os documentos técnicos do equipamento, como por exemplo diagramas elétricos, desenhos técnicos, manuais, instalação dos instrumentos, certificados de calibração e de materiais (Brasil, 2022).

A QO é realizada após a instalação do isolador e tem como objetivo verificar se o equipamento está funcionando corretamente e atendendo aos requisitos operacionais. Nessa etapa, são realizados testes de funcionamento do equipamento, como por exemplo testes de integridade do isolador e das luvas, testes de pressão, vazão de ar, temperatura e umidade, além de testes de segurança, como testes de intertravamento e alarmes (Brasil, 2022).

O desenvolvimento do ciclo de descontaminação ocorre utilizando-se indicadores biológicos e indicadores químicos. O primeiro passo é definir a carga que será colocada no isolador, e logo após definir os lugares de pior caso, ou seja, os locais onde será mais difícil para o peróxido atingir e descontaminar a superfície desejada. Cantos da máquina, dentro das portas de transferência rápida (RTP – *Rapid Transfer Port*) e embaixo de materiais ou partes da máquina são exemplos desses lugares (Skan, 2020).

O próximo passo é a realização dos seguintes testes que ajudam a definir os lugares de pior caso e devem ser executados no isolador visando a definição dos parâmetros do ciclo de descontaminação: mapeamento de temperatura e umidade, alcance da redução bacteriana, teste de estabilidade da fase de descontaminação, definição e teste dos lugares mais difíceis para descontaminar (posições piores caso) e teste de tempo de aeração (Skan, 2020).

Por fim, a QP tem como objetivo verificar se o isolador está atendendo aos requisitos de desempenho estabelecidos para a produção de vacinas. Nessa etapa, são realizados testes de qualificação microbiológica e de qualificação de áreas limpas (Brasil, 2022).

Os testes de qualificação de áreas limpas são executados para demonstrar que a área do isolador alcança o nível de limpeza de grau A necessário para o processamento asséptico. A qualificação microbiológica é realizada logo após o desenvolvimento do ciclo. Três ciclos de descontaminação são efetuados com um indicador biológico em cada posição definida no teste pior caso. Para este teste, pode-se utilizar um número maior de redosagens por segurança. Após a realização dos três ciclos de qualificação com sucesso, o isolador está pronto para ser utilizado na produção (Skan, 2020).

Além dessas etapas, é importante realizar a qualificação periódica do isolador, para garantir que ele continue atendendo aos requisitos de segurança e qualidade ao longo do tempo. A qualificação periódica inclui testes de integridade dos filtros de ar, testes de vazamento, testes de pressão e descontaminação de superfícies com H₂O₂ dentre outros (Brasil, 2022).

A qualificação de isoladores é um processo complexo e requer conhecimentos técnicos especializados. Por isso, deve-se contar com profissionais qualificados e experientes na realização.

TENDÊNCIAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as tendências do mercado biofarmacêutico, a implementação de conceitos e tecnologias da Indústria 4.0 pode oferecer ganhos no desenvolvimento e produção de biomedicamentos. Os conceitos da Indústria 4.0 viabilizam várias inovações tecnológicas, melhorias e soluções práticas para a implantação direta na gestão da produção e nos próprios processos de produção de biomedicamentos (Silva *et al.*, 2020).

Dessa forma, o uso de sistemas automatizados, robótica, realidade virtual, Digital Twins/Simulação Virtual, RFID *tags* e QR *code* são exemplos de elementos tecnológicos da Indústria 4.0 que têm conquistado um grande espaço como novos padrões de tecnologia utilizados para o processamento asséptico de vacinas em isoladores.

Nos dias atuais, já são encontradas no mercado internacional empresas que vendem a solução completa de isoladores em linhas de envase operadas por robôs. Com as legislações cada vez mais restritivas, o uso de robôs contribui para a fabricação de produtos confiáveis, uma vez que reduz ainda mais a interação do operador com o processo (evitando, por exemplo, possíveis erros de operação em tarefas repetitivas ou mitigando eventos de contaminação humana).

Uma vantagem desse tipo de configuração com a utilização de robôs é a troca de formato via *software* que otimiza a produção por não ocorrer a abertura das portas do isolador e, assim, ter a perda da descontaminação prévia deste equipamento. A troca de formato baseada em *software* ocorre em apenas alguns minutos e não há a necessidade de um formato de embalagem primária previamente definido, pois há a possibilidade de um processamento com embalagem pronta para o uso (*read to use*). Além disso, o isolador ainda pode ser utilizado para qualquer tamanho de lote produtivo com um alto nível de flexibilidade, uma vez que aceita uma ampla variedade de materiais de embalagem como seringas pré-esterilizadas, frascos e ampolas. Como resultado, são possíveis tempos de configuração mais curtos, alcançando assim valores de OEE (*Overall Equipment Effectiveness*) mais altos quando comparados a outras máquinas do segmento. Com um conceito modular, esse tipo de isolador é adequado para qualquer tipo de produção asséptica e tóxica oferecendo a máxima flexibilidade (Skan, 2023b).

Outros elementos da Indústria 4.0 que podem ser utilizados para melhoria da produção em isoladores para processamento asséptico de vacinas são a utilização da realidade virtual e o *digital twins*/simulações virtuais. A realidade virtual permite que sejam realizadas simulações dos procedimentos de produção para o treinamento dos operadores com a utilização de óculos virtuais. Este tipo de treinamento pode ser realizado antes mesmo do isolador ser entregue no local a ser instalado. Já as simulações virtuais permitem o estudo dos processos produtivos, como exemplo nos isoladores utilizados em processos de formulação de vacinas, em que melhorias podem ser propostas e possíveis problemas de produção podem ser detectados mesmo antes do processo ser efetivamente implementado. Neste caso são criadas versões digitais para simular diferentes cenários de produção, aplicar testes e avaliar desempenhos.

Dentre os possíveis resultados da utilização dessas soluções tecnológicas mais recentes, estão a melhoria da eficiência operacional para o processamento asséptico de vacinas, a redução de erros de operação, a minimização de perdas produtivas, uma melhor configuração de processos flexíveis reduzindo horas de trabalho, um menor consumo de energia e matérias-primas. Consequentemente conquista-se uma maior produtividade, com atendimentos mais ágeis aos prazos de entrega e sem comprometimento da qualidade do produto (Silva *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS

AGALLOCO, J. & AKERS, J. *Advanced Aseptic Processing Technology*. New York: InformaUSA, 2010.

BIO-MANGUINHOS. Relatório de *Mockup* dos Isoladores de linha de envase de Bio-manguinhos para o site Santa Cruz. Rio de Janeiro: Projeto NCPFI; 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa – IN n. 138/2022. Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. Diário Oficial da União, Brasília, 2022.

MARKARIAN, J. Best practices in using Isolator Technology. *Pharmaceutical Technology Europe*, 32(2): 33-34, 2020. Disponível em: <http://alfresco-static-files.s3.amazonaws.com/alfresco_images/pharma/2020/02/20/341d4638-173e-44a2-8a78-e28b5d2ffe85/PharmTech_Europe_Feb2020_v2.pdf#page=33>. Acesso em: 15 maio 2023.

PARENTAL DRUG ASSOCIATION (PDA). Technical Report 51. Biological indicators for gas and vapour-phase decontamination processes: specification, manufacture, control and use. s.l.: PDA, 2010.

SILVA, F. *et al.* A field study on the impacts of implementing concepts and elements of industry 4.0 in the biopharmaceutical sector. *Journal of Open Innovation: Technology, Market and Complexity*, 6(4): 175, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/joitmc6040175>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

SKAN. SOP – Standard Operating Procedure, Cycle Development with SIS700. Allschwil: Skan, 2020

SKAN. Especificação funcional do Isolador 006ISO001. Allschwil: Skan, 2021.

SKAN. Customized production isolators. Disponível em: <<https://skan.com/en/products/isolators/customized-production-isolators/>>. Acesso em: 17 de maio de 2023a.

SKAN. Robocell: Innovative robot-assisted filling system. Disponível em: <<https://skan.com/en/products/isolators/robocell/>>. Acesso em: 17 maio 2023b.

O processo de liofilização: da formulação ao produto liofilizado

Isabella Manjud Maluf

Durante a 2ª Guerra Mundial, a necessidade de enviar sangue, na forma de plasma sanguíneo, para os soldados vitimados nos distantes campos de batalhas, gerou a necessidade de desenvolver uma tecnologia – liofilização – que garantiria o transporte do material para grandes distâncias sem perda de suas propriedades (Silva, 2019). Outro momento histórico em que se destacou a liofilização foi durante o programa Apollo da Nasa, que impulsionou as pesquisas básicas para elucidação dos mecanismos de liofilização de alimentos (Costa, 2021). Impulsionada pela indústria alimentícia, esta tecnologia encontrou um terreno muito propício na indústria farmacêutica, já que sempre existiram diferentes razões para a aplicabilidade da secagem/desidratação em amostras de um determinado material, seja para o preparo de tecidos para estudos que envolvessem técnicas microscópicas, seja para estudos de estabilidade de armazenamento a longo prazo de materiais biológicos, ou para análises químicas e bioquímicas, entre outras aplicações. Existem diferenças básicas entre o processo de liofilização e qualquer outro processo de secagem. O aspecto mais importante do processo de liofilização que o torna diferente das outras técnicas é que a secagem ocorre enquanto o produto estiver congelado e sob vácuo (Kumar *et al.*, 2011)

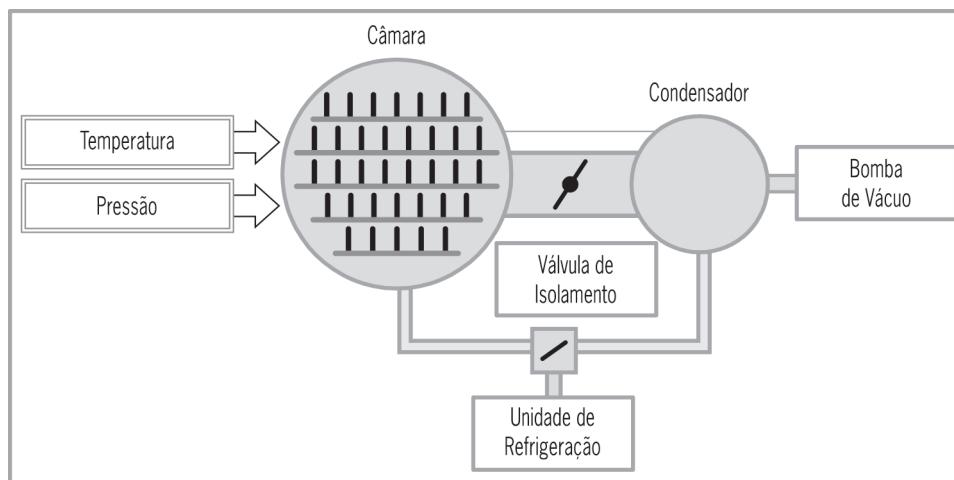
Neste capítulo, será usado o termo liofilização (*lyophilization*) para descrever o processo que também é conhecido por secagem a frio (*freeze drying*). Em relação ao produto, é importante definir três termos: sólidos, solutos e solvente. Solvente é a matéria líquida em que sólidos ou solutos são achados – neste capítulo, água é considerada o solvente. Existem sólidos solúveis que junto ao solvente compõem uma solução enquanto os sólidos insolúveis e o solvente fazem parte de uma suspensão. Ainda assim, uma amostra de um produto pode conter sólidos solúveis e insolúveis dentro de um mesmo solvente.

O EQUIPAMENTO LIOFILIZADOR

O processo de liofilização tem basicamente três etapas e ocorre em um liofilizador (Figura 1). O principal objetivo do processo é remover a água presente que poderá causar instabilidade química ou biológica na formulação contendo basicamente um princípio ativo e excipientes: na primeira etapa, o produto é congelado de tal forma que a água presente no material é convertida em gelo, de natureza quase pura. Na etapa seguinte à etapa de congelamento, conhecida como secagem ou fase primária, o gelo formado é removido do produto pela conversão direta de água no estado sólido em água no estado gasoso (vapor) pelo processo de sublimação. Na etapa seguinte – e última do processo total de liofilização – conhecida com secagem ou fase secundária, haverá a presença da água remanescente da fase primária, conhecida como água adsorvida, sendo esta fortemente ligada aos sólidos (excipientes) do produto, e responsável pela estabilidade do produto liofilizado. A água adsorvida – também conhecida como água ligada – será removida, por meio do processo conhecido como dessorção isotérmica (Kumar *et al.*, 2011).

Para que o processo de liofilização ocorra, será usado no processo um equipamento conhecido como liofilizador, especialmente desenvolvido para criar condições para que, uma vez o produto, material ou amostra, distribuído em *containers* de boa condutividade térmica, e em contato com as prateleiras de temperatura controlada do equipamento, possa estabelecer uma corrente contínua de vapor, desde a superfície do produto situado na câmara de liofilização até o condensador (Figura 1) (Maluf, 2007). Assim, considerando a distribuição/ envasamento de uma formulação em frascos de vidro, como containers, o principal mecanismo da liofilização resume-se em sublimar o gelo resultante do congelamento da formulação ou produto, por meio da abertura da rolha no frasco, que é específica para o processo de liofilização.

Figura 1 – Desenho esquemático de um liofilizador



Fonte: adaptação de imagens/internet.

FORMULAÇÃO E LIOFILIZAÇÃO

Muitos produtos biológicos não são estáveis na forma líquida, mas o são na forma congelada. Por exemplo, a perda de título viral em uma vacina de sarampo é maior quando a vacina está em estado líquido do que quando ela está congelada, pois, muitas vezes, este tipo de produto é termolábil (sensível ao calor). Assim, na tentativa de preservar o produto da possibilidade de indução de reações químicas e/ou do crescimento bacteriológico, a água presente precisa ser removida através da sublimação, enquanto o produto está em estado sólido.

Uma das etapas mais importantes para o desenvolvimento de um produto biológico é a formulação do produto como um todo, ou seja, ingrediente ativo e demais constituintes ou excipientes. A característica de cada processo de liofilização será diretamente dependente da natureza química e física da formulação, quando se pode deparar com formulações difíceis de gerar um produto liofilizado, com boa estabilidade a longo prazo e de fácil reprodutibilidade. Com objetivo de melhorar a estabilidade de formulações antes da liofilização, é necessária a adição de componentes para a proteção do ingrediente ativo dos efeitos da desnaturação. Neste caso, essas substâncias são conhecidas como crioprotetores e irão proteger a formulação dos efeitos da pressão osmótica gerados durante o processo de congelamento: como o produto está sendo congelado, a parcela de água contida na formulação é separada do soluto, cristalizando em forma de gelo, e gerando com isso um aumento na concentração dos solutos no espaço em que o ingrediente ativo da formulação congelada está localizado. Assim, a concentração no interior dos organismos será menor do que o meio externo em que os organismos estão fazendo a membrana citoplasmática romper, matando o organismo e principal componente da formulação. Tal situação precisa ser evitada, pois torna-se um risco para o produto, já que pode atingir ou fragilizar o ingrediente ativo. Como exemplo de insumos que costumam ser inseridos para proteger o ingrediente ativo de uma formulação, tem-se o etileno glicol, a sacarose, a glicose, o glicerol e a frutose (Jennings, 1999).

Outro aspecto importante de uma formulação é sua estrutura pós liofilização, no sentido de dar à pastilha formada uma estrutura que se autossustente. A concentração de sólidos ou solutos em uma formulação geralmente não deve ser menor do que 2% do total de solutos presentes, já que há o risco da pastilha se quebrar durante a fase primária ou até mesmo sair do frasco durante o processo de liofilização. Este é um cenário que deve ser evitado a todo custo, visto que pode causar, em um mesmo lote de produto, uma heterogeneidade frasco a frasco em relação ao ingrediente ativo presente. Em contrapartida, quando o total de sólidos excede a 30%, a pastilha pode ficar tão densa, que provavelmente trará problemas em relação ao fluxo de saída do vapor de água da pastilha para fora do frasco, durante as etapas de secagem do processo, seja durante a fase de sublimação que poderá ser mais longa, seja em relação à umidade residual do produto final que tenderá a ser alta.

Destaca-se ainda que para garantir a estabilidade da formulação na fase líquida por um curto período de tempo, é necessário prover a mesma de *buffers* ou tampões. No entanto, é também conhecido que tampões podem alterar a propriedade térmica de uma formulação e, inclusive, alterar sua temperatura de congelamento, aumentando ou diminuindo sua temperatura, o que pode gerar futuros problemas no processo de liofilização. Um grupo importante usado em formulações a serem submetidas à liofilização são os estabilizadores classificados como crioprotetores e lioprotetores. Eles protegem o ingrediente ativo de danos durante congelamento (crioproteção), e/ou da desidratação (lioproteção) (Kumar *et al.*, 2011). A coloração pode também ser indicativa de alteração de parâmetros prefixados de uma formulação, seja pela presença de uma impureza, seja por uma mudança de pH ou ainda refletir uma mudança na concentração do ingrediente ativo ou dos demais constituintes. Uma formulação, desde que adequadamente liofilizada, deverá retornar à sua cor original após sua reconstituição (Jennings, 1999).

A molécula de água e a etapa de congelamento da formulação

Uma molécula de água possui um momento de dipolo permanente em função de sua distribuição eletrônica assimétrica. A estrutura molecular resultante tem uma ligação covalente O - H que faz um ângulo de 105° em vez dos 90° dos orbitais px, py e pz do átomo de oxigênio não emparelhado. Como resultado, uma distribuição assimétrica de carga do elétron é gerada na molécula de água, sendo que na região próxima aos átomos de hidrogênio, ela é carregada positivamente, enquanto que, na região oposta, ela é carregada com carga eletrônica negativa. Como essa separação de regiões em termos de cargas é bem estável, a molécula de água é conhecida por ter um momento permanente de dipolo e, por causa disso, as moléculas de água podem interagir entre si e formar diferentes estruturas. É por meio da formação ou quebra dessas estruturas ou das ligações de hidrogênio entre as moléculas de água que acontecem as várias mudanças de fases observadas com a água, ou seja, de vapor para líquido, de líquido para sólido e sólido para vapor e vice-versa (Duarte, 2014).

Como a estrutura do gelo é uma estrutura aberta, moléculas que não fazem parte dessa estrutura são empurradas para fora da fronteira de crescimento do gelo. É isso que acontece quando a formulação está sendo congelada: o soluto irá se separar do gelo e irá permanecer em uma região chamada de região intersticial, entre os cristais de gelo. À medida que o congelamento vai progredindo, a densidade do gelo aumenta a partir da temperatura ambiente. A densidade máxima é alcançada a 4°C para água pura, e, como resultado, inicia-se a formação de aglomerados (*clusters*) de água parecidos com gelo, tendo sido iniciada a nucleação do gelo, ou seja, o processo de cristalização começa a acontecer sendo formados cristais de gelo a partir de sítios chamados núcleos (*nuclei*). A probabilidade destes núcleos crescerem em número e tamanho é mais pronunciada em temperaturas mais baixas. A quantidade de cristais de gelo formados durante o congelamento de uma formulação é definida como grau de cristalização (Kumar *et al.*, 2011).

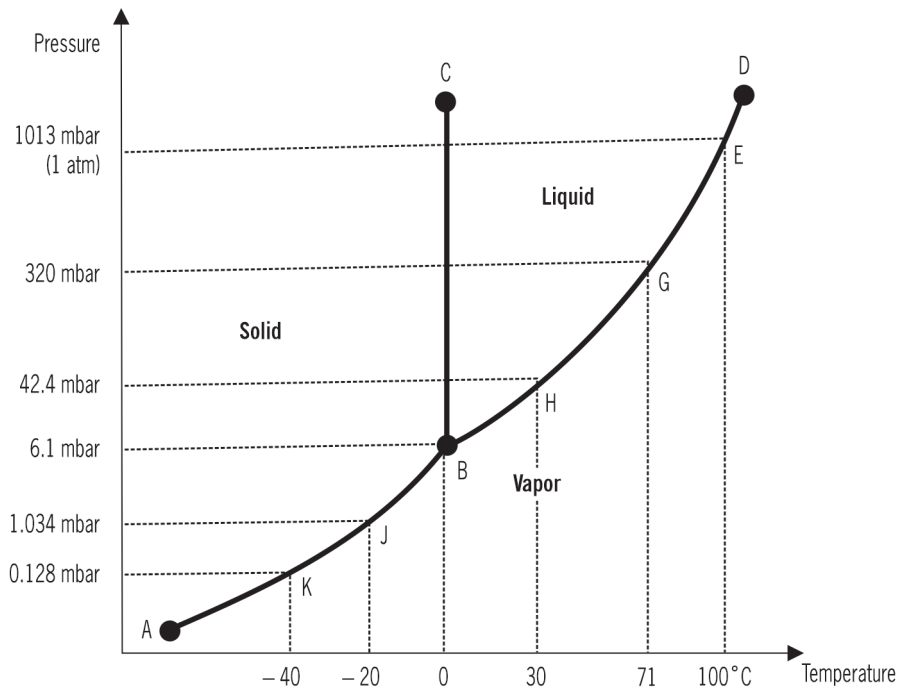
Quando uma formulação começa a congelar, sua temperatura irá gradualmente cair até o ponto em que não importa quanto mais de calor for possível retirar do produto, sua temperatura irá começar a aumentar. Isto acontece porque a estrutura cristalina que está sendo formada precisa liberar energia para poder se formar e, assim, mudar seu estado físico – ou seja, à medida que o resfriamento avança, uma reação exotérmica precisa ocorrer para que a mudança de água presente na formulação possa passar do estado líquido para sólido. Antes deste aumento de temperatura, a temperatura mais baixa atingida pela amostra é a chamada temperatura de nucleação do gelo. Com o alastramento da nucleação na amostra, a temperatura da formulação irá aumentar até a temperatura de equilíbrio de congelamento, conhecida como a depressão do ponto de congelamento da água causada pela presença dos outros constituintes na formulação. Para água pura, a temperatura de equilíbrio de congelamento será 0 °C. A diferença entre a temperatura em que ocorre a nucleação do gelo e a temperatura de equilíbrio de congelamento é conhecida como o grau de superesfriamento ou *degree of supercooling*. O grau de superesfriamento é o que determinará a estrutura da pastilha gerada após o processo de liofilização do envasamento asséptico da formulação em containers estéreis (Kasper & Friess, 2011).

Todos os materiais podem ser liofilizados, até mesmo aqueles classificados como difíceis de liofilizar. No entanto, é necessário escolher as condições de liofilização adequadas para as propriedades particulares do material a ser seco. Uma variedade de materiais tem níveis críticos de temperatura na liofilização, quando, para liofilizar sem perda estrutural, é necessário manter as temperaturas de congelamento abaixo da respectiva temperatura de colapso. O produto colapsado pode ser devido à secagem incompleta, resultando em teor de umidade maior do que o desejado e uma aparência indesejável ao produto, apresentando uma pastilha ligeiramente descolorida e encolhida como principal característica (Harish *et al.*, 2020).

Os diagramas de fase de equilíbrio para água e soluções aquosas mostram os vários estados em que a água pode coexistir sob condições definidas de temperatura (T), pressão (P) e composição (X). Por estados entende-se a condição física da água, por exemplo, água sólida (gelo), água líquida e vapor de água. A base para representar estados físicos em termos de temperatura, pressão e composição decorre do fato de serem parâmetros controláveis, ou seja, se as condições do ambiente (T, P ou X) não foram mudadas, então o(s) estado(s) presente(s) permanecerá(ão) inalterado(s) para sempre. O diagrama de fase para a água neste capítulo será estudado como um diagrama bidimensional para T, P ou X. Os dois de maior interesse para a liofilização são a relação pressão – temperatura para água pura (chamada de diagrama P-T em $X = 0$) na Figura 2, e o diagrama de temperatura – composição à pressão atmosférica (diagrama T-X em $P = 1 \text{ atm}$) (Flinck & Knudssen, 1983).

Há muita informação apresentada em um diagrama P-T, conforme pode ser visto na Figura 2. Os eixos indicam a pressão exercida pelas moléculas de água, sob determinada temperatura. Existem três estados físicos denotados: sólido, vapor e líquido que são delimitados pelas linhas AB, BC e BD, que dão as combinações de temperatura e pressão para as condições de coexistência de dois estados físicos em equilíbrio. A linha AB, que separa as regiões de água sólida e água de vapor, é conhecida como a curva de sublimação da água, em que ocorre a liofilização e que dá as pressões e temperaturas correspondentes nas quais a água sólida é convertida diretamente em água vapor – sublimação – ou água vapor convertida em água sólida – condensação. Nessas regiões não há água líquida envolvida na transição.

Figura 2 – Diagrama pressão – temperatura para a água pura



Fonte: adaptação de imagens/internet.

O diagrama X-T (composição x temperatura) é usado para mostrar a influência de solutos adicionados no comportamento de transição de fase da água, mas não será analisado neste capítulo. Porém, é importante destacar que existem diferenças e tipos característicos de comportamento X-T quando se trata de sais presentes na formulação líquida, denomina-se de formulação eutética, e quando a prevalência é de açúcares ou uma série de outros materiais biológicos, denomina-se de formulação vítrea. Para formulações eutéticas, existe uma combinação única de temperatura e composição, chamada de temperatura eutética ou composição eutética, em que a água e o soluto juntos formam uma fase sólida chamada de ponto eutético. No caso das formulações vítreas, abaixo da temperatura de transição vítrea, o produto é um líquido altamente viscoso, se assemelhando a um sólido (Flinck & Knudssen, 1983).

A fase ou secagem primária

A etapa de sublimação remove a água como cristais de gelo, separados dos sólidos na fase de congelamento. Como já mencionado, a sublimação é a transformação direta da água congelada em água no estado gasoso e, para que esta transformação aconteça, ela requer energia, o que significa que devemos ter transporte de calor para os cristais de gelo da amostra congelada. Transporte de calor é a movimentação de energia, sendo muito importante na liofilização, já que a cada momento existe uma mudança no estado físico da água, em qualquer uma das etapas envolvidas no processo. Assim, é necessário remover ou fornecer energia às moléculas de água e sem uma fonte de calor ou de energia, não se pode ter o processo de liofilização. A força motriz do transporte de calor é a diferença de temperatura de um local para outro, sendo que a energia se movimenta do local onde a temperatura está mais alta para outro onde está mais baixa. Existem resistências ao transporte ou transferência de calor, o que depende da situação física. Para o propósito deste capítulo, a transferência de calor pode ser dividida em três grupos: condução, convecção e radiação (Neves, 2013).

Ao longo da sublimação, a amostra pode ser encontrada dividida em duas regiões: a região seca de onde os cristais de gelo foram sublimados, e outra camada ainda congelada onde os cristais estão presentes. A região onde coexistem as duas regiões normalmente é chamada de interface do gelo ou interface da sublimação. Para se ter a sublimação ocorrendo nessa interface, a energia requerida para transformação de água sólida em vapor deve ser transportada através da amostra e a essa interface. Isso irá requerer diferenças de temperatura entre uma fonte de energia ou calor e a interface. A camada congelada tem menos resistência ao transporte de calor do que a camada seca e porosa; com isso, um menor gradiente de temperatura será requerido para fazer o transporte do calor através da camada congelada em comparação à camada seca. Como a superfície da camada seca deve ser aberta de forma que o vapor de água possa ser removido da interface, é preferível que o transporte de calor da fonte para a superfície deva ocorrer através da radiação.

Depois que o vapor se formar na interface, ele deve ser transportado para fora da amostra na direção de um condensador refrigerado. Remete-se ao conceito de transporte ou transferência de massa, que consiste na movimentação da matéria de um local a outro. Na liofilização, estamos interessados na movimentação de água especialmente da nossa amostra para um outro local. A força motriz para o transporte de massa durante a liofilização é conhecida pelo diferencial de pressão, no caso anterior, entre a amostra e o condensador. Então, para isso é necessário o transporte de massa quando deverá ocorrer uma diferença de pressão ou gradiente de pressão da interface para a superfície refrigerada do condensador. Como todo vapor que é formado deve ser removido, a pressão de água na interface se estabelecerá em um nível relativo à pressão do condensador refrigerado, de modo que o transporte de massa de vapor resultante, para longe da interface, equilibre a taxa de formação de vapor na interface, conforme determinado pelo transporte de calor. Isso poderá gerar um problema

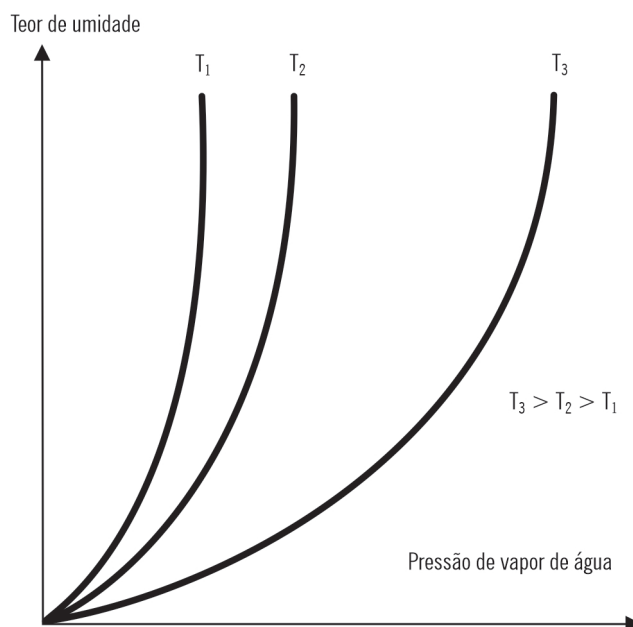
em potencial, já que de acordo com as condições de equilíbrio previstas no diagrama de fases da água, o aumento na pressão de água na interface terá como resultado um aumento na temperatura do gelo, e a estabilidade da estrutura do material depende muito dessa temperatura de interface. É nesse momento em que um aumento no transporte de calor da amostra pode eventualmente resultar numa perda da estrutura dessa amostra.

A fase ou secagem secundária

Após a conclusão da fase primária, em que o gelo presente na formulação foi sublimado, existe ainda uma umidade presente, podendo atingir a faixa de 7-8%. Ou seja, os sólidos presentes na camada seca da fase anterior ainda contêm uma quantidade significativa de água, estando esta água fortemente ligada a esses solutos, não podendo ser dissociados deles (água ligada). Portanto, a continuação da secagem é necessária para reduzir o teor de umidade residual para valores ótimos, visto que a maioria das formulações não será estrutural ou quimicamente estável, a menos que a maior parte da água ligada, seja removida. O processo pelo qual essa água é removida é chamado de dessorção isotérmica. A temperatura não deve ser elevada acima da temperatura máxima suportada pelo produto, para que não exista risco de degradação. Esta etapa é alcançada elevando-se a temperatura a níveis mais altos (15-30°C) do que as condições ambientais, sob vácuo, permitindo que as moléculas de água deixem a superfície do produto (Kumar *et al.*, 2011).

Uma ferramenta poderosa para se livrar da água adsorvida é baixar a pressão dentro da câmara do liofilizador, por meio de uma bomba de vácuo, a tal nível em que a pressão seja mais baixa do que a pressão na superfície do produto envasado em cada frasco, de forma que se tenha um fluxo entre o frasco e a câmara. Em contrapartida, a pressão no condensador deverá ser menor do que desses dois compartimentos (frasco e câmara), a qual faz o fluxo do vapor da água, e mais os demais gases presentes na câmara, seguirem do frasco para a câmara, e da câmara para o condensador. Ao final da fase secundária, quando as temperaturas na superfície e na base de uma amostra são iguais, então não existirá mais fluxo de vapor da água. Os diagramas que fornecem a relação entre a pressão de vapor da água e o conteúdo de água de um material a uma determinada temperatura são as chamadas isotermas de dessorção, apresentadas na Figura 3. A pressão de vapor da água, exercida pelas moléculas de água adsorvidas, é uma das duas pressões que determinam o transporte de massa, força motriz necessária para remover a água adsorvida. A outra pressão é a pressão de vapor da água no condensador refrigerado. Teoricamente, o produto deverá deixar de perder água – o transporte de massa é dito interrompido – quando a pressão de vapor da água na amostra for igual à pressão da água no condensador, pois a força motriz será igual a zero. Através das isotermas, pode-se ver que para um dado percentual de água adsorvida, a pressão acima da superfície deve ser decrescida quando a temperatura decresce; ou que para uma dada pressão de gás, a quantidade adsorvida de moléculas de água de uma superfície irá aumentar se a temperatura da superfície diminuir.

Figura 3 – Típicas isotermas de dessorção, baseadas na pressão de vapor de água



Fonte: adaptação de imagens/internet.

Pode-se explicar o caso acima assumindo que o decréscimo da temperatura da superfície representa que ainda existe água adsorvida na estrutura da pastilha vindo da base da pastilha para fora, esfriando a superfície do produto. Assim, quanto menor a temperatura de superfície da pastilha para uma dada pressão parcial da água, maior será a quantidade de água adsorvida na superfície. Para um aquecimento confiável de pastilhas liofilizadas, em que ainda possa existir uma energia de dessorção substancial, uma forma segura de obter um conteúdo de umidade desejado é diminuir a pressão parcial de vapor d'água na câmara, ao invés de aumentar a temperatura do produto. A redução da pressão parcial de vapor da água sobre o produto pode ser acompanhada pela redução de pressão na câmara como um todo (Flinck & Knudssen, 1983).

A injeção de gases inertes, como nitrogênio, argônio, entre outros, é prática comum ao término dos ciclos de liofilização, antes do abaixamento de suas prateleiras para fechamento total da rolha sobre os frascos, pois com a presença dos gases, a pressão na câmara aumenta, melhorando a transferência de calor por convecção e, assim, aumentando a temperatura da pastilha como um todo. Muitos produtos, porém, não têm esta etapa conhecida como pré-aeração, sendo fechados sob vácuo por opção do fabricante. Terminada a operação de fechamento dos frascos, o produto é removido do liofilizador para a recravação com selo de alumínio ou do selo de alumínio com pastilha plástica – conhecido como selo *flip-off* – para prover uma melhor estanqueidade do produto durante sua estocagem e transporte ao usuário final (Maluf, 2007).

TENDÊNCIAS

Os avanços tecnológicos representam um aliado fundamental para as empresas de manufatura farmacêutica e biofarmacêutica, inseridas em um mercado dinâmico e em franca expansão, principalmente pós pandemia de covid-19. Estas empresas conhecem os percalços percorridos até então pelo mercado e parecem estar em sintonia com os clientes interessados na diminuição de custos, agilidade e otimização de recursos, uso racional de energia ou ainda, na exploração de possibilidades e novas práticas.

Como exemplo de nova abordagem na área de liofilização, tem-se a liofilização por pulverização (*spray freeze dryer*), com envase e liofilização quase que imediato das gotículas produzidas em *spray*, seguindo o racional de produção contínua, ao invés do tradicional processo de lote-a-lote. Também seguindo a filosofia de produção contínua, já se começa a tomar conhecimento de processos de envasamento asséptico, sob isoladores, utilizando frascos contendo rolhas especiais, acopladas com selos, ligados a liofilizadores que irão fazer o fechamento e selagem dos frascos através do abaixamento de suas prateleiras, com controle de qualidade *on-line*, seguindo os preceitos do PAT (*Process Analytical Technology*) e do QbD (*Quality by Design*), ferramentas desenvolvidas com o objetivo da liberação em tempo real do produto final.

Em termos de equipamentos auxiliares ligados a liofilizadores, de forma a dar mais possibilidades ao cliente para o controle e monitoramento de seu produto, pode-se citar sensores *wireless* para monitoramento do produto a ser liofilizado ou para mapeamento térmico da temperatura no interior da câmara de liofilização, espectrômetros de massa com sensores dentro da câmara de liofilização desenvolvido para monitorar vazamentos e/ou contaminantes, além do monitoramento da variação da pressão entre câmara de liofilização e condensador para determinação do término das fases primária e secundária, e um dispositivo capaz de produzir uma névoa de gelo criogênico estéril e circulá-la dentro da câmara de liofilização para garantir a nucleação dos cristais de gelo de uma só vez, de forma confiável e imediata dos produtos contidos nos frascos. Além disso, ferramentas computacionais aliadas à inteligência artificial (IA) vêm sendo cada vez mais utilizadas como a dinâmica dos fluidos computacional (CFD – *computational fluid dynamics*), que trabalha com a simulação numérica de processos físicos e/ou físico-químicos e apresenta escoamento, que podem ser aplicadas (Barresi, Rasetto & Marchisio, 2018), por exemplo, na transferência de processos de uma planta fabril para outra, seja para mapeamento térmico interno de um liofilizador em transferência para outro de outra especificação, seja para a transferência de um processo de formulação para um tanque de aço que irá receber um volume maior de formulado. Outro exemplo é a utilização da ferramenta Gêmeos Digitais (*Digital Twins*), outra tecnologia fruto da IA, que cria uma versão digital de um produto ou processo físico, sendo possível testar seu desempenho em um ambiente virtual. Esta tecnologia vem sendo adotada para o treinamento de operadores de processo e manutenção, para a prevenção de problemas operacionais, aprimoramento de fluxos operacionais, entre outros, e deve ser adotada inclusive no projeto do Complexo de Biotecnologia em Saúde (Cibs) de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

São inúmeras as possibilidades atuais na área de liofilização e na indústria farmacêutica de forma geral. De um lado, um mercado em expansão, procurando ajustar-se a tempos de guerras, pandemia, falta de insumos e Indústria 4.0; por outro lado, depara-se frente a frente com clientes interessados no aproveitamento e utilização de novas tecnologias, para diminuir custos, otimizar recursos ou explorar possibilidades que possam auxiliar na prevenção de riscos e/ou na solução de problemas. Para tal, estas ferramentas tecnológicas vêm sendo cada

vez mais desenvolvidas e introduzidas, respondendo a um mercado ávido em respostas para a solução de seus problemas e com benefícios a serem alcançados na produção de vacinas/biofármacos, sempre em harmonia não só com as agências regulatórias, mas também com os grupos e sociedades técnicas de apoio, para a garantia de sucesso para o cliente final: a sociedade.

REFERÊNCIAS

- BARRESI, A. A.; RASETTO, V. & MARCHISIO, D. L. Use of computational fluid dynamics for improving freeze-dryers design and process understanding. part1: Modelling the lyophilization chamber. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 129: 30-44, 2018. Disponível em: <doi:10.1016/j.ejpb.2018.05.008>. Acesso em: 25 set. 2023.
- COSTA, S. P. P. Desenvolvimento e Valorização de Vegetais Desidratados, a partir de Excedentes da Indústria, com Diferentes Métodos de Secagem: comparação entre o processo de secagem e o processo de liofilização de vegetais, 2021. Dissertação de Mestrado, Escola Superior de Tecnologia e Gestão, Instituto Politécnico de Viana do Castelo. Disponível em: <http://hdl.handle.net/20.500.11960/2665>. Acesso em: 12 jun. 2023.
- DUARTE, H. A. Água, uma visão integrada. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, 2014. Disponível em: <qnesc.s bq.org.br>. Acesso em: 12 jun. 2023.
- FLINK, J. M. & KNUDSSSEN, H. *An Introduction to Freeze Drying*. Copenhagen: Strandberg Bogtryk, 1983.
- HARISH, G. *et al.* Lyophilization: process, methods and application. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 7(10): 274-285, 2020.
- JENNINGS, T. *Lyophilization: introduction and basic principles*. Philadelphia: Interpharm Press, 1999.
- KASPER, J. C. & FRIESS, W. The freezing step in lyophilization: physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on Process Performance and Quality attributes of biopharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78(2): 248-263, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.010>. Acesso em: 19 jun. 2023.
- KUMAR, et.al., Fundamentals and applications of lyophilization. *Journal of Advanced Pharmaceutical Research*, 2(4):157-169, 2011. Disponível em: <www.academia.edu/23830890/Fundamentals_and_Applications_of_Lyophilization>. Acesso em: 20 jun. 2023.
- MALUF, I. M. *A Vacina Tríplice Viral (SCR) Sem Albumina Humana: estudos para a proposta de um novo ciclo de liofilização*, 2007. Dissertação de Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos, Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz.
- NEVES, A. S. *Otimização do Ciclo de Liofilização de uma Vacina Viral*, 2013. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Disponível em: <www.btdt.uerj.br/handle/1/11984>. Acesso em: 12 jun. 2023.
- SILVA, C. X. *Transfusão de Hemocomponentes em Operações Militares*, 2019. Monografia, Rio de Janeiro: Biblioteca Digital do Exército. Disponível em: <http://bdex.eb.mil.br/jspui/handle/123456789/5186>. Acesso em: 20 jun. 2023.

O futuro das tecnologias de vacinas de seringues unidoses para imunização em países em desenvolvimento

Walter Alexandre dos Santos Junior

Barbara Christina Bago

A vacinação é uma ferramenta crucial na luta contra doenças infecciosas e tem salvado milhões de vidas em todo o mundo, conforme divulgado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Luiz *et al.*, 2021). É reconhecida como uma das maiores conquistas da medicina moderna e desempenha um papel fundamental na prevenção e no controle de doenças infecciosas. Desde o desenvolvimento das primeiras vacinas, como a contra a varíola criada por Edward Jenner no século XVIII, houve avanços significativos na ciência e tecnologia por trás desta grandiosa conquista da humanidade.

No Brasil, conforme Souza Menezes e colaboradores (2022), podemos destacar os avanços significativos alcançados pela vacinação no Brasil, incluindo a erradicação da varíola em 1973, a redução drástica dos casos de poliomielite e a eliminação de doenças como o sarampo e a rubéola em determinadas regiões do país, além da criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e a introdução de novas vacinas no calendário nacional de imunização, como as vacinas contra a hepatite B, a meningite C e o HPV, que contribuíram para a prevenção de doenças graves.

Ao longo dos anos, os cientistas aprimoraram as técnicas de desenvolvimento e produção, levando ao surgimento de vacinas altamente eficazes e seguras. Inicialmente, as vacinas eram produzidas com base em formas atenuadas ou inativadas dos agentes patogênicos, como vírus ou bactérias. No entanto, com o avanço da biotecnologia, surgiram novas abordagens para a criação de vacinas, como as de subunidades, as vacinas de DNA e as de vetor viral (Braz *et al.*, 2014).

As vacinas de subunidades são compostas por partes específicas dos agentes patogênicos, como proteínas ou açúcares, que estimulam uma resposta imunológica protetora. As vacinas de DNA introduzem material genético do agente patogênico no organismo, induzindo a produção de proteínas que desencadeiam uma resposta

imunológica. Já as vacinas de vetor viral utilizam vírus geneticamente modificados para entregar antígenos específicos ao organismo e estimular uma resposta imunológica (Braz *et al.*, 2014).

Além dos avanços na tecnologia de vacinas, houve melhorias significativas na pesquisa clínica e nos processos regulatórios para avaliar a segurança e eficácia das vacinas. Organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e agências regulatórias nacionais e internacionais desempenham um papel crucial na supervisão e aprovação das vacinas, garantindo sua qualidade e eficácia.

De acordo com Souza Menezes e colaboradores (2022), a vacinação tem desempenhado um papel fundamental na prevenção de doenças como sarampo, poliomielite, rubéola, difteria, tétano, entre outras. Além disso, a pesquisa voltada para esse tema tem se intensificado para enfrentar novos desafios, como o desenvolvimento de vacinas contra doenças emergentes, como a covid-19.

A pandemia, em particular, acelerou os esforços para desenvolver vacinas eficazes em tempo recorde (Bee *et al.*, 2022). Várias vacinas contra o SARS-CoV-2 foram desenvolvidas e autorizadas para uso de emergência em diferentes partes do mundo, mostrando o poder da ciência e da colaboração global.

No entanto, apesar dos avanços na vacinação, ainda existem desafios a serem enfrentados, como a desigualdade no acesso às vacinas, a hesitação vacinal e a necessidade de desenvolver vacinas mais acessíveis e estáveis, especialmente para regiões remotas e países em desenvolvimento (Luiz *et al.*, 2021).

Em suma, a vacinação evoluiu ao longo do tempo, desde as primeiras descobertas até os avanços tecnológicos e científicos mais recentes. A pesquisa em vacinas continua a desempenhar um papel vital na proteção da saúde pública e o desenvolvimento contínuo de vacinas seguras e eficazes

Historicamente, países em desenvolvimento sempre optaram por métodos de apresentação das vacinas em frascos multidoso, nos quais um único frasco poderia ser reconstituído para imunizar várias pessoas. Em contrapartida, os países desenvolvidos, devido à preocupação com a segurança da vacinação, predominantemente optaram por frascos unidosos (Assi *et al.*, 2011).

Com o tempo e devido à crescente necessidade de ampliar a cobertura vacinal, percebeu-se que frascos com grandes apresentações não atendiam às demandas nas regiões do campo, pois geravam riscos de contaminação devido às múltiplas inserções de diferentes seringas. Além disso, havia desperdício de doses, uma vez que os frascos eram abertos, mas apenas algumas pessoas eram vacinadas, o que resultava no descarte das doses remanescentes (Lee *et al.*, 2010).

As seringas unidoso são dispositivos médicos projetados para conter uma única dose de medicamento e pronto para uso. Essas seringas têm desempenhado um papel significativo nas regiões do campo da saúde, oferecendo uma série de benefícios em termos de conveniência, segurança e precisão de dosagem.

A história das seringas unidoso remonta às primeiras tentativas de desenvolver sistemas de administração de medicamentos descartáveis e estéreis. Acredita-se que a primeira seringa descartável tenha sido inventada pelo médico francês Charles Gabriel Pravaz no século XIX. No entanto, as primeiras seringas unidoso comercialmente viáveis foram introduzidas no mercado farmacêutico em meados do século XX. Antes da década de 1980, a seringa unidoso era vista como um produto de nicho relativamente insignificante (Sacha, Rogers & Miller, 2015).

A Sanofi e a Rhone Poulenc-Rorer introduziram a seringa unidoso para heparina e tornaram esse método de administração extremamente bem-sucedido (Sacha, Rogers & Miller, 2015). Desde então, as seringas unidoso têm sido amplamente adotadas em diversos campos, como a administração de vacinas, insulina, anestesia e outros medicamentos injetáveis. Elas oferecem uma série de vantagens, como a redução do risco de contaminação

cruzada, a eliminação da necessidade de preparação manual do medicamento, a facilidade de transporte e a precisão na dosagem. Além disso, as seringas unidoses são convenientes para uso em diferentes configurações de cuidados de saúde, como hospitais, clínicas e até mesmo para uso doméstico.

A EXPECTATIVA DA VACINA UNIDOSE NO FUTURO

Diante da necessidade evidente de redução de perdas, aumento da cobertura vacinal, bem como redução dos riscos de contaminação atrelados à utilização das apresentações multidoses, a tecnologia de frascos unidoses surge como forte aliada na busca por soluções mais adequadas as novas realidades (Jezek *et al.*, 2013). A produção de imunobiológicos sempre visa a melhoria contínua e o aumento da segurança do produto.

A vacinação unidose é uma tecnologia em crescimento que tem o potencial de revolucionar a forma como as vacinas são administradas. A ideia por trás da vacinação unidose é fornecer uma dose completa da vacina em uma única injeção, eliminando a necessidade de doses múltiplas ou reconstituição da vacina antes da administração.

Uma das principais vantagens da vacinação unidose é a conveniência tanto para os profissionais da saúde quanto para os indivíduos vacinados. Com a vacina unidose, não há necessidade de medir e preparar doses individuais, o que economiza tempo e reduz o risco de erros na administração. Além disso, a vacinação unidose simplifica o processo logístico, uma vez que não é necessário armazenar e transportar doses adicionais ou materiais de reconstituição.

Outra vantagem importante da vacinação unidose é a redução do desperdício de vacinas. Com as vacinas tradicionais que requerem doses múltiplas, pode haver sobras de doses não utilizadas. Essas sobras podem resultar em desperdício de vacinas, o que é especialmente preocupante em locais com recursos limitados. Com a vacinação unidose, o risco de desperdício é significativamente reduzido, pois cada seringa contém uma dose completa que pode ser utilizada integralmente (Lee *et al.*, 2010).

Ademais, a vacinação unidose pode ajudar a superar desafios logísticos e de infraestrutura em regiões remotas ou de difícil acesso. Em áreas onde o acesso a serviços de saúde é limitado, a vacinação unidose simplifica o processo de imunização, permitindo que mais pessoas sejam vacinadas de forma eficiente e com menor custo (Lee *et al.*, 2010).

Como vimos anteriormente, a vacinação tem desempenhado um papel fundamental na prevenção de doenças infecciosas em todo o mundo. De acordo com Sacha, Rogers e Miller (2015), o acesso a vacinas ainda é limitado em muitos países em desenvolvimento, onde os serviços básicos de saúde são escassos. A vacina unidose surge como uma promissora solução para enfrentar esses desafios, oferecendo uma série de vantagens em relação às vacinas convencionais nestes países.

Melhor acessibilidade

No futuro, espera-se que a vacina unidose se torne mais acessível e financeiramente viável para os países em desenvolvimento também. Com avanços tecnológicos e maior produção em escala, será possível reduzir os custos de produção e distribuição das vacinas. Isso permitiria que países em desenvolvimento com recursos limitados tivessem acesso mais fácil a vacinas essenciais em versão unidose, reduzindo desperdícios, facilitando as questões logísticas, consequentemente ampliando a cobertura vacinal e protegendo um número maior de pessoas contra doenças infecciosas.

Simplificação da logística

Uma das principais vantagens da vacina unidose é a simplificação da logística envolvida na imunização. Eliminando a necessidade de frascos múltiplos, diluição e reconstituição, as vacinas unidoses facilitam o armazenamento, transporte e administração das doses. Isso é especialmente relevante em áreas com infraestrutura de saúde precária, onde a falta de refrigeração adequada e equipamentos pode comprometer a eficácia das vacinas. A facilidade de uso das vacinas unidoses pode ajudar a superar esses desafios logísticos e garantir a eficácia da imunização.

Aumento da adesão no futuro

Outra expectativa em relação às vacinas unidoses é o aumento da adesão aos esquemas de vacinação. Uma tendência que se espera com a chegada das vacinas unidoses é que haja também estudos para evolução em suas formulações ao ponto de alcançar a redução de fracionamentos, eliminando em alguns casos a necessidade de retornos para doses adicionais. Isso é especialmente relevante em áreas onde o acesso aos serviços de saúde é limitado e as taxas de abandono dos esquemas de vacinação são altas. Ao fornecer uma vacina completa em uma única dose, é possível aumentar a eficácia da imunização em populações de difícil alcance.

Expansão da cobertura vacinal

A expectativa é que as vacinas unidoses facilitem a expansão da cobertura vacinal em áreas remotas e de difícil acesso. Com uma única dose, é possível alcançar mais pessoas em menos tempo, reduzindo as barreiras de acesso à imunização. Isso é bastante relevante em regiões onde é desafiador estabelecer cadeias de frio contínuas ou garantir a presença de profissionais de saúde treinados. As vacinas unidoses têm o potencial de superar esses desafios e garantir que mais pessoas sejam protegidas contra doenças infecciosas.

Adaptabilidade a novas variantes

Com a rápida evolução de novas variantes de doenças infecciosas, a capacidade de adaptar rapidamente as vacinas é essencial. A expectativa é que as vacinas unidoses possam ser desenvolvidas e atualizadas com maior agilidade, permitindo uma resposta eficaz a novas cepas e variantes. Isso proporcionaria uma maior proteção contra doenças emergentes e uma capacidade de resposta mais eficiente diante de surtos e epidemias.

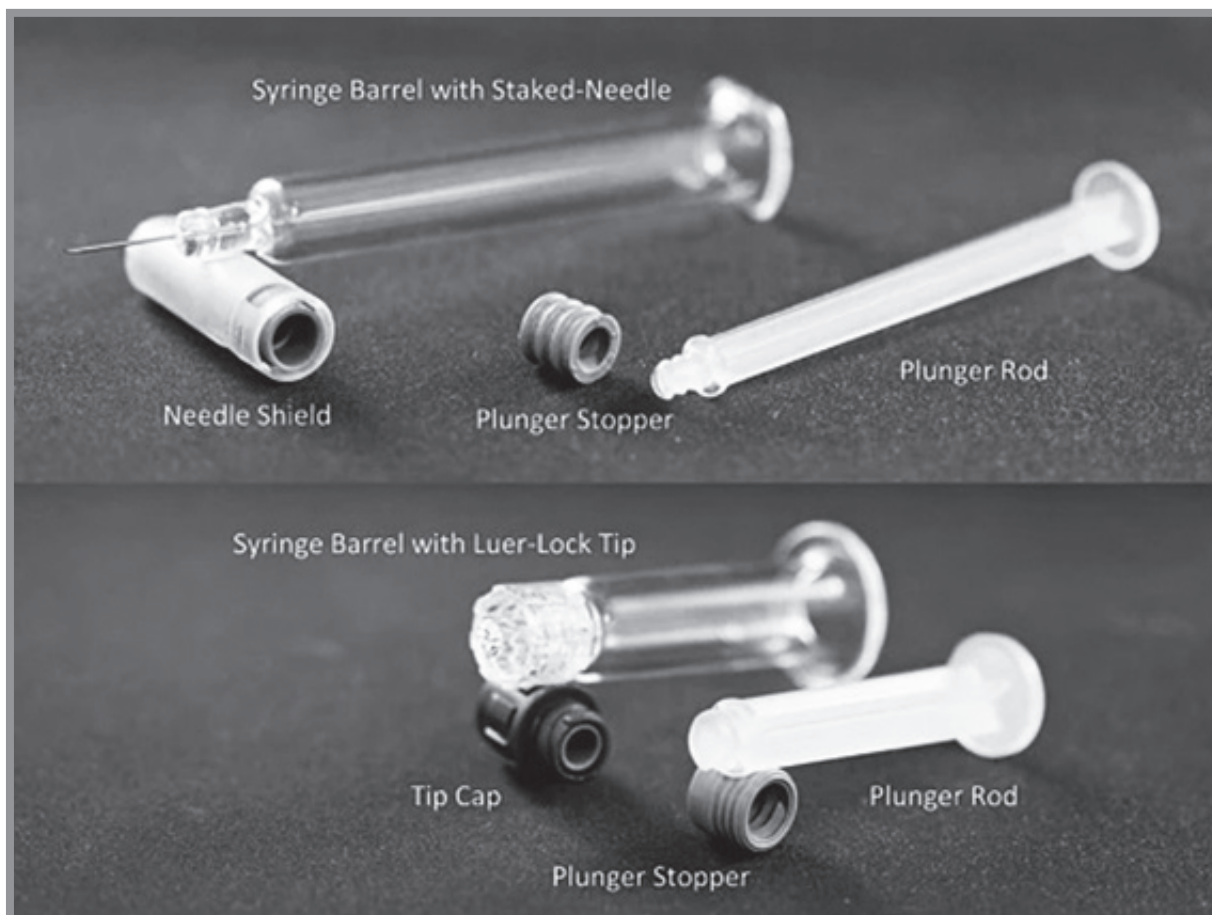
Melhoria da saúde global

Em última análise, a expectativa da vacina unidose no futuro é que ela contribua para a melhoria da saúde global. Ao ampliar o acesso a vacinas, simplificar a logística, aumentar a adesão e expandir a cobertura vacinal, espera-se que as vacinas unidoses desempenhem um papel crucial na redução da morbidade e mortalidade por doenças infecciosas. Isso não apenas beneficia diretamente as populações em países em desenvolvimento, mas também contribui para a prevenção da propagação de doenças em escala global.

Além dos pontos citados, podemos falar também de benefícios latentes no âmbito da qualidade do produto, pois a vacina unidose permite a aplicação precisa de dosagem, reduzindo os impactos de treinamento dos agentes em postos de vacinação, bem como reduzindo os custos de operação e riscos de parada de campanhas de imunizações dada a ausência de componentes e acessórios adicionais para o processo de vacinação com a tecnologia unidose. A seringa unidose é composta por quatro partes principais: corpo, êmbolo, rolha e dispositivos para evitar o acionamento indevido do êmbolo, reutilização da agulha e facilitar o descarte seguro. Esses dispositivos são conhecidos como *backstop* e *plunger rod*.

O corpo da seringa é a estrutura principal, em que os outros componentes se encaixam, o êmbolo é responsável por controlar a liberação do medicamento, movendo-se para frente e para trás dentro do corpo da seringa e, por sua vez, a rolha é uma vedação localizada na extremidade da seringa, evitando vazamentos e mantendo a esterilidade do conteúdo. Este conjunto de componentes confere à seringa unidose a garantia da segurança e a eficácia do seu uso.

Figura 1 – Componentes de dois modelos de seringas unidoses



Fonte: Sacha, Rogers & Miller, 2015.

Os dispositivos de segurança são adicionados para evitar o acionamento indevido do êmbolo, garantindo que a dosagem seja administrada corretamente. O *backstop* é um mecanismo que impede o movimento involuntário do êmbolo, enquanto o *plunger rod* (haste do êmbolo) facilita o acionamento suave e controlado.

Outro recurso importante é o dispositivo que impede a reutilização da agulha, sendo uma medida essencial para prevenir infecções e contaminações cruzadas. Além disso, esses dispositivos também auxiliam no momento do descarte, oferecendo proteção e minimizando os riscos associados ao manuseio inadequado.

Verifica-se, assim, que a seringa unidose é uma solução segura e eficiente para administração de medicamentos, graças aos seus componentes cuidadosamente projetados, como o corpo, êmbolo, rolha e os dispositivos de segurança, que garantem a dosagem correta, evitam a reutilização da agulha e facilitam o descarte adequado.

DESAFIOS

Para Forcinio (2022), um dos principais desafios é o custo de produção das seringas unidoses, pois requerem investimentos em equipamentos especializados, como linhas de envase e embalagem, o que pode representar um desafio financeiro para muitos fabricantes de vacinas, especialmente aqueles em países em desenvolvimento. Além disso, a complexidade da fabricação das seringas unidoses pode exigir a colaboração de várias empresas para a produção, o que pode aumentar ainda mais os custos.

Outro desafio é garantir a estabilidade das vacinas unidoses. As vacinas contidas nas seringas unidoses podem estar sujeitas a condições ambientais desfavoráveis durante o armazenamento e o transporte, o que pode comprometer a eficácia da vacina. Portanto, é essencial realizar estudos de estabilidade adequados para garantir que os produtos mantenham sua qualidade ao longo do tempo.

Além disso, a capacidade de adaptação da tecnologia das seringas unidoses a diferentes tipos de vacinas também é um desafio, já que nem todas as vacinas podem ser formuladas e administradas em seringas unidoses devido a considerações de estabilidade, compatibilidade do material e outros fatores. Portanto, é necessário um esforço contínuo de pesquisa e desenvolvimento para expandir a aplicabilidade das seringas unidoses a uma ampla gama de vacinas (Forcinio, 2022).

A transição para essa tecnologia requer familiarização e treinamento adequados para os profissionais da saúde, além de campanhas de conscientização para o público em geral. É fundamental estabelecer uma comunicação clara sobre os benefícios e a segurança das seringas unidoses para garantir a aceitação e o uso adequado (Forcinio, 2022).

Apesar dos muitos benefícios das seringas unidoses, também há vários desafios associados ao seu uso em países em desenvolvimento e, para enfrentá-los, é necessário aumentar o investimento em pesquisa e desenvolvimento, bem como aumentar o apoio de organizações internacionais, para garantir que as mais recentes tecnologias de vacinas sejam acessíveis a todos.

TENDÊNCIAS E AVANÇOS TECNOLÓGICOS

Na Quarta Revolução Industrial, conforme relatado por Homma, Freire e Possas, (2020), a indústria farmacêutica está sendo direcionada para novas tendências tecnológicas, como a análise de *big data*, associada com a internet das coisas (IOT) e com a inteligência artificial, dentre outros, o que certamente permitirá um salto de qualidade e eficácia no que tange o campo das vacinas dentre outros produtos imunobiológicos.

O desenvolvimento global acelerado de ciência e tecnologia que se observa nesta área pode se traduzir pelos investimentos observados nos laboratórios de produção de vacinas com base em tecnologias recentes, tais como computação gráfica e robotização para ganhos na eficiência produtiva e melhoria da qualidade dos produtos (Homma, Freire & Possas, 2020).

Conforme Silva e colaboradores (2020), existem muitos benefícios associados à implementação da Indústria 4.0 (I4.0) na indústria farmacêutica, em que se destacam principalmente o aumento de desempenho e de produtividade, auxiliando no estabelecimento de processos de fabricação mais robustos dadas as possibilidades

de monitoramento em tempo real, automação de processos, digitalização de registros, previsão de manutenção, simulação de processos e flexibilidade na produção. Essas tecnologias permitem a redução de erros, eficiência aprimorada e capacidade de atender às necessidades específicas de pacientes.

Esses avanços tendem a propiciar inovações disruptivas cada vez mais frequentes, que, por sua vez, precisarão estar em harmonia com os requisitos regulatórios em busca de melhorias em todos os pilares de fabricação de vacinas, desde o controle de qualidade até a segurança, eficácia, bem como as suas capacidades produtivas. Com isso, a expectativa é de melhores condições para produção de vacinas com menores custos e redução de desperdícios, o que é um cenário premente para países em desenvolvimento na produção de vacinas unidoses (Homma, Freire & Possas, 2020).

À medida que a pesquisa, o desenvolvimento e os processos produtivos de vacinas avancem, espera-se que ocorram muitos ganhos também para as vacinas unidoses dado seu potencial de crescimento. Isso pode incluir o desenvolvimento de vacinas mais estáveis, que podem ser armazenadas em temperaturas mais altas, permitindo assim um armazenamento mais fácil e uma maior flexibilidade na distribuição. Além disso, espera-se que haja avanços na formulação das vacinas unidoses, tornando-as mais eficazes e abrangentes contra um maior número de patógenos (Sacha, Rogers & Miller, 2015). Espera-se também que as soluções tecnológicas propiciem processos produtivos mais robustos, eficientes, enxutos e menos dispendiosos, resultando em possibilidade de custos finais mais acessíveis em relação às vacinas unidoses.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante reconhecer que a introdução e implementação de vacinas unidoses nos países em desenvolvimento podem apresentar desafios significativos. Questões relacionadas à capacidade de produção, custos, políticas públicas de saúde são alguns dos pontos que devem ser abordados para que se alcance o sucesso e a sustentabilidade desejados.

Embora a vacinação unidose apresente desafios, a tecnologia está em constante evolução. À medida que os avanços são feitos, é possível superar esses desafios e ampliar o uso das seringas unidoses. Com o tempo, espera-se que a vacinação unidose se torne mais acessível, confiável e amplamente adotada, contribuindo para a melhoria da saúde pública. Com o contínuo avanço da pesquisa e desenvolvimento, é esperado que a vacinação unidose desempenhe um papel cada vez mais importante na imunização global.

Com suas vantagens em termos de acessibilidade, logística simplificada, aumento da adesão e expansão da cobertura vacinal, essas vacinas têm o potencial de superar os desafios enfrentados por países em desenvolvimento. Por meio de avanços tecnológicos e capacidade de adaptação a novas variantes, as vacinas unidoses podem se tornar uma ferramenta fundamental na promoção da saúde e no combate a doenças infecciosas, gerando inegavelmente uma expectativa de um futuro promissor desta tecnologia.

REFERÊNCIAS

- ASSI, T. *et al.* Impact of changing the measles vaccine vial size on Niger's vaccine supply chain: a computational model. *BMC Public Health*, 11(1): 1-9, 2011.
- BEE, G. *et al.* Vacinas contra covid-19 disponíveis no Brasil. *Brazilian Journal of Development*, 8(1): 6.246-6.263, 2022.
- BRAZ, L. *et al.* Contribuições da biotecnologia no desenvolvimento e produção de vacinas de primeira, segunda e terceira gerações. *Revista Saúde & Ciência*, 3(3): 189-206, 2014.
- FORCINIO, H. Pre-filled syringes show strong growth. *BioPharm International*, 35(6): 28-31, 2022.
- HOMMA, A; FREIRE, M. & POSSAS, C. Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o "vale da morte" e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0. *Cadernos de Saúde Pública*, 36, 2020.
- JEZEK, J. *et al.* Biopharmaceutical formulations for pre-filled delivery devices. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(6): 811-828, 2013.
- LEE, B. *et al.* Single versus multi-dose vaccine vials: an economic computation model. *Vaccine*, 28(32): 5.292-5.300, 2010.
- LUIZ, A. *et al.* Movimento Antivacina: a propagação de uma distopia que ameaça a saúde da população brasileira. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1): 430-441, 2021.
- SACHA, G.; ROGERS, J. & MILLER, R. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20(1): 1-11, 2015.
- SILVA, F. *et al.* A field study on the impacts of implementing concepts and elements of industry 4.0 in the biopharmaceutical sector. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 6(4): 175, 2020.
- SOUZA MENEZES, B. *et al.* O percurso da imunização e sua contribuição para a sociedade: história, avanços e desafios da vacina no Brasil. *Revista Saber Acadêmico*, 33, 2022.

A tecnologia de materiais *single-use* em um laboratório farmacêutico de biofármacos

Daniele Alves de Oliveira
Jorge Lima de Magalhães

No final do século XIX, o setor farmacêutico mundial começou a se organizar tendo como fundamento a revolução química. Nos anos de 1820 a 1880, surgiram, no continente europeu, as inovações farmacêuticas de primeira geração, introduzidas pelo pesquisador Lavoisier e pela Escola Francesa de Química. Especificamente em 1850 iniciou-se a Segunda Revolução Industrial, período em que surgiram a maioria das indústrias farmacêuticas mundiais (Kornis, Braga & Paula, 2014).

Posteriormente, na Europa, entre os anos 1880 a 1930, ocorreram as inovações de segunda geração no setor farmacêutico, realizadas pelos laboratórios públicos de pesquisa médica, a fim de produzir soros e vacinas, e pelas indústrias alemãs, francesas e suíças, com experiência em química orgânica. Durante este período, a penicilina (descoberta em 1928 por Alexander Flemming) passou a ser produzida em escala industrial, mudando radicalmente os modelos de produção na área farmacêutica. Por fim, a partir dos anos de 1930 até 1960, a indústria farmacêutica mundial passou pela terceira geração de inovação, que conduziu ao isolamento e à síntese de vitaminas, corticosteróides, hormônios sexuais e antibacterianos (Kornis, Braga & Paula, 2014).

Conforme Valécio (2021), no Brasil, a indústria farmacêutica ensaiou seus primeiros passos por volta de 1890, quando surgiam os primeiros estabelecimentos industriais de especialidades farmacêuticas ocupando o espaço até então das boticas – termo geralmente utilizado para uma empresa familiar de pequenas proporções e que atuava utilizando basicamente insumos de origem extrativa orgânica/mineral (Pinto, 2014). Com a expansão da cultura cafeeira no oeste paulista, um grande fluxo de imigrantes chegou ao país. Medidas de combate a doenças e infecções se tornaram necessárias devido às péssimas condições sanitárias de portos, cortiços e hospedarias que os abrigavam. À vista disto, acredita-se que o desenvolvimento inicial da indústria farmacêutica no Brasil guarda forte relação com a instituição da saúde pública, das práticas sanitárias de

prevenção e combate às doenças infecciosas e, em especial, com as instituições de pesquisa básica e aplicada. Nesse contexto, o Estado teve participação importante nos primórdios do desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil ao incentivar e fornecer recursos para alguns dos primeiros laboratórios farmacêuticos (Valécio, 2021). À época, surgiram alguns importantes laboratórios de pesquisa, efetuando pesquisas básicas na área de biologia. Entre esses laboratórios destacam-se: Instituto Bacteriológico (1892), Instituto Vacinogênico (1892), Instituto Butantan (1899), Instituto Soroterápico Federal de Manguinhos (1900) e Instituto Biológico (1927) (Villas-Boas *et al.*, 2023).

Nas primeiras décadas do século XX, o pequeno e incipiente parque industrial brasileiro começou por produzir anilinas vegetais, óleos, ceras e medicamentos naturais que tiveram sua redução, após a descoberta e emprego industrial da síntese orgânica na Europa (Valécio, 2021). Entretanto, o setor farmacêutico no Brasil sofreu uma profunda mudança a partir das décadas de 40 e 50. A adoção de medidas e planos desenvolvimentistas abriu as portas do setor às empresas estrangeiras, dotadas de maior *know-how* e de recursos financeiros, e que foram responsáveis pela eliminação de boa parte da concorrência dos laboratórios nacionais (Villas-Boas *et al.*, 2023).

O termo produtos biofarmacêuticos foi usado pela primeira vez no início dos anos 1980, quando a insulina recombinante fabricada comercialmente, uma proteína terapêutica para pacientes com diabetes, produzida por meio de biotecnologia foi introduzida. Nos Estados Unidos e na Europa, a definição mais utilizada é a de um produto farmacêutico fabricado por métodos biotecnológicos com organismos, ou seus componentes funcionais, de origem biológica. Seguindo essa definição, todas as proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais (mAbs), vacinas, produtos derivados de sangue/plasma, proteínas derivadas de culturas não recombinantes e células cultivadas, além de tecidos de origem humana ou animal e ácidos nucleicos, são considerados biofármacos (Eibl & Eibl, 2019).

Considerando o atendimento das necessidades do usuário, muitos fatores diferentes se combinaram para incentivar o aumento do interesse em tecnologias *single-use* (SUT), por viabilizar o processo produtivo de produtos biofarmacêuticos em organizações que necessitam seguir normas rígidas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) (Boedeker, 2014).

A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, TRAJETÓRIA INOVAÇÃO E SAÚDE

Pode-se considerar que, dentre os mais diferentes setores industriais, o setor farmacêutico é um dos mais inovadores, cerca de 20% do seu faturamento das vendas, contra 6% da indústria eletrônica, 5% das indústrias de telecomunicação e 4% da indústria automobilística. Por conta disso há a necessidade dos altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para a busca de novos fármacos (Wanczinski *et al.*, 2016). Em contrapartida, este setor também é um dos mais rentáveis em escala global, e, por isso, é dos mais competitivos. Esta competição, por aumento da rentabilidade, vem levando as grandes multinacionais do setor a sucessivas fusões e/ou a adquirirem empresas menores, por isso dizemos que este setor é um oligopólio (Pinto & Barreiro, 2013).

Para Dosi (2006), a inovação tecnológica é um instrumento de concorrência que gera uma vantagem competitiva de custos ou qualidade, podendo ser real ou simbólica para o inovador. Portanto, é um processo heterogêneo e complexo e sua dinâmica difere entre países, setores e empresas, o que torna a inovação uma variável fundamental para o desenvolvimento econômico e social.

Em saúde, as inovações representam a aplicação de novos conhecimentos, que podem aparecer de forma concretamente incorporada num artefato físico, ou seja, num equipamento, dispositivo ou medicamento e podem representar ideias, na forma de novos procedimentos ou de reorganização dos serviços (Guimarães *et al.*, 2018).

À vista disso, as empresas necessitam que suas instalações sejam localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem executadas. Resumidamente devem cumprir os requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e o gerenciamento de riscos à qualidade, demonstrando serem capazes de produzir medicamentos com a qualidade exigida e em conformidade com as suas especificações, mitigando riscos que não podem ser detectados por meio da realização de ensaios nos produtos terminados. Ou seja, seu projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos. As instalações devem ter ambientes que quando considerados em conjunto com as medidas destinadas a proteger as operações de fabricação, apresentem risco mínimo de contaminação dos materiais ou produtos neles manipulados (Wanczinski *et al.*, 2016).

Conforme Guimarães e colaboradores (2018), a trajetória tecnológica estabelece um agrupamento de possíveis direções a serem seguidas. Pode haver trajetórias mais poderosas, a depender do conjunto de tecnologias escolhido por essa trajetória. Existe, ainda, a possibilidade do progresso numa trajetória, como a de conservar aspectos cumulativos. Portanto, futuros avanços dependem das tendências tecnológicas desenvolvidas pelas empresas ou pelo país e que já ocupam a fronteira tecnológica.

Com essas trajetórias, a indústria farmacêutica vem crescendo exponencialmente. Para alcançar altos patamares de produtividade, segurança na importação de insumos e fabricação de medicamentos, contar com a tecnologia vem sendo fundamental (Kestreaa, 2022). Nessa perspectiva, as inovações radicais, ou seja, as inovações que constituem a entrada de algo realmente novo no mercado, como uma nova molécula ou um novo modelo de produção (biotecnologia moderna), contribuem para a construção de trajetórias, podendo, inclusive, como no segundo caso, constituir um paradigma tecnológico. As inovações incrementais, por seu turno, são muito importantes, tanto do ponto de vista econômico quanto social, mas constituem apenas melhorias ou modificações de bens ou processos existentes (Guimarães *et al.*, 2018). Para que a produtividade e os processos internos ganhem escalabilidade, contar com recursos e soluções tecnológicas é fundamental (Kestreaa, 2022).

A teoria do progresso técnico inspirada em Schumpeter (2017), ao tratar a inovação como o centro da dinâmica capitalista, coloca a empresa como seu principal agente. A firma busca realizar inovação tecnológica como forma de solucionar seus problemas, alcançar maiores participações no mercado e, assim, obter lucros extraordinários. Apesar de a empresa aparecer como o agente central do processo de desenvolvimento tecnológico, o ambiente econômico e institucional em que a firma opera é determinante da forma como ela se articulará com os sistemas nacionais de ciência e tecnologia.

O cenário de fornecimento de muitos medicamentos biofarmacêuticos, como o mAbs, está mudando, e com a implementação da medicina personalizada, resultando em medicamentos para subconjuntos específicos de pacientes com alta resposta, o volume de mercado por medicamento diminuirá. Isso resulta em abordagens como produção flexível em campanhas ou descentralização da fabricação usando instalações semelhantes com baixo risco de problemas de transferência de tecnologia para mercados regionais (Bohn, 2017).

A SUT EM PRODUÇÃO BIOFARMACÊUTICA

Em relação ao atendimento às necessidades da indústria farmacêutica, como exposto, a tecnologia de uso único ou sistema *single-use* é uma alternativa comprovada ao bioprocessamento tradicional de vasos e tubulações de aço inoxidável, conhecida como tecnologia multiuso ou de aço inoxidável, conforme pode ser visualizado na Figura 1 (Bohn, 2017).

Figura 1 – Tecnologia multiuso x tecnologia *single-use*

Fonte: elaborado pela autora.

A tecnologia *single-use* teve início nos anos 1953, com a fabricação da primeira bolsa de sangue com material plástico, pela empresa Fenwal Laboratories. Já na década de 1960, surgiram os balões, garrafas plásticas e muitos produtos de laboratório que eram de vidro e foram substituídos por materiais plásticos, como placas de Pétri (Eibl, Eibl & Köhler, 2012).

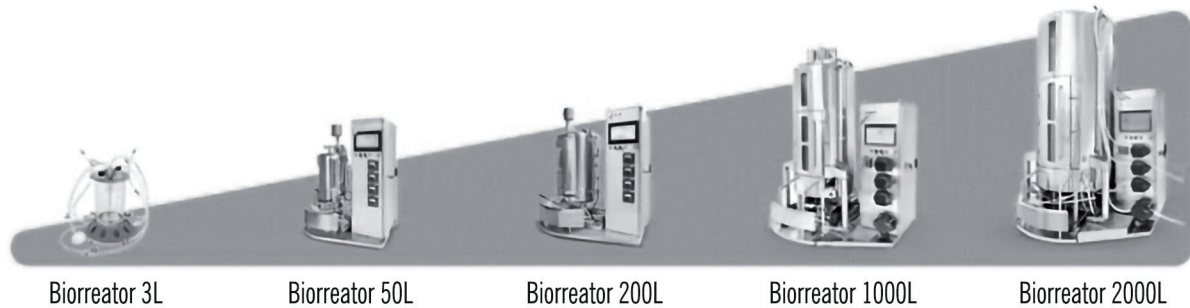
A primeira inovação disruptiva chegou à indústria quando o primeiro Biorreator Wave descartável foi introduzido em 1996, desenvolvido por Vijay Singh (inventor da tecnologia Wave) (Niazi, 2012). Consistia em um saco descartável em forma de travesseiro que inflava para sustentar uma estrutura rígida, colocado numa plataforma aquecida. Não foram necessários agitadores mecânicos no saco e a agitação foi alcançada balançando a plataforma em frequências definidas. Contudo, os títulos dos produtos com esse tipo de reator não eram adequados para atender às necessidades de capacidade em grande escala naquela época, então o uso de biorreatores Wave era limitado. Atualmente, as necessidades da indústria biofarmacêutica mudaram para a fabricação em larga escala e o uso de biorreatores de movimento oscilante aumentou (Warreth, 2020).

No início dos anos 90, essa tecnologia passou a ser utilizada em larga escala com bolsas 2D, em volumes que variavam de 50 a 1600L, enquanto no fim dos anos 90 as bolsas evoluíram para formatos 3D e alcançaram volumes maiores de até 3000L, e juntamente às bolsas 3D foram desenvolvidos os primeiros reatores adaptados para contê-las (Hantzinikolas, 2016).

As bolsas de bioprocessamento de uso único são amplamente adotadas hoje por empresas biofarmacêuticas estabelecidas para o desenvolvimento e produção comercial de medicamentos biológicos e vacinas. Oferecem opções de biomanufatura mais seguras, baratas, rápidas, menores e mais ecológicas e atendem aos principais desafios da indústria biofarmacêutica para adaptação de capacidade, economia de custos, mitigação de riscos e transferência de processos. Para empresas de biotecnologia menores, a tecnologia *single-use* também oferece uma abordagem rápida e econômica para implementação da capacidade de fabricação flexível (Cappia, 2014).

Na produção de biofármacos, utilizam-se biorreatores com bolsas e outros dispositivos descartáveis, em que as principais vantagens conferidas são a flexibilidade de produção e a otimização do processo, já que as bolsas descartáveis dispensam operações de descontaminação e limpeza (Libbs, 2023). Sendo assim, o uso dos materiais *single-use* pode viabilizar o processo produtivo, auxiliando na diminuição do custo inicial da produção e minimizando os riscos de contaminação cruzada. Ainda podem ser utilizados desde a etapa de desenvolvimento até grandes escalas de produção industrial (Boedeker, 2014), como pode ser visto na Figura 2.

Figura 2 – Escalabilidade de bioprocessos na tecnologia *single-use*

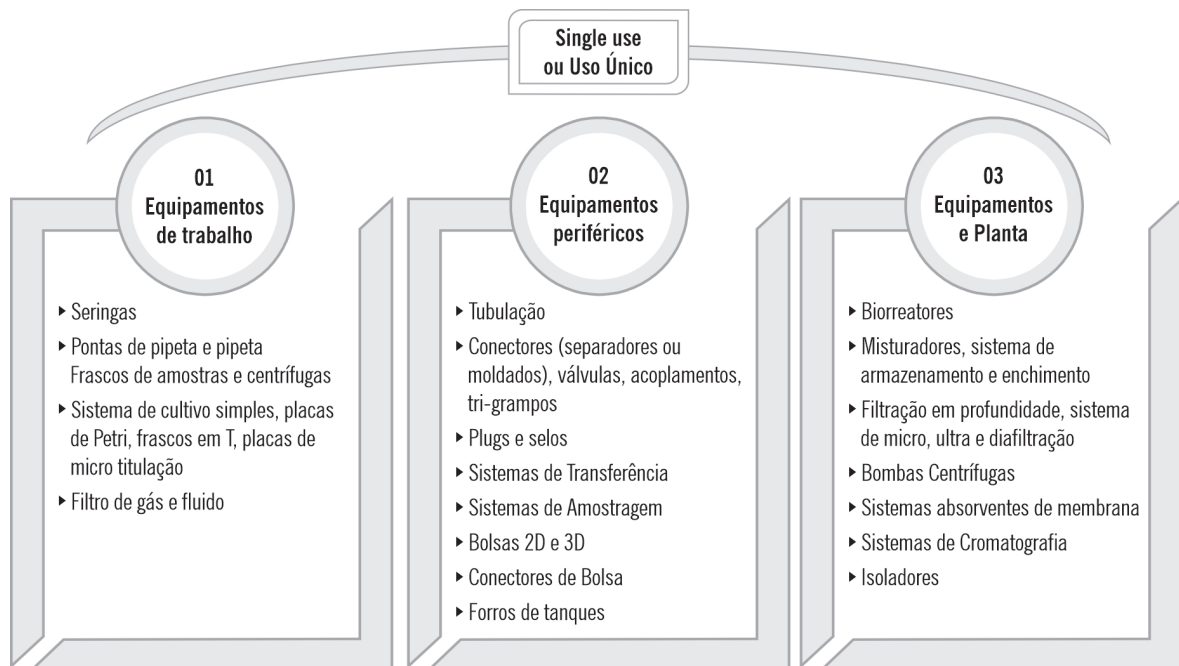


Fonte: Adaptado Weber *et al.*, 2013.

Ao longo dos anos 2000, muitas mudanças ocorreram e o aprimoramento desta tecnologia foi notório, por exemplo, além da redução de vazamento dos biorreatores, houve o estabelecimento de biorreatores de volumes maiores e com sistema de agitação, como *impeller*, produção de conectores estéreis, sistemas de filtração tangencial e também de sensores *single-use* (Eibl, Eibl & Köhler, 2012). Outras tecnologias descartáveis, como filtros descartáveis, recipientes flexíveis, membranas, dispositivos de amostragem e colunas cromatográficas, também fizeram um progresso significativo para serem aceitos como padrão de fabricação (Niazi, 2012).

Atualmente, podem-se encontrar todos os sistemas utilizados na produção de biofármacos em *single-use* conforme mostra a Figura 3 (Eibl, Eibl & Köhler, 2012).

Figura 3 – Materiais *single-use* disponíveis no mercado



Fonte: Adaptado de Eibl, Eibl & Köhler, 2012.

A lista de itens descartáveis cresceu muito rapidamente e podemos classificá-los facilmente em três categorias:

- Categoria 1 ou equipamentos de trabalho: inclui descartáveis bem estabelecidos que surgiram há muito tempo e incluem tampas de amostra de analisador, recipientes de cultura, frascos, placas de titulação, placas de Pétri, ponteiros de pipeta e dispensação, roupas de proteção, luvas, seringas, tubos de ensaio e ventilação e filtros líquidos.
- Categoria 2 ou elementos periféricos: inclui itens de linha que foram necessários devido a problemas na validação de limpeza. Estes tornaram-se totalmente aceitos há cerca de uma década e incluíam sistemas de transferência asséptica, bolsas, sistemas manifold, conectores, tri-clamps, tubos flexíveis, bolsas de contenção de líquidos, rolhas, revestimentos de tanques e válvulas.
- Categoria 3 ou equipamentos e planta: inclui as tendências mais recentes e inclui contêineres de bioprocessos, biorreatores, centrífugas, sistemas de cromatografia, filtros de profundidade e sistemas, isoladores, adsorventes de membrana, dispositivos de diafiltração, sistemas de mistura e bombas (Niazi, 2012).

Conforme Cadore (2017), um conjunto de uso único ou *single-use* pode ser considerado como um material pré-qualificado, pré-montado, pré-esterilizado e pronto para usar. Individualizado e produzido por um sistema de plástico pré-montado, através da combinação de componentes pré-qualificados, por exemplo: bolsas, tubos, conectores/conexões, filtros, misturadores, recipientes de amostragem (bolsas, seringas, frascos e tubos), portas de transferência rápida, bombas e agulhas de enchimento, submetidos a irradiação gama e disponibilizados pronto para uso.

A crescente adoção de bolsas de uso único na produção comercial de medicamentos biofarmacêuticos levanta novos desafios para os fornecedores do material e impulsiona a necessidade de qualidade consistente do produto, garantia aprimorada de fornecimento, gerenciamento robusto de mudanças e planejamento de continuidade de negócios (Weber, Wild & Chaussin, 2013). De acordo com Koch e colaboradores (2012), o material da bolsa é composto basicamente por resinas de polímeros, poliamida (PA), policarbonato (PC), polietileno (PE), polietersulfona (PESU), polipropileno (PP), politetrafluoretileno (PTFE), cloreto de polivinil (PVC), acetato de celulose (CA) e acetato de vinil etileno (EVA). É necessário que sejam estabelecidos os atributos críticos de qualidade para o filme e as bolsas, dentre eles podem-se destacar a resistência, flexibilidade, soldabilidade, biocompatibilidade, pureza, estabilidade e barreira a gases (Cappia *et al.*, 2014), e seguir os regulamentos existentes para uso único, como a ISO 9001 e FDA aplicáveis e ISO 13485 para dispositivos médicos (Sartorius, 2020).

Segundo Weber, Wild e Chaussin (2013), é necessário selecionar materiais que permitam a reprodutibilidade e escalonam de todas as etapas do bioprocessamento, que seja asséptico, incluindo aplicações de cultura celular, armazenamento, transporte, mistura, congelamento, descongelamento e enchimento. As matérias-primas para a fabricação dos filmes utilizados nas bolsas descartáveis são submetidas a inúmeros testes para atender as propriedades físicas, mecânicas e também assegurar o crescimento biológico eficaz. Um dos filmes utilizados pela Flexsafe, uma das maiores produtoras da tecnologia *single-use*, é o PE S80, que tem uma espessura de 400 μ m, constituído por uma camada de contato de PE, uma estrutura principal de álcool etileno vinílico (EVOH) e uma camada externa de PE (Cappia *et al.*, 2014).

A pureza dos filmes é caracterizada pelos perfis extraíveis e lixiviáveis. Os extraíveis são quaisquer entidades químicas que serão extraídas de componentes de um sistema de fabricação ou embalagem em um solvente sob condições forçadas, seja por temperatura, tempo de contato ou por solventes agressivos (Altox, 2023; ICH, 2020).

Já os lixiviáveis são conteúdos presentes e detectados na embalagem primária com potencial de migrar para o fármaco durante o armazenamento (Altox, 2023; Leonardi, 2018). No caso das bolsas *single-use*, este perfil é determinado pelas características e quantidade do polímero utilizado na produção do filme e também pela natureza dos aditivos utilizados no processamento. Ao conhecer e controlar a resina utilizada, é possível caracterizar totalmente os perfis extraíveis das bolsas e assegurar a sua reprodutibilidade (Flores, 2019).

Segundo um dos diretores do Instituto de Excelência Farmacêutica (EPHAR), Paulo Barroso, extraíveis e lixiviáveis são extensões dos estudos de impurezas de degradação, previstos na RDC 53/15, da Anvisa, que envolvem análise de voláteis, semivoláteis, não voláteis e metais como princípio básico. É importante entender que cada embalagem possui suas especificidades (UFRGS, 2023). Por isso, cada estudo utiliza técnicas analíticas simples, como medida de pH, e outras mais complexas, como a pesquisa de compostos orgânicos usando TOC, HPLC-UV/DAD, HPLC-ELSD, LC-MS/MS, LC-Q-Orbitrap e GC-MS, bem como realizar a investigação de impurezas elementares utilizando AA, ICP-OES ou ICP-MS (Leonardi, 2018; UFRGS, 2023).

Estudos de extraíveis e lixiviáveis (E&L) estão atualmente entre os assuntos mais abordados em exigências, guias e determinações dos órgãos reguladores internacionais, como o International Council for Harmonisation (ICH) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Leonardi, 2018). Contudo, os padrões farmacopeicos não estão alinhados e, nesse contexto, uma nova diretriz sobre a avaliação e controle de E&L está sendo proposta pela ICH (ICH Q3E), com prazo para conclusão em 2024, cujo escopo contemple produtos químicos, biológicos e biotecnológicos, incluindo produtos farmacêuticos combinados medicamento-dispositivo (ICH, 2020).

Segundo Niazi (2012), aplicação de tecnologias descartáveis mudou o mundo da fabricação, não apenas porque traz benefícios para os fabricantes existentes, mas também porque pode reduzir o custo de entrada para os recém-chegados. Organizações de manufaturas contratadas, fabricantes de biossimilares e novos *players* de mercados emergentes podem buscar as mesmas vantagens das tecnologias descartáveis e competir efetivamente no mercado global.

A tecnologia *single-use* em comparação com as instalações tradicionais de aço inoxidável se diferencia nos requisitos a seguir, sendo impulsionada pelos exigentes padrões de limpeza e sanitização da indústria biofarmacêutica (Niazi, 2012; Kubera, 2017):

- Produtividade: os funcionários gastam muito menos tempo trocando os sistemas descartáveis do que limpando e higienizando um sistema tradicional de aço inoxidável.
- Custo: sem peças reutilizáveis para limpar, não há produtos químicos, água, vapor ou outros utilitários usados no processo de limpeza/higienização. Além disso, uma instalação projetada para descartáveis é simplificada, usando menos espaço, então o consumo total de energia é reduzido.
- Questão ambiental: embora os plásticos na SUT geralmente sejam incinerados, a quantidade gerada por essa etapa é menor do que a causada por águas residuais, produtos químicos e energia usados para limpar os sistemas tradicionais de aço inoxidável.
- Custo-benefício: o bioprocessamento de uso único pode reduzir o custo de capital para construir e modernizar instalações de fabricação biofarmacêutica.
- Eficiências de fabricação: a SUT pode obter reduções significativas na mão de obra, retorno de lote mais rápido e troca de produto, além da modularidade da SUT facilitar o aumento de escala, acelerar a integração e acelerar as trocas e *setups* de lotes.

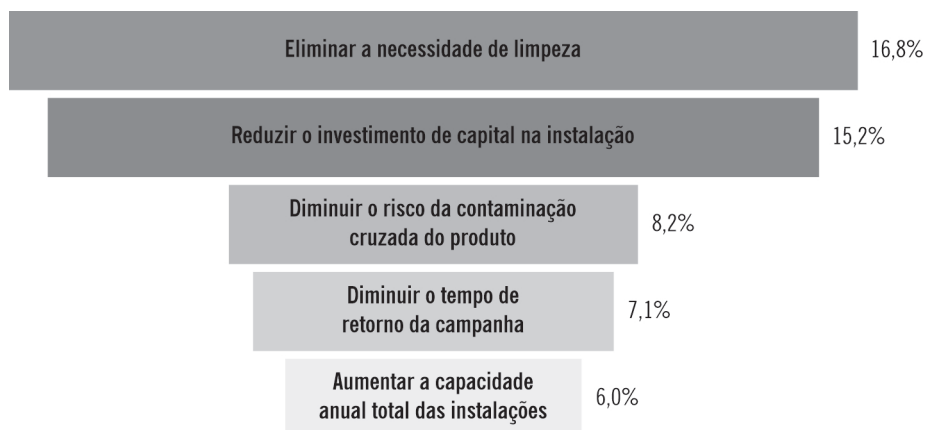
- Escalabilidade da produção: a SUT permite manter a detecção, o monitoramento, a modelagem e o controle de processos existentes, desde pequenos volumes, usados nas fases de estudos até a larga escala na produção industrial.
- Portabilidade: a planta baixa de uma instalação baseada em descartáveis pode ser alterada com muito mais facilidade do que a de uma instalação tradicional. Diferentes requisitos de processo podem ser facilmente atendidos movendo equipamentos para dentro ou fora de um conjunto de produção.

A economia de tempo citada na eficiência de fabricação varia dependendo da extensão do uso de descartáveis. A maioria das instalações ainda contém operações unitárias não descartáveis. Em projetos híbridos, a economia de tempo no projeto de engenharia inicial até a conclusão mecânica às vezes é marginal. Mas durante o *startup* do processo, incluindo qualificação e validação, a economia de tempo pode ser muito pronunciada (até 70%) porque a qualificação do equipamento usando descartáveis é muito limitada e não são necessários processos de esterilização por vapor no local (SIP) e limpeza no local (CIP). Além disso, a validação de limpeza, às vezes muito demorada de recipientes e tubulações que entram em contato com um produto, não é necessária para uso único porque as bolsas são descartadas após cada execução. Outra vantagem é a possibilidade de realizar com eficiência campanhas curtas de produtos em instalações multiuso, incluindo giro rápido de produtos simplesmente usando bolsas novas (Niazi, 2012).

De acordo com Sinclair e Monge (2002), em um estudo feito sobre a avaliação econômica quantitativa do *single-use* constatou-se uma melhoria de 7% no rendimento do processo com o uso dos descartáveis. Este fator contribuiu para uma redução de custos, de cerca de 8%, do produto final.

Segundo Pora (2008), mudar um sistema multiuso, ou reutilizável existente para um sistema *single-use* nem sempre parece atraente, entretanto, em muitos processos, a avaliação da possível substituição de sistemas de aço inoxidável por componentes descartáveis pode ser um exercício que vale a pena, porque muitas vezes pode obter benefícios específicos e às vezes inesperados. A Figura 4 apresenta os cinco motivos críticos identificados pelos fabricantes para o uso da SUT.

Figura 4 – Razões críticas para aumentar o uso da tecnologia *single-use*



Fonte: Adaptado de Pora, 2008.

TENDÊNCIAS

O cenário farmacêutico continua a evoluir e as soluções integradas geradas pela produção do início ao fim no modelo SUT contribuem positivamente para essa conjuntura. Voltado para o mercado de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), conforme recomendações da RDC 69/2014, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, faz-se necessário o uso das práticas e tecnologias de contenção, ou seja, a implantação de barreiras físicas e sistemas de controle, também chamados de barreiras de engenharia, e assim os isoladores flexíveis, também conhecidos como *disposable isolators* são uma abordagem possível em áreas em que o produto a ser trabalhado é alterado com frequência.

Para os processos estéreis da indústria farmacêutica e de biotecnologia, novas válvulas de diafragma *single-use* estão disponíveis e podem ser utilizadas como dispositivo de controle nas áreas estéreis. Além do modelo de passagem reta, também estão disponíveis os corpos T e os corpos de assento inclinado, permitindo o início imediato de outro processo de fabricação após a finalização de uma batelada de produto.

A variedade de aplicações da SUT permitiu unir um material inovador para cromatografia em não tecido funcionalizado, com alta capacidade de troca aniônica e membrana esterilizante de $0,2\mu\text{m}$, tudo em um único módulo de filtração *single-use*, com o foco de reduzir o número e tamanho de etapas no processamento de anticorpos monoclonais, efetuar purificação antecipada do produto (reduzindo: DNA, HCP, microrganismos, turbidez) e aumentando assim a vida útil de colunas de proteína A.

Em termos de automação para otimizar a produção, melhorar a qualidade do produto e aumentar a eficiência na medição de parâmetros críticos de processo, como pH, pressão e OD, utilizando a instrumentação correta, as vantagens do processamento de uso único são significativas o suficiente para levar muitos fabricantes farmacêuticos a adaptar biorreatores existentes para processos de uso único ou aplicar técnicas de uso único a novas aplicações. Alguns fabricantes de bolsas de uso único já estão instalando sensores e conexões em conjuntos de tubos para que as leituras possam ser feitas ao transferir o produto entre as unidades de produção, ou seja, a chave da questão é um acessório descartável fabricado em uma bolsa descartável.

E assim as possibilidades na SUT são projetadas conforme as necessidades dos produtos e processos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Maior escalabilidade e velocidade de processo, com qualidade, economia operacional e o principal, seguindo as normas de BPF, são objetivos possíveis com a utilização da tecnologia *single-use* (SUT). Colocar um fármaco em circulação pode levar até cinco anos, por conta do tempo de desenho e construção da planta, mão de obra especializada, aprovação, entre outros. Entretanto, com o uso de materiais, equipamentos e sistemas *single-use*, o desenho e o tamanho da planta são reduzidos em torno de 30% a 40%, fazendo com que esse tempo necessário para chegar ao mercado seja mais curto. Destarte, a SUT é uma tecnologia que traz flexibilidade, agilidade e economia.

REFERÊNCIAS

- ALTOX. Avaliação de segurança para extraíveis e lixiviáveis: aspectos analíticos alinhados aos aspectos toxicológicos. Blog, Notícias. São Paulo, 2023. Disponível em: <<https://altox.com.br/avaliacao-de-seguranca-de-extraiveis-e-lixiviaveis-aspectos-analiticos-alinhados-aos-aspectos-toxicologicos/>>. Acesso em: 23 maio 2023.
- BOEDEKER, B. Disposables for biomanufacturing: a user's perspective. BioProcess International, 2014. Disponível em: <www.bioprocessintl.com/wp-content/uploads/2014/09/12-08-BPSS-Boedeker-Secured.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2022.
- BOHN, E. Facility design issues for single-use processes: single-use systems demonstrate advantages over stainless-steel systems. *Pharmaceutical Technology*, 41: 42-43, 2017. Disponível em: <www.pharmtech.com/view/facility-design-issues-single-use-processes>. Acesso em: 2 mar. 2023.
- CADORE, A. Single-Use Final Fill: benefits and considerations. Tendências de tecnologias de fabricação e asséptica de medicamentos. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <www.academiafarmacia.org.br/04_AnaLuisa.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2023.
- CAPPIA, J. M. *et al.* Enhanced assurance of supply for single-use bags: based on material science, quality by design, and partnership with suppliers. Bioprocess International, 23 Sept. 2014. Disponível em: <<https://bioprocessintl.com/manufacturing/supply-chain/enhanced-assurance-supply-single-use-bags-based-material-science-quality-design-partnership-suppliers/>>. Acesso em: 23 maio 2023.
- DOSI, G. *Mudança Técnica e Transformação Industrial: a teoria e uma aplicação à Indústria dos Semicondutores*. São Paulo: Editora Unicamp, 2006.
- EIBL, D. & EIBL, R. (Eds.). *Single-Use Technology in Biopharmaceutical Manufacture*. 2. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119477891>>. Acesso em: 06 abr. 2023.
- EIBL, D.; EIBL, R.; KÖHLER, P. *Single-use Technology in Biopharmaceutical Production: introduction to single-use technology*. 2. ed. Frankfurt: Dechema Biotechnologie, 2012. Disponível em: <https://dechema.de/dechema_media/Downloads/Positionspapiere/StatPap_SingleUse_2011_englisch-called_by-dechema-original_page-124930-original_site-dechema_eV-view_image-1.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2023.
- FLORES, T. D. C. *Emprego da Tecnologia de Uso Único (single-use) na Produção de Biofármacos*, 2019. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz.
- GUIMARÃES, J. M. M. *et al.* Paradigmas e trajetórias tecnológicas em saúde: desafios da inovação no cuidado da diabetes. *Saúde em Debate*, 42(2): 218-232, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-11042018S215>>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- HANTZINIKOLAS, J. Single-use technology: a regulatory perspective. s.l.: Australian Government, 15 Nov. 2016. Disponível em: <www.tga.gov.au/sites/default/files/tga-presentation-ispe-meeting-15-nov-2016-161124.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). ICH Q3E: guideline for Extractables and Leachables (E&L), 30 June 2020. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3E_ConceptPaper_2020_0710.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2023.
- KESTRAA. Indústria Farmacêutica: entenda o papel da tecnologia no setor! Kestraa. Blog. São Paulo, 2022. Disponível em: <www.kestraa.com.br/industria-farmacutica-e-o-papel-da-tecnologia-no-setor/>. Acesso em: 28 maio. 2023.
- KOCH, A. *et al.* *Single-use Technology in Biopharmaceutical Production: WG on materials and their properties, qualification and validation*. 2. ed. Berlin: Dechema Biotechnologie, 2012. Disponível em: <https://dechema.de/dechema_media/Downloads/Positionspapiere/StatPap_SingleUse_2011_englisch-called_by-dechema-original_page-124930-original_site-dechema_eV-view_image-1.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2023.
- KORNIS, G. E. M; BRAGA, M. H. & PAULA, P. A. B. Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI. *Physis – Revista de Saúde Coletiva*, 24(3): 885-908, 2014.
- KUBERA, P. Testing and simulation approaches for single-use bioreactor scale-up: tools aid scale-up and comparison of single-use and stainless-steel bioreactors. *Pharmaceutical Technology*, 41(10): 42-45, 2017. Disponível em: <www.pharmtech.com/view/testing-and-simulation-approaches-single-use-bioreactor-scale>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- LANGER, E. S. Advances in bioprocessing: single-use and stainless-steel technologies. *Bioprocess International*, Rockville, 2015. Disponível em: <<https://bioprocessintl.com/manufacturing/facility-design-engineering/advances-in-bioprocessing-single-use-and-stainless-steel-technologies/>>. Acesso em: 11 maio. 2023.

- LEONARDI, E. Desafios dos extraíveis e lixiviáveis. CDPI Pharma. Blog. Goiânia, 14 nov. 2018. Disponível em: <<https://cdpipharma.com.br/desafios-dos-extraiveis-e-lixiviaveis/>>. Acesso em: 5 jun. 2023.
- LIBBS. Inovação é a base de nossa atuação. Biotec. Blog. São Paulo, 2023. Disponível em: <www.libbs.com.br/futuro/biotec/>. Acesso em: 2 mar. 2023.
- NIAZI, S. K. *Disposable Bioprocessing System*. New York: Taylor & Francis Group, 2012. Disponível em: <<https://library.oapen.org/bitstream/handle/20.500.12657/41773/9781439866702.pdf;jsessionid=C4C41F79452BE39780798243759C3E15?sequence=4>>. Acesso em: 18 maio 2023.
- PINTO, A. S. C. *A Indústria Farmacêutica da América Latina: um estudo comparativo*, 2014. Dissertação de Mestrado, São Paulo: Faculdade de Ciências e Letras, Universidade Estadual Paulista.
- PINTO, A. C. & BARREIRO, E. J. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. *Química Nova*, 36(10): 1.557-1.560, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422013001000012>>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- PORA, M. F. H. Introducing disposable systems into biomanufacturing. Bioprocess International, 2008. Disponível em: <<https://bioprocessintl.com/2008/introducing-disposable-systems-into-biomanufacturing-183350/>>. Acesso em: 18 maio 2023.
- SARTORIUS STEDIM BIOTECH GMBH (SARTORIUS). *Flexsafe Bags for Storage and Shipping: validation guide*. 5. ed. Goettingen: s.n., 2020.
- SCHUMPETER, J. A. *Capitalismo, Socialismo e Democracia*. Trad.: Luiz Antônio Oliveira de Araújo. Rio de Janeiro: Unesp, 2017.
- SINCLAIR, A. & MONGE, M. Quantitative economic evaluation of single use disposables in bioprocessing. *Pharmaceutical Engineering*, 22(3), 2002. Disponível em: <www.researchgate.net/publication/279703195-Quantitative-economic-evaluation-of-single-use-disposables-in-bioprocessing>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS). Departamento de Engenharia Química. Cromatografia líquida de alta eficiência. Central Analítica. Blog. Porto Alegre, 2023. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/dequi-labs/central-analitica/cromatografo-liquido-de-alta-eficiencia-ii/#:~:text=O%20detector%20DAD%20%C3%A9%20capaz,%C3%A9%20feita%20a%20%20cada%20tempo>>. Acesso em: 28 maio 2023.
- VALÉCIO, M. Ambiente regulatório e os desafios para as indústrias. *In: Assuntos Regulatórios*. Blog. Goiânia, 13 set. 2021. Disponível em: <<https://ictq.com.br/assuntos-regulatorios/3175-ambiente-regulatorio-e-os-desafios-para-as-industrias>>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- VILLAS-BOAS, G. K. *et al.* Introdução à Gestão da Inovação em Medicamentos da Biodiversidade. Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde de Farmanguinhos/Fiocruz. Plataforma de Aulas do Campus Virtual/Fiocruz. Disponível em: <https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/industria_farmacutica_no_brasil_um_breve_panorama.html>. Acesso em: 6 abr. 2023.
- WANCZINSKI, B. J. *et al.* Diretrizes da Indústria Farmacêutica. Guia da profissão farmacêutica. 2. ed. Curitiba: Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná, 2016. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/pagina/25966/Guia_Diretrizes_Industria_Farmacutica.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- WARRETH, S. Applications of disposable technologies for upstream bioprocessing. bioprocess international, 2020. Disponível em: <<https://bioprocessintl.com/manufacturing/single-use/applications-of-disposable-technologies-for-upstream-bioprocessing/>>. Acesso em: 18 maio 2023.
- WEBER, A.; WILD, D. D. & CHAUSSIN, S. Development and qualification of a scalable, disposable bioreactor for GMP-Compliant cell culture. Bioprocess International, 2013. Disponível em: <<https://bioprocessintl.com/upstream-processing/biochemicals-raw-materials/development-and-qualification-of-a-scalable-disposable-bioreactor-for-gmpco-pliant-cell-culture-341835/>>. Acesso em: 18 maio 2023.

Modelagem preditiva microbiológica aplicada à indústria farmacêutica

Cintia Cardoso da Costa
Marcelo Luiz Lima Brandão

A modelagem preditiva é um processo analítico que abrange a identificação de padrões em uma base de dados, a compreensão das relações entre as variáveis e os padrões existentes com intuito de prever eventos e resultados futuros (Larimore, 1983).

É considerada uma prática *nova*, uma vez que seu desenvolvimento tem relação direta com o avanço tecnológico da computação e, conseqüentemente, com o incremento da capacidade de processamento de grande quantidade de dados. No entanto, a análise preditiva moderna começa a ser desenvolvida no final do século XIX, quando o estatístico Francis Galton avalia uma variável – a altura dos pais – para prever o comportamento de uma segunda variável – a potencial altura dos filhos. Neste cenário, ele desenvolve uma importante metodologia estatística que relaciona duas variáveis: a técnica de regressão linear (Jagannath & Tsuchido, 2003; Nakashima *et al.*, 2000).

A abordagem preditiva é empregada nos mais diversos ramos de negócio. Exemplificando, o comércio adota essa análise para prever o comportamento de compra dos seus clientes e otimizar o gerenciamento do seu estoque; no mercado financeiro, presumem-se as possíveis oscilações de câmbio e ativos negociados em bolsas de valores; a agricultura se utiliza desta análise para prever as condições climáticas e a produtividade das safras.

A aplicação da modelagem preditiva envolve procedimentos voltados para (Jagannath & Tsuchido, 2003; Nakashima *et al.*, 2000; Pérez-Rodríguez & Valero, 2011; Takada *et al.*, 2021; Tsaloumi *et al.*, 2022):

- Definir objetivos: uma vez que o propósito do problema a ser investigado ou solucionado seja adequadamente estabelecido e compartilhado, os passos subsequentes são conduzidos de modo assertivo;

- Compreender cenário vigente: os dados disponíveis devem ser estruturados e organizados para ancorar o objetivo do trabalho e identificar suas variáveis e interrelações. Dependendo da quantidade de dados disponíveis, é nessa fase que se devem separar os dados em base de treino utilizada na avaliação das técnicas preditivas, e base de teste, aplicada para verificação do desempenho das modelagens avaliadas. As características e a qualidade dos dados analisados interferem diretamente na confiabilidade e incertezas da modelagem obtida e, portanto, este passo é crítico para todo o processo;
- Avaliar métodos preditivos: com base nas informações existentes e observadas, devem-se elencar as abordagens preditivas mais indicadas a esse cenário. A previsibilidade dos resultados futuros, a aleatoriedade dos dados disponíveis e o grau de incerteza aceito no desenvolvimento do trabalho são exemplos de pontos de decisão à escolha das metodologias que serão utilizadas;
- Definir modelo: conceitos matemáticos e estatísticos das modelagens preditivas consideradas são aplicados aos dados analisados ou ainda, à base de treino. A metodologia preditiva que apresente dados mais precisos e reproduzíveis diante da base de teste deve ser adotada;
- Validar resultados: as saídas do modelo empregado devem ser desafiadas para que a acurácia e adequação do método em relação ao objetivo do trabalho sejam confirmadas;
- Monitorar técnica: a modelagem deve ser periodicamente avaliada em face aos novos dados para garantir que a previsibilidade do processo continua apresentando resultados seguros e confiáveis.

Este capítulo tem como objetivo apresentar os fundamentos teóricos e conceitos essenciais para a escolha da técnica preditiva mais adequada no contexto da indústria farmacêutica, explorando suas possibilidades de aplicação, sem a pretensão de expandir a discussão, ou abordar detalhes matemáticos e estatísticos, ou mesmo esgotar o tema.

MODELAGEM PREDITIVA

Visto que a modelagem preditiva se trata de um processo para analisar dados com objetivo de prever resultados futuros, as inúmeras possibilidades relacionadas às entradas e saídas destes dados nos conferem diversas formas de classificar as abordagens preditivas (Davey, 1992; Whiting & Buchanan, 1993).

Considerando o modo como as variáveis dos dados disponíveis serão avaliadas em relação às suas interrelações, classifica-se a abordagem em *univariada*, *bivariada* e *multivariada*.

- *Univariada*: técnica que avalia uma única variável em um conjunto de dados, ou ainda, que analisa cada variável em separado das demais existentes. Por meio dela, observamos a tendência da variável e determinamos o comportamento de dados futuros (Fullybright *et al.*, 2016; Owen *et al.*, 2020);
- *Bivariada*: ferramenta que estuda duas variáveis em um conjunto de dados, ou ainda, que pondera a relação de duas variáveis entre si (Fullybright *et al.*, 2016);
- *Multivariada*: metodologia que envolve a análise simultânea de mais de duas variáveis em um conjunto de dados, identifica padrões complexos entre essas variáveis, ou ainda, a correlação entre elas (Owen *et al.*, 2020).

Tendo em vista o modo como os dados disponíveis serão utilizados para definir e desafiar a abordagem, podemos classificá-las em *supervisionada* e *não supervisionada*.

- *Supervisionada*: nesta técnica, a base de teste contendo dados definidos de entrada e de saída é apresentada à modelagem. Espera-se que o modelo identifique as relações entre estes dados e preveja futuros resultados a partir de uma entrada nova e desconhecida (Kolluri, 2022);
- *Não supervisionada*: este método se utiliza de um banco de dados de entrada considerável com objetivo de agrupar dados semelhantes, identificar variáveis desconhecidas e realizar previsões a partir delas (Kolluri, 2022).

Quando os dados são complexos e a incerteza pode ou deve ser considerada, a modelagem é classificada em *determinística e estocástica*.

- *Determinística*: modelo cujos dados, apesar de complexos, não têm aleatoriedade levando a previsões calculadas com exatidão. O modelo de dados determinístico é baseado em equações matemáticas que assumem que todas as informações necessárias para prever resultados futuros estão disponíveis e são precisas. Amplamente usados em ciências exatas, tais como, física e química (Baranyi, 1998; Ferrer *et al.*, 2009; Swinnen *et al.*, 2004);
- *Estocástica*: metodologia voltada a dados com grande aleatoriedade quanto às variáveis, gerando múltiplos cenários, com certo grau de incerteza. O modelo de dados estocástico é baseado em equações de probabilidade que consideram a influência de fatores aleatórios, podendo incluir parâmetros para considerar e quantificar a incerteza da abordagem. Trata-se do modelo mais comum de ser empregado nas ciências biológicas, especialmente, a microbiologia (Baranyi, 1998; Ferrer *et al.*, 2009; Marmarelis & Berger, 2005).

A construção de ferramentas preditivas é uma tarefa complexa que exige uma análise detalhada dos dados e da literatura científica disponível, além de uma compreensão sólida da teoria e das técnicas matemáticas utilizadas. Cada abordagem é projetada para atender a uma finalidade específica, portanto, a seleção do modelo apropriado depende do problema a ser resolvido e dos dados disponíveis.

Ao tratarmos da indústria farmacêutica, verificamos a aplicação e a crescente possibilidade de introdução de técnicas preditivas em vários fluxos de processos. Curvas de calibração, curvas de degradação, regressões lineares, entre outros, são exemplos de análises preditivas que já fazem parte da rotina dos laboratórios na indústria.

Na manutenção e qualificação de equipamentos, a modelagem preditiva aponta indícios de problemas operacionais e potenciais desvios de desempenho, permitindo antecipar as falhas e atuar preventivamente.

No que tange ao controle microbiológico na indústria farmacêutica, o uso da abordagem preditiva é incipiente, muito embora inúmeras sejam as técnicas existentes com foco microbiológico e os benefícios que podem ser alcançados através destas.

MODELAGEM PREDITIVA APLICADA À MICROBIOLOGIA

A microbiologia preditiva baseia-se na premissa de que as respostas de populações microbianas a fatores ambientais e mesmo os biológicos são reprodutíveis. Uma vez caracterizados estes ambientes e analisados em face dos dados laboratoriais, é possível prever a resposta dos microrganismos em ambientes similares; as taxas de crescimento, a sobrevivência e inativação; a resistência nutricional; dentre outros aspectos que sejam relevantes para a indústria, para as etapas da cadeia produtiva e para as características dos produtos envolvidos (Jagannath & Tsuchido, 2003; Mcmeekin & Ross, 2002; Pérez-Rodríguez *et al.*, 2019).

Com o avanço da tecnologia e das modelagens preditivas e impulsionada por órgãos reguladores da indústria de alimentos, em meados de 1980, a análise preditiva microbiológica se consolida como uma ciência de importância ímpar à compreensão da dinâmica populacional e comportamental de microrganismos (Jagannath & Tsuchido, 2003; Mcmeekin & Ross, 2002).

São apresentados a seguir, de modo não exaustivo, modelos matemáticos frequentemente utilizados no contexto microbiológico e também técnicas específicas para abordagem microbiológica.

- Simulação de Monte Carlo: abordagem estatística voltada à obtenção de múltiplos cenários em termos de probabilidade de ocorrência ou de incerteza. A partir da definição do problema e identificação das variáveis, desenvolvem-se dados aleatórios para cada variável utilizando técnicas de geração de números aleatórios¹ tais como distribuição, normal e exponencial. A simulação de Monte Carlo é empregada repetidamente para cada dado gerado e cenários diferentes são obtidos, apresentando, assim, um conjunto de resultados possíveis. Estes cenários são analisados estatisticamente para ponderar quanto à probabilidade de ocorrência ou à incerteza de cada resultado. Ao longo do tempo, a ferramenta pode e deve ser refinada para incorporar novos dados e ajustada em relação aos atuais dados aleatórios, e então repetida para que as saídas sejam atualizadas (International Electrotechnical Commission, 2021; Pourmohamad & Ng, 2023);
- Análise Hierárquica Bayesiana: técnica estatística que pondera a probabilidade de ocorrência de eventos futuros empregando o teorema de Bayes em dados de ocorrências preexistentes e hierarquicamente estruturados. Após definição do objetivo, as variáveis devem ser organizadas em níveis hierárquicos e, com estas, se estabelece a distribuição *priori*². Na sequência, a distribuição *posteriori*³ é inferida para avaliar a adequação da modelagem às informações disponíveis (Cai *et al.*, 2022; International Electrotechnical Commission, 2021; Li & Zhu, 2023; Oishi *et al.*, 2021);
- Cadeia de Markov: este modelo estatístico parte da premissa de que a ocorrência de eventos futuros é determinada pela situação atual. A partir da definição do objetivo e da observação do cenário vigente, elaboram-se a matriz de transição na qual o evento presente e os cenários futuros são avaliados. A cadeia de Markov é aplicada para calcular a probabilidade de ocorrência dos cenários futuros. Embora esta técnica seja útil quando o instante inicial é desconhecido ou quando não existem muitos dados retrospectivos, é possível e esperado refinar os dados ao longo da observação das ocorrências. A matriz de transição pode ser expressa graficamente por meio de *nós* e *setas*, que representam o estado atual e os estados futuros (González-Díaz *et al.*, 2013; International Electrotechnical Commission, 2021; Spahn *et al.*, 2017; Carracedo-Reboredo *et al.*, 2020);
- Processo de Poisson: abordagem estatística que permite a observação de eventos aleatórios, independentes, porém raros e constantes ao longo do tempo. Uma vez que o objetivo esteja definido e os dados históricos disponíveis, inicia-se a verificação dos pressupostos desta técnica: os dados disponíveis são aleatórios, independentes entre si e têm taxas de ocorrência média constante no período definido? Se os pressupostos do processo de Poisson forem verdadeiros, aplica-se a distribuição de Poisson, em que as in-

¹ A geração de números aleatórios é um processo para gerar sequências numéricas de modo aleatório, sem que haja um padrão previsível (Hoops *et al.*, 2006).

² Distribuição *priori* é uma distribuição da probabilidade utilizada como base antes de se observar os dados em uma análise estatística. É dependente do conhecimento prévio ou das informações disponíveis (IEC, 2021).

³ A distribuição *posteriori* é a distribuição de probabilidade atualizada dos parâmetros após a observação dos dados (IEC, 2021).

formações relevantes do processo estudado são observadas e a probabilidade de ocorrência de um evento pode ser calculada no limite de tempo estabelecido (Marmarelis & Berger, 2005; Renner & Warton, 2013);

- Processo de Wiener: técnica estatística utilizada na análise de dados aleatórios e contínuos ao longo do tempo. Caracteriza-se pelas influências de pequenas variações aleatórias nos resultados ao longo do tempo. Após definição do objetivo e do intervalo de tempo a ser estudado, o cálculo de Wiener é aplicado para modelar a evolução dos dados ao longo do tempo (Leibovich & Barkai, 2015; Liu *et al.*, 2016; Liu, Yang & You, 2022; Qian *et al.*, 2022).

Ainda que os modelos apresentados anteriormente não tenham sido desenvolvidos para avaliações microbiológicas, são amplamente empregados em modelagens preditivas na microbiologia de alimentos. Para além destas abordagens, existem outras técnicas cuja aplicação enfoca o estabelecimento de equações matemáticas para estimar, preventivamente, a taxa de crescimento microbiológico, tais como:

- Funções sigmóides: conjunto de funções matemáticas que se caracterizam por uma representação gráfica em forma de S , não-linear, que varia entre um limite inferior e um superior. Uma vez observadas as diferentes condições ambientais, as funções sigmóides podem ser empregadas para prever a taxa de crescimento microbiano nestes parâmetros. Os dados de crescimento microbiano existentes em um intervalo de tempo predefinido devem ser trabalhados de modo que o tempo seja expresso no eixo x e a taxa de crescimento no eixo y . A função sigmoide mais apropriada é aplicada, ajustada e o coeficiente de determinação R^{2^4} , dentre outros parâmetros para avaliar a qualidade do ajuste da função, são avaliados. A equação é, então, adotada para futuras previsões que considerem parâmetros ambientais e períodos iguais (Li & Edmondson, 2007; Orlandi, Ruga & Fornaciari, 2020);
- Função mecanicista: função matemática que, a partir do entendimento dos comportamentos e fenômenos dos microrganismos avaliados, prevê e pondera sua taxa de crescimento. A aplicação desta técnica inicia com a identificação dos fatores físico-químicos relacionados aos dados existentes, tais como, temperatura, potencial hidrogeniônico (pH) e fatores de inibição de crescimento. As variáveis que influenciaram efetivamente a taxa de crescimento das concentrações de microrganismos nos dados existentes são selecionadas, e um modelo matemático é desenvolvido considerando equações que representem as taxas de crescimento microbiano. São desenvolvidas equações matemáticas que correlacionem as variáveis à taxa de crescimento microbiano que, por sua vez, serão utilizadas para prever o comportamento futuro nas condições estudadas (Ferrer *et al.*, 2009; Pérez-Rodríguez & Valero, 2011);
- Modelo compartimental: abordagem que permite simular o comportamento e a dinâmica dos microrganismos, considerando as variáveis que os influenciam, porém, a partir da subdivisão e análise dos diferentes compartimentos por onde estes microrganismos podem passar. Estes compartimentos podem representar regiões, sistemas ou ambientes, abrangendo uma ampla variedade de contextos, tais como: etapas do processamento de um fármaco/formulação, processamento final, embalagem; regiões por onde um medicamento oral será absorvido ou metabolizado – estômago, intestino delgado e intestino grosso; e a epidemiologia de doenças infecciosas na população – suscetíveis, infectados, recuperados. Com esse entendimento, equações diferenciais são aplicadas com objetivo de descrever as mudanças nos compartimentos ao longo do tempo (Ki, 2020; Zhang *et al.*, 2022).

⁴ Coeficiente de determinação R^2 é uma medida estatística que indica a proporção da variabilidade dos dados dependentes explicada pelo modelo estatístico utilizado (Fullybright *et al.*, 2016).

O Quadro I apresenta de modo sintetizado as principais características das modelagens preditivas.

Quadro I: Principais características das modelagens preditivas

Técnica preditiva	Vantagens / Dificuldades	Dados*	Conhecimento aprofundado / Complexidade**	Incertezas / Probabilidade	Equações / Softwares***
Simulação de Monte Carlo	Simula vários cenários e avalia risco / Exige dados precisos e requer grande número de simulações para obter resultados confiáveis	<ul style="list-style-type: none"> • Quanti e quali • Alta • Contínuos 	Mínimo Variável, depende do número das distribuições	Considera incerteza Estima probabilidade	Não R, Matlab, Berkeley madonna e Excel
Análise Hierárquica Bayesiana	Modela incertezas e variabilidades em diferentes níveis hierárquicos / Requer definição correta das distribuições <i>priori</i> e <i>posteriori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente quanti • Alta • Geralmente contínuos 	Alto / Moderada a alta	Considera incerteza / Estima probabilidade	Sim / R, Stan e Jags
Cadeia de Markov	Permite modelar transições entre estados / Depende de dados precisos e da correta definição da cadeia de Markov	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente quanti • Baixa, Média ou Alta • Discretos 	Médio / Moderada, depende do número de estados e transições	Não considera / Estima probabilidade	Sim / R, Matlab e Python
Processo de Poisson	Propicia modelagem de eventos raros / Exige a correta definição dos parâmetros do processo de Poisson	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente quanti • Alta • Discretos 	Médio / Baixa a moderada, depende da aplicação	Pode considerar ao estimar a taxa média de ocorrência / Pode estimar com base na taxa média	Sim / R e Matlab

Quadro I: Principais características das modelagens preditivas (Continuação)

Técnica preditiva	Vantagens / Dificuldades	Dados ⁱ	Conhecimento aprofundado / Complexidade ⁱⁱ	Incertezas / Probabilidade	Equações / <i>Softwares</i> ⁱⁱⁱ
Processo de Wiener	Permite modelar diferentes dinâmicas populacionais / Requer correta definição dos parâmetros do processo de Wiener	<ul style="list-style-type: none"> • Quanti • Alta • Contínuos 	Alto / Moderada a alta	Não considera / Pode estimar probabilidade	Sim / R e Matlab
Funções sigmóides	Modela diferentes fases de crescimento microbiano / Depende de dados precisos sendo inadequada para populações microbianas complexas	<ul style="list-style-type: none"> • Quanti • Média • Contínuos 	Médio / Baixa a moderada	Pode considerar no ajuste da função / Pode estimar probabilidade	Sim / Excel, R, Python, Copasi, Berkeley madonna e Matlab
Funções mecanicista	A modelagem abarca diferentes tipos de microrganismos e condições / Exige conhecimento aprofundado dos processos envolvidos	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente quanti • Média • Geralmente contínuos 	Alto / Moderada a alta	Não considera / Pode fornecer informações úteis para cálculos de probabilidade	Sim / Copasi, Berkeley madonna e Matlab
Modelo compartimental	Permite representar a dinâmica do sistema / Depende da escolha apropriada do número de compartimentos	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente quanti • Baixa, média ou alta • Contínuos ou discretos 	Médio / Moderada a alta	Não considera / Pode fornecer informações úteis para cálculos de probabilidade	Sim / Copasi, Berkeley madonna, Matlab e R

Fonte: elaborado pela autora.

ⁱ Se a ferramenta necessita de dados: quantitativos ou qualitativos; a quantidade relativa de dados para a modelagem e; se estes devem ser contínuos ou discretos.

ⁱⁱ Se a equipe envolvida na modelagem precisa ter conhecimento aprofundado na técnica para executá-la e a complexidade para aplicação dos seus conceitos.

ⁱⁱⁱ Se necessita ou considera a geração de equações para aplicação e exemplos de *softwares* que podem ser utilizados.

REFLEXÕES

Empregada na indústria alimentícia com sucesso desde a década de 1980, a compreensão da microbiologia preditiva e sua adoção pela indústria de medicamentos tendem a beneficiar toda cadeia produtiva deste ramo.

Em vista das características da indústria farmacêutica e das diretrizes regulatórias cada vez mais criteriosas que a regem, a modelagem preditiva microbiológica pode agregar esforços e melhorar os controles dos perigos e riscos microbiológicos associados à produção de medicamentos, elevando os níveis de qualidade, eficácia e segurança desses produtos (Brasil, 2022; Pouillot & Lubran, 2011; Ramos *et al.*, 2021).

Dentre os principais fatores para a ausência de referências bibliográficas ou resoluções que promovam a introdução da abordagem preditiva microbiológica na indústria farmacêutica estão a falta de familiaridade com as ciências exatas (matemática e estatística), bem como o próprio desconhecimento da análise preditiva e suas possibilidades. Também é possível destacar outros pontos negativos, como: linguagem técnica e específica dessas disciplinas que, por vezes, dificulta a compreensão por profissionais de áreas distintas; processos produtivos complexos que tornam a criação ou adaptação de modelos específicos e adequados mais desafiadora; recursos dispendiosos através de licença de *softwares*, contratação de especialistas; preparação de dados; treinamento e capacitação; ausência de dados de qualidade ou mesmo em quantidade insuficiente para realizar robusta predição; e falta de entendimento das interações entre os diferentes tipos de microrganismos, entre esses e o ambiente e as mudanças nas variáveis dos processos.

Entretanto, se houver estímulos adequados à adoção da modelagem preditiva microbiológica na indústria farmacêutica, as projeções de futuro são otimistas. Para isso seria necessário considerar meios para exercitar esses estímulos, tais como: promover educação e formação de gestores e colaboradores treinando-os e conscientizando-os sobre a importância desta ferramenta; fomentar colaboração e parcerias entre instituições acadêmicas, de pesquisa e produtoras incentivando a inovação e o desenvolvimento de novas técnicas; integrar e favorecer a avaliação de dados de modelagens preditivas nos processos de análise dos riscos e tomada de decisão; e propagar e demonstrar os benefícios da microbiologia preditiva à indústria farmacêutica.

Em relação aos benefícios da implementação da microbiológica preditiva na indústria de medicamentos e levando em conta o ciclo de vida de um fármaco dentro do contexto do *Quality by Design*⁵ (QbD) sobressaem-se algumas vantagens: na pesquisa e no desenvolvimento, auxilia na determinação das melhores condições de processamento, reduzindo o risco de crescimento microbiano e prolongando a vida útil do produto, além de, potencialmente, acelerar o desenvolvimento de novos fármacos ao avaliar os impactos de diferentes formulações em microrganismos específicos; na transferência de tecnologia, a identificação de potenciais problemas de contaminação microbiana entre diferentes *campi* ou instalações e a adequação dos parâmetros do processo para a produção em larga escala, garantindo a consistência e qualidade do produto final; na produção comercial, possibilita a observação preventiva de contaminação microbiológica nas diferentes etapas produtivas, permitindo a implementação de medidas de mitigação apropriadas aos diversos cenários previstos pela modelagem evitando desvios e interrupções desnecessárias; e na descontinuidade dos medicamentos, permite a avaliação dos riscos de contaminação a partir de modelagens adequadas e relacionadas a sobrevivência dos microrganismos em diferentes condições de armazenamento ao longo de um determinado período proporcionando, assim, melhorias nesta etapa do ciclo de vida do medicamento e a manutenção, de modo mais efetivo, da contínua segurança do consumidor.

⁵ QbD é uma abordagem sistemática orientada pela qualidade que enfatiza a compreensão dos processos e produtos, a identificação das variabilidades críticas e dos riscos associados, possibilitando, assim, a formulação de estratégias eficazes de controle de qualidade e garantia da segurança e eficácia do medicamento (Jiang *et al.*, 2011).

TENDÊNCIAS

Se os gestores conseguirem atuar preventivamente em potenciais intercorrências e desvios com a análise de prováveis cenários e comportamentos microbiológicos a partir dos dados disponíveis, as perspectivas quanto à implementação das técnicas preditivas microbiológicas pela indústria farmacêutica são muito favoráveis.

A automatização dos processos industriais impulsionada pela *Indústria 4.0* permitirá que os dados sejam acessados, incorporados à modelagem e avaliados em tempo real, independentemente do local. A abordagem preditiva tende a apresentar resultados mais precisos e eficazes possibilitando decisões proativas em processos mais ágeis, econômicos e confiáveis.

Com o uso de ferramentas de microbiologia preditiva para prever surtos de doenças infecciosas e identificar variantes genéticas e comportamentos fisiológicos, a escolha de tratamentos personalizados e mais eficazes aos indivíduos será, em breve, uma realidade dentro da indústria de medicamentos. Seu uso integrado às tecnologias de impressão 3D possibilitará que estes medicamentos sejam produzidos e disponibilizados mais rapidamente aos pacientes.

Tendo em vista que haverá mais transparência e entendimento sobre o modo como as *Inteligências Artificiais* chegam às conclusões por elas apresentadas, a integração da modelagem preditiva microbiológica com esses algoritmos de aprendizado poderá melhorar o entendimento das variáveis dos processos que interferem nas respostas microbiológicas e tornar os cálculos mais precisos, eficientes e auditáveis.

Não esquecendo da sustentabilidade dos processos, as melhorias que beneficiarão a indústria farmacêutica com a implementação da microbiologia preditiva agregarão soluções mais eficientes à redução dos impactos socioambientais.

Ao adotar a modelagem preditiva microbiológica como parte da sua Estratégia de Controle de Contaminação⁶, a indústria de medicamentos demonstra seu compromisso com a excelência na qualidade de seus produtos e fortalece sua reputação perante os órgãos reguladores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme apresentado neste capítulo, a microbiologia preditiva é uma ferramenta promissora para a indústria farmacêutica, visto que possibilita aos gestores e colaboradores meios de prever as respostas de microrganismos em condições semelhantes e baseada em ciência.

O estabelecimento do modelo mais apropriado aos processos e fatores ambientais estudados incorpora ao Sistema da Qualidade da indústria a capacidade de detectar preventivamente potenciais riscos de contaminação microbiológica aos seus produtos. A utilização da abordagem preditiva microbiológica demonstra um esforço em estar à frente dos requisitos regulatórios e na contínua busca pela melhoria dos seus processos e produtos.

Considerando as possibilidades, benefícios e tendências da modelagem preditiva microbiológica aplicada à indústria farmacêutica, cujo potencial ainda não foi plenamente explorado, é possível vislumbrar que no futuro próximo ela poderá se tornar uma orientação relevante para a indústria de medicamentos e, a médio prazo, eventualmente, evoluir para uma exigência regulatória.

⁶ Em agosto de 2022, a Agência Europeia de Medicamentos publicou uma atualização do Anexo 1 – Fabricação de Produtos Medicinais Estéreis – das Boas Práticas de Fabricação, que propõe que as indústrias estabeleçam uma Estratégia de Controle de Contaminação que descreva o conjunto planejado de ações para o controle de contaminação (EMA, 2022).

REFERÊNCIAS

- BARANYI, J. Comparison of Stochastic and Deterministic Concepts of Bacterial Lag. *Journal of Theoretical Biology*, 192: 403-408, 1998. Disponível em: <DOI:10.1006/jtbi.1998.0673>. Acesso em: 3 abr. 2023.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução n. 658, de 30 mar. 2022. Dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 62, 2022.
- CAI, Q. *et al.* Bayesian statistical approaches to drug product variability assessment and release. *International Journal of Pharmaceutics*, 624: 122037, 2022. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122037>. Acesso em: 27 nov. 2022.
- CARRACEDO-REBOREDO, P. *et al.* MCDCalc: Markov Chain Molecular Descriptors Calculator for Medicinal Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(4): 305-317, 2020. Disponível em: <DOI:10.2174/1568026620666191226092431>. Acesso em: 31 mar. 2023.
- DAVEY, K. R. Letters to the Editor: a terminology for models in predictive microbiology. *Food Microbiology*, 9: 353-356, 1992.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Bruxelles, 2022. (European Union Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, v. 4.: Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products)
- FERRER, J. *et al.* Mathematical modelling methodologies in predictive food microbiology: A SWOT analysis. *International Journal of Food Microbiology*, 134(1-2): 2-8, 2009. Disponível em: <DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2009.01.016>. Acesso em: 25 out. 2022.
- FULLYBRIGHT, R; *et al.* Modeling and predicting drug resistance rate and strength. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 35, p.1259-1267, 2016. Disponível em: <DOI:10.1007/s10096-016-2659-z>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- GONZÁLEZ-DÍAZ, H. *et al.* MIANN Models in Medicinal, Physical and Organic Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13: 619-641, 2013.
- HOOPS, S. *et al.* COPASI - A Complex Pathway Simulator. *Bioinformatics*, 22(24): 3.067-3.074, 2006. Disponível em: <DOI:10.1093/bioinformatics/btl485>. Acesso em: 23 nov. 2022.
- INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION (IEC). *IEC 31010. Gestão de Riscos: técnicas para o processo de avaliação de riscos*. Rio de Janeiro: ABNT, 2021.
- JAGANNATH, A. & TSUCHIDO, T. Predictive microbiology: a review. *Biocontrol Science*, 8(1): 1-7, 2003.
- JIANG, W. *et al.* The role of predictive biopharmaceutical modeling and simulation in drug development and regulatory evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 418(2): 151-160, 2011. Disponível em: <DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.07.024>. Acesso em: 6 maio 2023.
- KI, S. A semi-compartmental model describing the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Anesthesia and Pain Medicine*, 15(1): 1-7, 2020. Disponível em: <DOI:10.17085/apm.2020.15.1.1>. Acesso em: 3 maio 2023.
- KOLLURI, S. *et al.* Machine learning and artificial intelligence in pharmaceutical research and development: a review. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 24: 19, 2022. Disponível em: <DOI: 10.1208/s12248-021-00644-3>. Acesso em: 4 abr. 2023.
- LARIMORE, W. E. Predictive inference, sufficiency, entropy and an asymptotic likelihood principle. *Biometrika*, 70(1): 175-181, 1983. Disponível em: <DOI:10.1093/biomet/70.1.175>. Acesso em: 9 nov. 2022.
- LEIBOVICH, N; BARKAI, E. Aging Wiener-Khinchin Theorem. *Physical Review Letters*, vol. 115, n. 8, p.080602-080608, 2015. Disponível em: <DOI: 10.1103/PhysRevLett.115.080602>. Acesso em: 11 abr. 2023.
- LI, H; XIE, G; EDMONDSON, A. Evolution and limitations of primary mathematical models in predictive microbiology. *British Food Journal*, 109(8): 608-626, 2007. Disponível em: <DOI:10.1108/00070700710772408>. Acesso em: 2 nov. 2022.
- LI, N. & ZHU, W. A Bayesian approach for subgroup analysis. *Biometrical Journal*, 2200231, 2023. Disponível em: <DOI:10.1002/bimj.202200231>. Acesso em: 1º maio 2023.
- LIU, L. *et al.* A General accelerated degradation model based on the wiener process. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 9: 981, 2016. Disponível em: <DOI: 10.3390/ma9120981.> Acesso em: 11 abr. 2023.
- LIU, W; YANG, W.-A. & YOU, Y. Three-Stage wiener-process-based model for remaining useful life prediction of a cutting tool in high-speed milling. *Sensors*, 22: 4.763, 2022. DOI: 10.3390/s22134763. Acesso em: 14 abr. 2023.
- MARMARELIS, V. Z. & BERGER, T. W. General methodology for nonlinear modeling of neural systems with Poisson point-process inputs. *Mathematical Biosciences*, 196(1): 1-13, 2005. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.mbs.2005.04.002>. Acesso em: 5 abr. 2023.

- MCMEEKIN, T. A. & ROSS, T. Predictive microbiology: providing a knowledge-based framework for change management. *International Journal of Food Microbiology*, 78: 133-153, 2002. Disponível em: <DOI: 10.1016/s0168-1605(02)00231-3>. Acesso em: 29 out. 2022.
- NAKASHIMA, S. M. K. *et al.* Revisão: aspectos básicos da microbiologia preditiva. *Brazilian Journal of Food Technology*, 3: 41-51, 2000. Acesso em: 26 mar. 2023.
- OISHI, W. *et al.* Hierarchical Bayesian modeling for predictive environmental microbiology toward a safe use of human excreta: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Environmental Management*, 284: 112088, 2021. Disponível em: <DOI:10.1016/j.jenvman.2021.112088>. Acesso em: 9 nov. 2022.
- ORLANDI, F.; RUGA, L. & FORNACIARI, M. Willow phenological modelling at different altitudes in central Italy. *Environmental Monitoring and Assessment*, 192: 737, 2020. Disponível em: <DOI:10.1007/s10661-020-08702-7>. Acesso em: 2 nov. 2022.
- OWEN, R. K; et al. Multivariate network meta-analysis incorporating class effects. *BMC Medical Research Methodology*, 20: 184, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1186/s12874-020-01025-8>. Acesso em: 27 out. 2022.
- PÉREZ-RODRÍGUEZ, F. & VALERO, A. *Predictive Microbiology in Foods*. Cambridge: Woodhead Publishing, 2011.
- PÉREZ-RODRÍGUEZ, F. *et al.* Special issue on 10th international conference of predictive modelling in foods: towards a new paradigm in predictive microbiology. *International Journal of Food Microbiology*, 291: 65-66, 2019. Disponível em: <DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.010>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- POUILLOT, R. & LUBRAN, M. B. Predictive microbiology models vs. modeling microbial growth within *Listeria monocytogenes* risk assessment: what parameters matter and why. *Food Microbiology*, 28: 720-726, 2011. Disponível em: <DOI:10.1016/j.fm.2010.06.002>. Acesso em: 8 dez. 2022.
- POURMOHAMAD, T. & NG, H. K. T. Statistical modeling approaches for the comparison of dissolution profiles. *Pharmaceutical Statistics*, 22(2): 328-348, 2023. Disponível em: <DOI:10.1002/pst.2274>. Acesso em: 10 maio 2023.
- QIAN, C. *et al.* Microbiological predictive modeling and risk analysis based on the one-step kinetic integrated Wiener process. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 75, 2022. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.ifset.2021.102912>. Acesso em: 15 abr. 2023.
- RAMOS, G. L. P. A. *et al.* Quantitative microbiological risk assessment in dairy products: Concepts and applications. *Trends in Food Science & Technology*, 111: 610-616, 2021. Disponível em: <DOI:10.1016/j.tifs.2021.03.017>. Acesso em: 4 dez. de 2022.
- RENNER, I. W; WARTON, D. I. Equivalence of MAXENT and Poisson Point Process Models for Species Distribution Modeling in Ecology. *Biometrics*, 69: 274-281, 2013. Disponível em: <DOI:10.1111/j.1541-0420.2012.01824.x>. Acesso em: 29 nov. 2022.
- SPAHN, P. N. *et al.* Predictive glycoengineering of biosimilars using a Markov chain glycosylation model. *Biotechnology Journal*, 12: 1600489, 2017. Disponível em: <DOI:10.1002/biot.201600489>. Acesso em: 2 mar. 2023.
- SWINNEN, I. A. M. *et al.* Predictive modelling of the microbial lag phase: a review. *International Journal of Food Microbiology*, 94: 137-159, 2004. Disponível em: <DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2004.01.006>. Acesso em: 27 out. 2022.
- TAKADA, T; et al. Internal-external cross-validation helped to evaluate the generalizability of prediction models in large clustered datasets. *Journal of Clinical Epidemiology*, 137: 83-91, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.025>. Acesso em: 14 nov. 2022.
- TSALOUMI, S. *et al.* Development and validation of a mathematical model for pseudomonads growth as a basis for predicting spoilage of fresh poultry breast and thigh fillets. *Poultry Science*, 101: 101985, 2022. Disponível em: <DOI:10.1016/j.psj.2022.101985>. Acesso em: 14 nov. 2022.
- WHITING, R. C. & BUCHANAN, R. L. Letters to the Editor: a classification of models in predictive microbiology - a reply to K. R. Davey. *Food Microbiology*, 10: 175-177, 1993.
- ZHANG, P; *et al.* Usage of compartmental models in predicting Covid-19 Outbreaks. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 24: 98, 2022. Disponível em: <DOI:10.1208/s12248-022-00743-9>. Acesso em: 23 abr. 2023.

Built to suit: o modelo de contratação aplicado ao Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde

*Cristiane Frensch Pereira
Maria da Luz Fernandes Leal
Artur Roberto Couto*

O Brasil é um país de dimensão continental, com enorme população e mercado, porém altamente dependente de importação de matérias-primas, insumos estratégicos, de tecnologia e de equipamentos laboratoriais, assim tornando o sistema de saúde altamente vulnerável a qualquer problema nas políticas internacionais e oscilações do mercado. Essa situação fragiliza as políticas públicas, como ocorreu no enfrentamento inicial da pandemia de covid-19, em que o país teve dificuldade de adquirir os respiradores, outros equipamentos hospitalares e até máscara protetora para os profissionais da saúde e da população em geral. Nesse sentido, no geral, houve grande dificuldade para importar em virtude da enorme demanda mundial e escassez dos produtos (Tenente, 2020).

No campo de soros e vacinas, o Brasil sempre demonstrou avanço quando houve a necessidade de enfrentamento de surtos ou epidemias afetando a saúde pública. Foi assim no início do século, quando o presidente Rodrigues Alves criou o Instituto Soroterápico Federal em 1900, com a missão de desenvolver e produzir soros e vacinas para combater a peste bubônica, a varíola e a febre amarela que acometiam a cidade do Rio de Janeiro. Posteriormente, com a erradicação da varíola no início da década de 70 foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI). Logo depois houve a epidemia de meningite meningocócica, evidenciando o grande despreparo do país em enfrentar este novo problema (Azevedo *et al.*, 2007). Em 1976, foi criado o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que com o apoio do PNI, do Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (Pasni) e de todos os governantes que assumiram o Ministério da Saúde (MS), expandiu seu parque fabril, aumentando seu portfólio de produtos estratégicos para os programas de governo, assim contribuindo decisivamente para o abastecimento do país e para a ampliação do acesso à população.

Na pandemia de covid-19, dentre muitos desafios, o Instituto enfrentou a internalização da tecnologia de produção da vacina recombinante da AstraZeneca/Oxford em tempo recorde. Em dez meses, passou a produzir esta vacina totalmente nacionalizada¹ e iniciou o fornecimento para o Ministério da Saúde (Fiocruz, 2022). Isso demonstra, mais uma vez, a importância de haver uma capacidade tecnológica instalada no país, visando evitar desabastecimento e aumentar o acesso aos insumos estratégicos para saúde à população em geral.

No entanto, já há alguns anos, suas operações de produção vêm atuando no limite da capacidade instalada. Além disso, existem inúmeros novos produtos e serviços que estão sendo demandados pelo PNI e pelos programas de saúde do MS, de forma a ampliar o acesso da população a esses produtos. Para conferir maior segurança às operações de produção, atender às novas e importantes demandas de produtos e às crescentes exigências regulatórias, é absolutamente necessário ampliar a capacidade de produção e fornecimento de Bio-Manguinhos.

Diante de todo o exposto e considerando a escassez de espaço no *campus* Manguinhos/Rio de Janeiro (RJ), em 2010, decidiu-se desenvolver o projeto estratégico de expansão, localizado no Distrito de Santa Cruz (RJ), denominado: Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde (Cibs). O Cibs abrigará plantas de produção, garantia e controle de qualidade, armazenamento de matérias-primas e produtos terminados, rotulagem e embalagem, central de utilidades, administração e unidades de suporte.

Não se pretende explorar o modelo *Built to Suit* (BTS), a legislação envolvida, nem a forma de aplicação, pois essas informações estão disponíveis no processo licitatório. O objetivo é, na verdade, trazer à tona todo o esforço realizado pelos administradores públicos para buscar uma solução viável e eficiente na concretização de um empreendimento que é estruturante não somente para Bio-Manguinhos/Fiocruz, mas principalmente para o país.

IMPORTÂNCIA DO CIBS

O Cibs visa aumentar a capacidade de processamento final de Bio-Manguinhos, permitindo ampliar significativamente a disponibilidade de produtos ao Sistema Único de Saúde (SUS), e, futuramente, às Agências das Nações Unidas tendo capacidade produtiva instalada. Tudo isso será feito para que, junto com outras instâncias do governo, possa contribuir na erradicação e prevenção de doenças, bem como no controle de pandemias como ocorreu recentemente com a covid-19.

Vale ainda indicar os prováveis benefícios com o *transbordamento* das atividades de produção de imunobiológicos a serem desenvolvidas no Cibs, que enriquecem a cadeia de valor, não somente em termos de adensamento industrial, como também em termos de geração de riqueza. Dentre eles, de acordo com Pereira (2009), é possível citar: a geração de empregos no país, a qualificação da mão de obra dos profissionais que atuarão no empreendimento e dos fornecedores de insumos (em menor grau). Também não se pode deixar de mencionar o desenvolvimento econômico e social da região, bem como os impostos que serão arrecadados pelas empresas prestadoras de serviços. Acrescenta-se ainda a redução dos custos dos programas públicos de saúde, quer pela oferta dos produtos com preços mais baixos, quer pela atuação como regulador de mercado.

De acordo com Couto (2021), é possível observar a importância técnica, econômica e política do projeto.

Para Bio-Manguinhos/Fiocruz:

- Certificação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Organização Mundial da Saúde (OMS), Food and Drug Administration (FDA), Agência Europeia de Medicamentos (Ema);

¹ A completa nacionalização ocorreu em 07/01/2022 com a publicação no DOU da Resolução-RE N. 35 de 06/01/2022 da Anvisa.

- Maior segurança operacional;
- Maior capacidade de produção;
- Domínio de novas tecnologias;
- Melhor ambiente para inovação e incorporação tecnológica;
- Garantia de viabilidade econômica

Para o Ministério da Saúde e Governo Local:

- Maior quantitativo dos produtos da linha atual de produção;
- Fortalecimento e ampliação dos programas atuais (PNI, Programa de Medicamentos Excepcionais (PME));
- Possibilidade de redução gradual nos preços dos produtos;
- Redução no *déficit* da balança comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (Ceis);
- Geração de empregos durante a construção e depois com a operação;
- Desenvolvimento econômico e social;
- Repercussão positiva.

Para as Agências das Nações Unidas, países em desenvolvimento e outros:

- Acesso a produtos escassos no mercado internacional (vacinas de Febre Amarela, vacina de sarampo e rubéola etc.);
- Melhoria das condições em países pobres/ em desenvolvimento.

Em complementação aos benefícios citados anteriormente, a inserção do empreendimento no Plano Plurianual de Investimentos do Governo Federal (PPA) e a formalização do mesmo como um Projeto Estratégico do Ministério da Saúde conforme Portaria n. 3.876/2018 denotam a importância da construção do complexo. Caso tenha moderna infraestrutura à disposição, o instituto terá capacidade de incorporar novas tecnologias de produção. Consequentemente, o Cibs poderá ser o maior centro de produção de produtos biológicos da América Latina e um dos mais modernos do mundo, concebido a partir de tecnologias avançadas para a produção de biológicos, tornando o país mais competitivo no setor de biotecnologia.

Modelo de contratação do novo empreendimento

A modalidade de contratos BTS já vinha sendo adotada no Brasil pela iniciativa privada há anos, uma influência direta dos Estados Unidos, onde era praticada (Sousa, 2020). De acordo com Ferriani (2013), esses contratos são denominados, em tradução livre, de *construídos para servir*, porém, assumem o significado de construídos sob medida. Isso se dá, pois, juridicamente, são contratos de locação de bens imóveis urbanos, nos quais o locador investe seu próprio dinheiro na construção ou reforma substancial do imóvel, sob medida para atender às necessidades previamente determinadas pelo locatário.

Segundo Nakamura (2016), a expansão do mercado imobiliário foi o motivador para a modalidade de contrato BTS começar a ser utilizada no Brasil, sobretudo alavancado pela necessidade das empresas se instalarem em imóveis apropriados às suas especificidades e sem a exigência de imobilizarem o seu capital. Referia-se a um contrato incomum, regulamentado *a posteriori* pela lei 12.744/2012 e, por fim, pela lei 13.190/2015 que preconizou tal modalidade de contratação para a administração pública.

Ademais, de acordo com Santos e Souza (2021), nessa modalidade de contratação, o aporte financeiro realiza-se de forma delongada, diferentemente do que ocorreria em uma obra ou serviço de engenharia executado às expensas do Poder Público. O BTS auxilia na desoneração imediata do investimento público com a execução de infraestrutura.

No caso do Cibs, previamente à definição do modelo BTS, algumas alternativas foram exploradas. A primeira delas foi a tentativa de obtenção de recursos do tesouro na rubrica de investimento, isso porque Bio-Manguinhos/Fiocruz é uma instituição pública federal vinculada ao MS. No entanto não havia disponibilidade de recursos nesta rubrica, no montante necessário à realização do empreendimento.

Por se tratar de um projeto vultuoso, não houve recursos orçamentários suficientes para abarcar o custo total do empreendimento sem comprometer o orçamento de Bio-Manguinhos. Outrossim, levando-se em consideração o fluxo de caixa necessário, em face das experiências anteriores malsucedidas, optou-se por mudar a estratégia e buscar um modelo independente do orçamento da União de forma a agilizar o processo de construção. Os modelos existentes e estudados foram o BTS e a Parceria Público Privada (PPP).

Além da questão orçamentária, outra condição essencial era ter o controle da operação de produção, mas o modelo PPP não permite isso, pois a operação é da concessionária. O terceiro ponto vital é a existência do entendimento de que o modelo BTS pode ser pago como custeio e o bem ser revertido a Bio-Manguinhos/Fiocruz ao final do pagamento dos aluguéis, contudo, esta matéria ainda precisa de regulamentação.

Segundo o site da Fiocruz de 29 de maio de 2013, o Tribunal de Contas da União (TCU) expediu orientação a respeito da legalidade da Administração Pública firmar esse tipo de modalidade contratual em que o locador se responsabiliza pela construção do imóvel e suas instalações, customizados para atender às específicas necessidades da Administração, com vistas a locá-los por longo termo, com ou sem a possibilidade de reversão do bem ao final do contrato.

O valor a ser investido no Cibs é de cerca de R\$5 bilhões. Por este modelo, o financiamento é privado, pago por Bio-Manguinhos na forma de aluguel, com reversão do patrimônio no prazo de 15 anos. Além do montante privado a ser investido, já houve investimento do orçamento público no valor de R\$1,23 bilhões.

Após discussões envolvendo vários atores do governo, Presidência da Fiocruz, Ministério da Saúde, Tribunal de Contas da União, Casa Civil e especialistas, apenas em 05 de fevereiro de 2021 foi publicado o edital para realização do Regime Diferenciado de Contratação (RDC) Presencial n. 0001/2021, que tem por objetivo a contratação do investidor para construção do imóvel, pelo regime BTS. Em 06 de dezembro de 2021, foi divulgado o vencedor no Diário Oficial da União, conforme site Bio-Manguinhos/Fiocruz: GRT Partners Capital e Participações Ltda. A empresa é representada por um consórcio em que há empresas que vão construir ou financiar o projeto. Mubadala Investment Company, International Finance Corporation (IFC) e Banco Nacional do Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) são os investidores. As empresas envolvidas na construção da planta são a Toyo Setal, a Solufarma do Brasil, Afonso França e Engeform.

O contrato para a construção do empreendimento foi assinado, estando o efetivo início da construção previsto para setembro do corrente ano, com a emissão da Ordem de Serviço. Durante este período, estão ocorrendo reuniões técnicas entre o consórcio construtor/investidor e Bio-Manguinhos para ajustes do cronograma apresentado, dimensionamento das equipes que atuarão nas diferentes frentes e organização dos escritórios de campo e canteiros de obra.

São inúmeras variáveis administrativas, jurídicas, técnicas, tecnológicas, operacionais, envolvendo diversas especialidades e peritos em engenharia de construção, de desenvolvimento tecnológico, de produção, de administração, de logística e de informática, estabelecendo uma gama de conhecimentos que necessitam ser aplicados de forma integrada, concomitante e de forma contínua. Dessa forma, o empreendimento demandará um modelo de gerenciamento que lide com esta complexidade, integrando as diversas dimensões necessárias e mitigando os riscos para o alcance dos resultados esperados. Soma-se a isso, o tipo de instalação a ser construída, sujeita também a um ambiente sanitário altamente regulado, de grande magnitude, envolvendo uma área de 580 mil m² com 343 mil m² de área a ser construída, que se configura como o maior centro de processamento final de imunobiológicos da América Latina e o maior investimento do Governo Federal, com aporte de grande volume de recursos públicos.

A modalidade de construção desse empreendimento, no serviço público federal, neste montante e nesta complexidade, é inovadora.

São considerados pontos fortes do BTS:

- Ausência de elevado investimento inicial;
- Contratação de investidor para construção e entrega do empreendimento e pagamento do aluguel a partir da entrega final;
- O pagamento dos aluguéis passa a contar a partir da entrega do empreendimento por um período de 15 a 20 anos;
- A eliminação das discussões a respeito de mudança no projeto, uma vez que o contratante é obrigado a fornecer um projeto executivo e não pode ser alterado durante a construção, a não ser por casos de força maior e formalmente acordado pelas partes;
- Investimento de curto prazo com pagamento no longo prazo;
- Obrigação da contratante fazer estudos de viabilidade econômica, de forma robusta, com o objetivo de atrair o investidor. Precisa também demonstrar capacidade de geração de caixa ao longo dos prazos para pagamentos de aluguéis;
- Expectativa de término da obra dentro do cronograma estabelecido, uma vez que o investidor só recebe após a entrega do conjunto contratado;
- Riscos alocados também no investidor.

Considerando o baixo poder de investimento dos governos municipais, estaduais e federal, a busca por um modelo de investimento que não onere a curto prazo os cofres governamentais traz a oportunidade de girar a economia com baixo endividamento, criação de empregos e capacitação tecnológica. As PPP do Governo Federal ainda não deslançaram e não se tem, até o momento, nenhum caso de sucesso. Apenas as privatizações conseguiram trazer um alívio no caixa do governo, porém, dependendo do cenário político, pode ocorrer alteração a todo tempo.

O BTS, muito utilizado pelas empresas privadas e em alguns casos pela esfera estadual e municipal, ainda é um tema novo na esfera federal. Dado o potencial de utilização, é preciso ser mais bem explorado, principalmente o Ceis, considerando o parque público que se encontra em condições muitas vezes precárias, sem investimento e o pressionado pelas regulamentações sanitárias.

TENDÊNCIAS

A utilização do modelo BTS em Bio-Manguinhos, dada sua especificidade, permitirá que outras instituições públicas utilizem o mesmo recurso para melhorar suas instalações, sobretudo considerando a escassez de recursos públicos disponíveis para a realização de obras, e não ser necessário entrar com recursos de investimento inicial. Adicionalmente, contribuirá com a discussão sobre o Ceis e a autossuficiência nacional em imunobiológicos considerando que essa construção somente é possível graças a existência de base sólida de conhecimento produtiva, tecnológica e gerencial. Além disso, proverá informações e casos práticos para aprimorar a legislação vigente sobre o tema.

No que tange aos avisos de chamamento público seguindo o modelo BTS publicizado no Diário Oficial da União para o período dos 5 anos,² podemos inferir que essa modalidade está em ascensão. Para o ano de 2019, quatro avisos de chamamento público foram publicados e, para os anos subsequentes: 9, 29 e 15 avisos.

Adicionalmente, verifica-se que o Ministério da Economia foi o que mais utilizou essa modalidade, tanto em quantidade quanto em valor. Com relação ao objeto, excetuando o processo de Bio-Manguinhos, foi possível observar um processo para construção de escola, um para centro hospitalar e os demais para a mudança de sede de agências bancárias, do tribunal regional eleitoral e sede de outros órgãos. Das Unidades Federativas, o estado do Maranhão foi o que mais realizou processos administrativos, e, 22 estados utilizaram essa modalidade demonstrando que será uma tendência na esfera pública.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, Bio-Manguinhos vem inovando em vários aspectos desde a sua criação. É possível citar o início da década de 80 por intermédio dos acordos de absorção de tecnologia com o governo japonês, que possibilitaram a produção nacional da vacina de sarampo e poliomielite. Em 1998, também negociou o primeiro acordo de transferência de tecnologia de vacinas com uma *big pharma*, que impulsionou o instituto a um novo patamar nos conceitos de qualidade cujo modelo deu origem às Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: a primeira indústria nacional a obter a pré-qualificação de uma vacina pela OMS e a exportar para mais de 70 países.

Outras iniciativas de inovação em gestão também merecem ser citadas, como o estudo da mudança do modelo jurídico do instituto, e a proposta de criação de uma empresa pública controlada pela Fiocruz (SILVA, É. *et al.*, 2017). Considerando os vários casos de sucesso apresentados, o avanço da ciência em novas formas de tratamento e o aumento da demanda para os produtos já existentes, conclui-se que a utilização da legislação recente para desonerar os cofres públicos e consolidar o parque fabril já deveria estar há tempos na pauta da agenda estratégica do país.

² Os anos de 2018 e 2022 foram retirados na análise.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, N. *et al.* *Inovação em Saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2007.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Publicado resultado da licitação do complexo industrial de biotecnologia em saúde da Fiocruz. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/publicado-resultado-da-licitacao-do-complexo-industrial-de-biotecnologia-em-saude-da-fiocruz>>. Acesso em: 23 de jun. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.876, de 6 dez. 2018. Definir como projeto estratégico para fins do artigo 33, § 7º, inciso “V”, da Lei n. 12.712, de 30 de agosto de 2012, a execução do projeto Operação do Novo Centro de Processamento Final - NCPFI, pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/Fiocruz, na modalidade “Built to Suit” ou Locação Sob Medida, contemplando a execução, por locador, das obras de construção e o fornecimento de equipamentos de utilidades e materiais conforme as especificações constantes do projeto executivo. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2018. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt3876_11_12_2018.html>. Acesso em: 18 maio 2023.
- COUTO, A. R. Apresentação institucional realizada para o Ministro da Saúde. Rio de Janeiro, 2021.
- FERRIANI, A. O Contrato built to suit e a lei 12.744/12. Migalhas, 16 jan. 2013. Disponível em: <www.migalhas.com.br/coluna/civilizalhas/170851/o-contrato-built-to-suit-e-a-lei-12744-12>. Acesso em: 23 jun. 2023.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz libera primeira vacina covid-19 nacional. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 22 fev. 2022. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-libera-primeira-vacina-covid-19-nacional>>. Acesso em 23 de jun. 2023.
- GADELHA, C. A. G. & TEMPORÃO, J. G. Desenvolvimento, Inovação e Saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6): 1.891-1.902, 2018. Disponível em: <DOI 10.1590/1413-81232018236.06482018>. Acesso em: fev. 2023.
- NAKAMURA, A. L. S. O Built to suit e a administração pública. *Revista Jurídica Cesumar*, 16(2): 349-374, 2016.
- PEREIRA, C. F. *Alianças Estratégicas: um estudo de caso do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde*, 2009. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Universidade Cândido Mendes.
- SANTOS, R. C. & SOUZA, L. F. O contrato built to suit na esfera pública e a nova lei de licitações brasileira. *Revista Eurolatinoamericana de Derecho Administrativo*, 8(2): 157-184, 2021. Disponível em: <DOI 10.14409/redoeda.v8i2.10447>. Acesso em: fev. 2023.
- SILVA, É. *et al.* *Inovação na Gestão Pública: a construção da empresa Bio-Manguinhos*. Porto Alegre: Bookman, 2017.
- SOUSA, A. B. *Os Contratos Built to Suit à Luz da Legislação Brasileira*, 2020. Trabalho de Conclusão de Curso, Vitória: Faculdade de Direito de Vitória.
- TENENTE, L. ‘Guerra’ entre países por respiradores mecânicos e produção nacional insuficiente são entrave para o combate ao coronavírus no Brasil. *G1*. Rio de Janeiro, 5 abr. 2020. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/04/05/guerra-entre-paises-por-respiradores-mecanicos-e-producao-nacional-insuficiente-sao-entrave-para-o-combate-ao-coronavirus-no-brasil.ghtml>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

A indústria biofarmacêutica e o *Environmental, Social and Governance (ESG)*: conceitos, práticas, perspectivas e tendências

*Caroline Mendonça Horato
Jorge Carlos Santos da Costa*

Uma das maiores preocupações mundiais atuais se refere ao desenvolvimento da sociedade de modo sustentável. Tal fato fica claro pelo elevado número de iniciativas globais que vêm sendo propostas por instituições e associações mundiais, como o Protocolo de Kyoto, o Acordo de Copenhague, a Iniciativa do Ar Limpo, e os 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas (ONU).

De acordo com Comissão Mundial sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, criada pelas Nações Unidas (1988), o termo sustentabilidade se refere à capacidade de atender as necessidades humanas sem comprometer a capacidade das gerações futuras de atender as suas próprias necessidades.

Além dos recursos naturais, o ser humano também requer recursos sociais e econômicos para prosperar e, assim, na maioria das definições de sustentabilidade, há um nível igual de preocupação com as questões necessária para o desenvolvimento ambiental, social e o econômico. Com foco no desenvolvimento econômico sustentável, a aplicação de práticas Environmental, Social and Governance (ESG) vem ganhando força nos últimos anos.

O escopo do ESG se baseia na definição de sustentabilidade que inclui critérios ambientais, sociais e de governança, e assim, vai além de ações para contenção de danos a natureza, tratando a respeito da implementação de uma cultura empresarial preocupada com as relações estabelecidas com todos os níveis de seus colaboradores, com as ações para desenvolvimento da sociedade, com o tratamento e as oportunidades conferidas às minorias, com as ações tomadas para promover a diversidade, e finalmente com as medidas adotadas para combater fraudes e corrupção (Freitas & Garcia, 2018).

Segundo Claro, Claro e Amâncio (2018), um aspecto central do tema em questão é o balanceamento da proteção ambiental com o desenvolvimento social e econômico, induzindo um espírito de responsabilidade comum como processo de mudança, no qual a exploração de recursos materiais, os investimentos financeiros e as rotas de desenvolvimento tecnológico deverão adquirir sentido harmonioso.

Nesse sentido, as empresas e instituições capazes de alinhar seus interesses com o desenvolvimento de uma sociedade, como a descrita nos 17 Objetivos do Desenvolvimento Sustentável da ONU, estão mais propensas a criar valor de mercado a longo prazo, uma vez que geram resultados positivos para seus negócios, para o sistema econômico, para a sociedade e para o planeta.

À medida que o tema ESG ganha mais tração nos diversos segmentos, a análise desta temática no setor farmacêutico também se faz necessária em virtude do impacto dos processos e produtos do segmento na sociedade. Este capítulo se propõe a estimular a reflexão referente ao papel das empresas, especialmente as indústrias farmacêuticas no mundo globalizado, e a levantar questões instigantes com relação as práticas atuais e perspectivas de atuação na abordagem ESG.

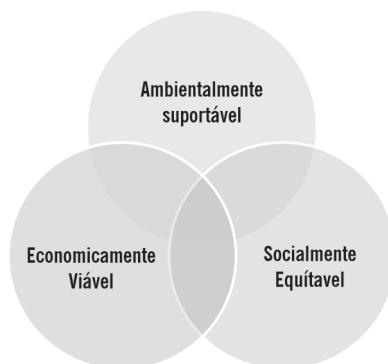
EVOLUÇÃO CONCEITUAL

Nos últimos anos, o mundo corporativo foi tomado pela sigla ESG ou, em português, ASG – Ambiental, Social e Governança, que pode ser definida como um conjunto de padrões e normas para as operações de uma empresa que os investidores socialmente conscientes utilizam para avaliar potenciais investimentos (Pacto Global Rede Brasil & Stilingue, 2021).

Embora o assunto tenha ganhado maior destaque nos últimos anos, a preocupação com questões ambientais, sociais e de governança não é nova em nossa sociedade. O conceito advém da ideia do *triple bottom line* (tripé da sustentabilidade), formulado pelo sociólogo e consultor britânico, decano do movimento da sustentabilidade corporativa, John Elkington, na década de 90, que propunha adicionar à ótica econômica de entendimento dos negócios também as dimensões ambientais e sociais (Haddock, 2018). O conceito do *triple bottom line* é também conhecido por 3P – *people, planet e profit*, que em português, seria pessoas, planeta e lucro.

Avaliando esses conceitos separadamente, tem-se que: econômico, tem como objetivo a obtenção de lucro e investimentos viáveis e atraentes; ambiental, tem como finalidade examinar a interação de processos com o meio ambiente sem lhe causar danos irreversíveis; e social, se preocupa com o estabelecimento de ações e relações justas (Freitas & Garcia, 2018). Juntos, no entanto, estes três pilares se relacionam de tal forma que a interseção entre dois pilares resulta em viável, equitável e suportável, e dos três, resultaria no alcance da sustentabilidade, conforme Figura 1.

Figura 1 – *triple bottom line* (tripé da sustentabilidade)



Fonte: *triple bottom line compliance* (Haddock B.)

Em 2000, foi lançado pelo então secretário-geral da ONU, Kofi Annan, o Pacto Global, com o objetivo de encorajar o diálogo entre empresas, governos e a sociedade civil, com o propósito de buscar o desenvolvimento sustentável de um mercado global mais justo e inclusivo.

Com isso, o termo ESG derivou da publicação do relatório “Who Cares Wins, Connecting Financial Markets to a Changing World”, uma iniciativa desenvolvida pelo Pacto Global, juntamente com o Banco Mundial em 2005, que visava conscientizar sobre a necessidade de incorporação de fatores ambientais, sociais e de governança nos mercados de capitais, a fim de garantir mercados mais sustentáveis e melhores resultados para as sociedades. Concomitantemente, a Iniciativa Financeira do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (Unep/FI) produziu o “Relatório Freshfield”, que demonstrou que as questões ESG são relevantes para a avaliação financeira.

Assim, com esses dois relatórios e com a iniciativa de investidores da Unep/FI e do Pacto Global da ONU, foi formada a estrutura para o lançamento dos Princípios para o Investimento Responsável (PRI), que conta com seis princípios e promove a integração do ESG na análise e tomada de decisões por meio de liderança inovadora e criação de ferramentas, orientação e engajamento. Atualmente existem diversos índices ESG da bolsa de valores, tais como: Índice de Sustentabilidade Empresarial (ISE), Índice Carbono Eficiente (ICO₂), S&P Dow Jones Índices (DJSI) que são utilizados para mensurar as práticas institucionais e são observados pela perspectiva de investidores.

Ademais, apesar de ter sido cunhado em 2005, o termo ESG ganhou destaque apenas nos últimos anos, mais precisamente em agosto de 2019, quando presidentes de megaempresas, organização mais conhecida como *Business Roundtable*, lançaram um manifesto assinado por 181 CEOs de grandes empresas americanas reafirmando o compromisso e priorizando o desenvolvimento sustentável e a responsabilidade social corporativa.

PILARES DA SUSTENTABILIDADE NA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA

Pilar social na indústria biofarmacêutica

Historicamente a indústria farmacêutica e as indústrias de biociências adotaram o pilar social do ESG como norte e direcionador dos seus processos e negócios em virtude dos impactos que geram à sociedade. Os medicamentos, produtos oriundos da indústria farmacêutica, possibilitam a prevenção (vacinas), o tratamento e cura de doenças e propiciam o aumento da qualidade e expectativa de vida das pessoas.

De forma ainda mais específica, atuam os laboratórios oficiais farmacêuticos (LOF). De acordo com Tigre e colaboradores (2016), se destacam entre as suas principais funções: produção de medicamentos; suporte em graves necessidades de saúde pública; implementação do desenvolvimento tecnológico do setor farmacêutico por meio do desenvolvimento, apropriação ou transferência de tecnologia; capacitação de recursos humanos; busca por novos fármacos, priorizando os de enfrentamento das doenças negligenciadas; regulamentação de mercados via preços; indução de mercados e desenvolvimento tecnológicos via políticas públicas.

Segundo Soschinsk, Brandt e Klann (2019), os *stakeholders* consideram uma empresa socialmente responsável quando ela se envolve em questões sociais, desenvolve capacidade de resposta às demandas dos interessados e se mostra responsável para com a sociedade, voluntariamente. De forma prática, destacam-se diversos indicadores os quais podem fornecer indícios sobre um comportamento responsável, por exemplo, a maneira como a empresa se relaciona com funcionários, a existência de orçamentos e investimentos dedicados à responsabilidade social corporativa (RSC), a comunicação corporativa de relatórios e a relação da empresa com *stakeholders*.

É fato que empresas farmacêuticas e de biociências têm um grande e crescente impacto sobre a saúde da sociedade, e à medida que o tema ESG ganha maior destaque, a análise sobre o papel do setor no bem-estar social aumenta. Além de preocupação e obrigação, inclusive regulada, com relação a saúde e segurança dos pacientes e com a qualidade dos produtos ofertados e disponibilizados, a indústria farmacêutica pode ampliar o olhar sobre questões que impactam a responsabilidade social deste segmento, tais como:

- Ampliação de acesso aos medicamentos e terapias: estabelecimento de programas que facilitam o acesso a medicamentos, como os de alto custo e alta complexidade aos pacientes e familiares para compra direta de fármacos destinados ao tratamento de doenças oncológicas, raras e imunossupressoras;
- Estudos clínicos e inclusão: adoção e incorporação precoce de diversidade e equidade em ensaios clínicos para pesquisa e desenvolvimento tecnológico;
- Cadeias de suprimento: estabelecimento de programas de gestão de fornecedores e cadeia de suprimentos baseada na diversidade e em avaliação de riscos;
- Diversidade, inclusão e voluntariado: estabelecimento de programas internos que promovam a diversidade, inclusão e equidade, tais como programas de recrutamento e mentoria, de diversidade e que incentivam o voluntariado dos colaboradores;
- Comunidade e entorno: estabelecimento de programas/ações sociais nas comunidades e entornos com cunhos éticos, transparentes voltados para o desenvolvimento da comunidade existente em torno do seu empreendimento, incluindo a preservação do meio ambiente, redução de desigualdades e respeito à diversidade;
- Atenção, saúde e segurança dos colaboradores: estabelecimento de programas internos que promovam a saúde, segurança e qualidade de vida dos colaboradores, bem como um ambiente justo e seguro;
- Comunicação corporativa: estabelecimento de canais de comunicação corporativa com profissionais da saúde, pacientes, comunidades do entorno e demais *stakeholders* sobre os produtos, estudos e projetos em desenvolvimento.

Pilar ambiental na indústria biofarmacêutica

A sustentabilidade ambiental remete à forma como nós, seres humanos, fazemos uso dos recursos naturais disponíveis no planeta para prover as nossas necessidades, mas sem que isso atrapalhe o suprimento desses mesmos bens e recursos para as gerações descendentes. No pilar ambiental, em que o termo sustentabilidade é empregado recorrentemente, se faz referência a um planeta sadio, no qual as pessoas possam encontrar as condições necessárias para a sobrevivência, de geração em geração (Claro, Claro & Amâncio, 2018).

Para Rebello de Oliveira e colaboradores (2012), a dimensão ecológica, ou ambiental, pode ser dividida em três subdimensões. A primeira foca a ciência ambiental e inclui ecologia, diversidade do hábitat e florestas. A segunda subdimensão inclui qualidade do ar e da água (poluição) e a proteção da saúde humana por meio da redução de contaminação química e da poluição. A terceira subdimensão foca a conservação e a administração de recursos renováveis e não renováveis e pode ser chamada de sustentabilidade dos recursos.

Para a sustentabilidade ecológica no ambiente corporativo, as empresas devem considerar o impacto de suas atividades no ambiente e assim contribuir para a integração da administração ambiental na rotina de trabalho. Na prática, isso significa redução dos efeitos ambientais negativos por meio de monitoramento, integração de tecnologia no processo, análise de ciclo de vida do produto e administração integrada da cadeia de produção (Rebello de Oliveira *et al.*, 2012). A sustentabilidade ambiental pode ser atingida pela promoção de

uma avaliação dos padrões de consumo e modificações desses padrões, principalmente dos recursos exauríveis ou de estoque. Nesse sentido, são diversos os exemplos de ações e programas que promovem o desenvolvimento sustentável ambiental, tais como:

- Educação ambiental corporativa: programa voltado para ações que visam estimular o consumo responsável e consciente dos colaboradores no ambiente de trabalho e extramuro, tais como sobre o consumo e desperdício de água, energia, materiais de consumo como papéis e impressões, descarte correto e adequado de resíduos etc.;
- Energia mais limpa e eficiência energética: qualquer energia que reduz o impacto sobre o meio ambiente, diminuindo o desperdício e o uso de combustíveis fósseis, por exemplo, a energia eólica e solar. As empresas, quando adotam sistemas de energia limpa, se tornam modelos para seus clientes, ampliando a consciência sobre responsabilidades ambientais, além possibilitar redução de gastos e economia, ampliando o conceito também para a esfera da sustentabilidade econômica.
- Desenvolvimento de produtos, processos e tecnologias verdes: desenvolvimento de serviços e produtos com menor degradação possível da natureza, com materiais biodegradáveis, e química verde, por exemplo, e de processos com abordagens mais inovadoras que incorporam conceitos de sustentabilidade com a redução de desperdício de energia, água, insumos e produtos e de menor geração de gases de efeito estufa (GEE);
- Gases de efeito estufa (GEE): desenvolvimento de programas que visam reduzir, controlar e/ou compensar as emissões de GEE;
- Gestão avançada de resíduos: a indústria farmacêutica historicamente gera em toda cadeia produtiva volume significativo de resíduo e este é um dos maiores impactos ambientais do segmento. Além dos processos e aspectos obrigatórios e regularmente estabelecidos nas legislações, podem ser adotadas práticas que visam aprofundar o conceito de gestão de resíduos como a logística reversa e economia circular;
- Eficiência do uso da água: a produção farmacêutica é um processo que faz uso intensivo de água, seja como insumo no processo produtivo, seja como no uso para fins sanitários e em sistemas de utilidades (sistemas de resfriamento, caldeiras etc.), criando assim oportunidade para as empresas considerarem inovações destinadas a diminuir o uso e o desperdício desse recurso;
- Gestão na cadeia de fornecedores: inclusão de critérios de avaliação socioambientais nos programas de avaliação e desenvolvimento de fornecedores e prestadores de serviços.

Pilar de governança corporativa na indústria biofarmacêutica

Quando se aborda o conceito ESG é comum a preocupação e o senso comum com relação aos dois primeiros pilares meio ambiente (E) e social (S), mas é impossível pensar na implementação de estratégias sustentáveis sem uma boa governança corporativa.

A governança é um recurso que traduz os princípios e valores de uma organização em ações que têm um impacto positivo na gestão da empresa. Na prática, a governança engloba o conjunto de estratégias e ações que são realizadas para fortalecer a cultura da empresa e o controle dos processos internos de forma ética, respeitando normas, leis e evitando práticas desleais e corrupção. Esse conjunto de ações e regras vai ajudar no alinhamento do interesse da empresa em relação aos seus principais *stakeholders* (públicos de interesse), que podem englobar gestores, acionistas, investidores, clientes, fornecedores, comunidade do entorno, órgãos do governo e outros (Brandão, Fontes & Muritiba, 2017).

Para chegar nesse patamar desejado de boas práticas, um termo e conceito importante que deve ser abordado e adotado é o *compliance*. Trata-se de um conceito advindo da expressão em inglês *to comply with* – que significa estar em conformidade – e representa as ações que as organizações realizam para direcionar suas atividades com base nas regras e leis do setor e região em que atua.

Para Silveira (2021), são quatro os fundamentos e princípios de uma boa governança corporativa:

- **Transparência:** tem relação com a abertura de fatos positivos e negativos da empresa para seus *stakeholders*; objetiva estabelecer relação de confiança interna e externa;
- **Equidade:** é o tratamento igualitário entre todos os sócios e demais partes interessadas; envolve colocar os *stakeholders* em um mesmo patamar de direitos e responsabilidades;
- **Accountability:** é o conjunto de mecanismos que permitem que os gestores de uma organização prestem contas baseada em documentação clara e sejam responsabilizados por seus atos e omissões;
- **Responsabilidade corporativa:** é o compromisso contínuo de zelar pela sustentabilidade e eficiência operacional da organização, visando a longevidade e incorporando definições de ordens social, ética e ambiental.

São diversas as práticas e estratégias que podem ser adotadas e relacionadas ao fortalecimento das boas práticas de governança corporativa, tais como:

- **Estruturas de apoio à alta gestão:** estabelecimento de conselhos administrativos e comitês de assessoramentos independentes e diversos, que possibilitem uma análise crítica do funcionamento da empresa suportando a alta direção e a tomada de decisão (exemplos: auditoria, finanças, riscos e integridade, cultura e pessoas, ESG etc.);
- **Transparência:** estabelecer um canal de ouvidoria e ter pesquisas contínuas de satisfação com clientes, fornecedores, colaboradores e outros *stakeholders* é essencial para entender e realizar ações para se manter sempre à frente dos problemas e críticas;
- **Riscos, integridade e compliance:** é essencial estar de acordo com a legislação, normas e regulamentos do seu setor de atividade, bem como as normas fiscais, contábeis e trabalhistas, além de ter certificações que chamelem o bom funcionamento da empresa; adicionalmente é de suma importância entender os riscos associados aos negócios e ter de forma proativa um plano de gestão para eliminação ou mitigação destes;
- **Prestação de contas:** demonstrar com transparência seus resultados e operação em relatórios; os principais e mais indicados são o Relatório de Sustentabilidade, que para empresas que adotam o conceito ESG são baseados nas normas e padrões do Global Reporting Initiative (GRI) e o Relatório Financeiro;
- **Diretrizes e políticas:** é importante que sejam estabelecidas regras e padrões para que instituição tenha claramente estabelecido o que pode e o que não pode fazer em seu plano de gestão, tais como: código de ética e conduta, política contra discriminação, política contra suborno e corrupção, políticas de concorrência leal, políticas contra trabalho infantil e análogo a escravo, políticas de gestão da cadeia de fornecimento e vida útil do serviço e produto, políticas de *compliance*, políticas de igualdade de oportunidades e diversidade, políticas ambientais etc; esses e outros documentos e manuais devem ser verificados, analisados e reforçados para que a empresa possa fomentar o pilar do sistema de gestão e de processos para a base do programa ESG.

TENDÊNCIAS E PERSPECTIVAS – POR QUE AS INDÚSTRIAS BIOFARMACÊUTICAS DEVEM SE PREOCUPAR COM ESG?

Há diversos motivos para que a indústria farmacêutica priorize a agenda ESG, e as motivações vão bem além de *fazer um mundo melhor* ou *preservar a natureza*. Quando falamos em ESG, falamos sobre o *core* da estratégia da empresa, sobre garantir-lhe resiliência, competitividade e longevidade.

Um dos principais motivos para priorizar uma agenda ESG é bem palpável: empresas com um melhor desempenho em critérios ESG apresentam também melhores resultados financeiros a longo prazo, além de uma menor volatilidade no seu valor de mercado. A adoção de filtros ESG para a tomada de decisão amplia a competitividade do setor empresarial, no mercado interno ou no exterior, uma vez que, no mundo atual, as empresas são monitoradas de perto pelos seus diversos *stakeholders*, e o uso da cultura ESG é um indicativo de solidez, custos mais baixos, melhor reputação e maior resiliência em meio às incertezas e vulnerabilidades (Pacto Global Rede Brasil & Stilingue, 2021)

Segundo a PwC (2022), uma das maiores empresas de auditoria do mundo, até 2025, 57% dos ativos de fundos mútuos na Europa estarão em fundos que consideram os critérios ESG, o que representa US\$ 8,9 trilhões, em relação a 15,1% em 2019. A tendência é que isso se intensifique em todo o mundo e, em um futuro não muito distante, apenas empresas que incorporem critérios ESG às suas práticas terão acesso substancial a investimentos. Empresas que não se adaptarem à exigência do mercado financeiro vão ver o acesso a capital se estreitar significativamente.

Os investidores influenciam o comportamento do mercado a partir dos critérios que adotam para as suas decisões de investimento. Já os governos influenciam a partir da edição de atos normativos que regulam a conduta de atores públicos e privados em relação a questões de *ESG*. Na linha da tendência global, o Brasil vem adotando uma série de regras que buscam criar incentivos para a incorporação de critérios ESG. Algumas delas incluir mencionadas nos parágrafos seguintes:

A resolução n. 59/2021 da Comissão de Valores Mobiliários (CVM, 2022) determina que empresas listadas na bolsa devam apresentar informações relacionadas a aspectos ESG, incluindo: informações ESG em seu relatório anual, informações se o relatório é auditado ou revisado por entidade independente; informações se o relatório considera Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) estabelecidos pela ONU e quais são os ODS materiais para o negócio da empresa e informações se a empresa realiza inventário de emissões de GEE, entre outros.

Já a Circular n. 666/2022 da Superintendência de Seguros Privados (Susep, 2022) estabelece que seguradoras, entidades de previdência complementar, sociedades de capitalização e resseguradoras devam obrigatoriamente adotar instrumentos para a gestão de riscos climáticos, sociais e ambientais. Isso quer dizer que essas empresas passarão a levar em conta os riscos de sustentabilidade na hora de fazer sua escolha de investimentos. O histórico de compromisso de um cliente com questões de ESG também pode ser levado em conta no momento da precificação dos riscos pela seguradora.

A nova lei de licitações (Brasil, 2021) também estabelece uma série de incentivos para que as empresas que pretendam participar de processos licitatórios e firmar contratos com o Poder Público se adequem a critérios ESG. A nova legislação determina a possibilidade da adoção de critérios de desempate na seleção de propostas a partir da existência de políticas ESG pelos fornecedores.

Outra tendência observada é a transformação digital dos processos de manufatura biofarmacêutica, que, por meio da incorporação das tecnologias da Indústria 4.0, poderão ser uma grande aliada na aceleração da agenda ESG. Os conceitos e ferramentas atrelados a quarta revolução industrial trazem soluções que permitem

monitorar, medir e reportar diversos parâmetros e emissões ambientais de processos (por exemplo, gases de efeito estufa e efluentes industriais), bem como contribuem para o uso racional da água e diminuição do consumo energético necessário para realizar os processos industriais em virtude da utilização da inteligência artificial e da alta automatização dos processos (Carvalho *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Adicionalmente, a Indústria 4.0 permite, por meio da adoção de sistemas fechados e do controle robusto *in line*, a melhoria da produtividade dos processos e maior controle da qualidade dos produtos biofarmacêuticos, o que impacta diretamente e de forma positiva a redução na geração de resíduos em virtude da diminuição da reprovação de insumos, materiais e produtos intermediários e acabados (Silva *et al.*, 2020).

Outro ponto importante é que essas tecnologias possibilitam que as empresas tenham em mãos dados em tempo real sobre o funcionamento da indústria, dessa forma dando informações concretas e atualizadas sobre o status do negócio (Silva *et al.*, 2020). Isso possibilita criar agendas voltadas para a sustentabilidade e o impacto social, além de ajustar a rota da governança, uma vez que o gestor terá mais dados que auxiliarão em uma escolha mais assertiva nas tomadas das decisões.

Inegavelmente, ainda há muito o que se desenvolver e amadurecer em termos de ESG para que as práticas empresariais estejam inteiramente alinhadas a esses conceitos, o que inclui o desenvolvimento e disseminação, materialidade das ações, sistemas de medição e o combate ao *greenwashing* e ao *socialwashing*. Mas uma coisa é certa: a tendência veio para ficar e as indústrias farmacêuticas precisarão se adaptar rapidamente.

REFERÊNCIAS

BRANDÃO C. E. L.; FONTES F. J. R. & MURITIBA, S. N. *Governança Corporativa e Integridade Empresarial: dilemas e desafios*. São Paulo: Saint Paul, 2017.

BRASIL. Lei n. 14.133, de 1º abr. 2021. Lei de Licitações e Contratos Administrativos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2021.

CARVALHO, A. D. P. *et al.* A relação da indústria 4.0 com a sustentabilidade: uma revisão. *Revista e-TECH: Tecnologias para Competitividade Industrial*, 15(1), 2022. Disponível em: <<https://etech.sc.senai.br/revista-cientifica/article/view/1197>>. Acesso em: jun. 2023.

COMISSÃO DE VALORES MOBILIÁRIOS (CVM). Resolução n. 59, de 22 dez. 2021. Altera as Resoluções CVM n. 80 e n. 81, ambas de 29 de março de 2022. Rio de Janeiro, 2022.

COMISSÃO MUNDIAL SOBRE MEIO AMBIENTE E DESENVOLVIMENTO (CMED). *Nosso Futuro Comum*. Rio de Janeiro: FGV, 1988.

CLARO B. O.; CLARO P. P. & AMÂNCIO, R. D. Entendendo o conceito de sustentabilidade nas organizações. *Revista de Administração - RAUSP*, 43(4): 289-300, 2018. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2234/223417504001.pdf>>. Acesso em: mar. 2023.

FREITAS, J. & GARCIA, J. C. Evolução conceitual do princípio da sustentabilidade. *Direito Sem Fronteiras*, 2(4): 13-26, 2018.

HADDOCK, B. *Triple Bottom-Line Compliance: how to deliver protection, productivity, and impact*. Charleston: Advantage Media, 2018.

PRICEWATERHOUSECOOPERS (PWC). The growth opportunity of the century - 2022. Disponível em: <www.pwc.lu/en/sustainable-finance/esg-report-the-growth-opportunity-of-the-century.html>. Acesso em: abr. 2023.

REBELLO DE OLIVEIRA, L. *et al.* Sustentabilidade: da evolução dos conceitos à implementação como estratégia nas organizações. *Revista Production*, 22: 70-82, 2012. Disponível em: <www.scielo.br/j/prod/a/rm7ny98HNftrnRMJpFLddGm/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: mar. 2023.

PACTO GLOBAL REDE BRASIL & STILINGUE. A evolução do ESG no Brasil, abr. 2021. Disponível em: <https://d335luupugsy2.cloudfront.net/cms%2Ffiles%2F150560%2F1619627473Estudo_A_Evoluo_do_ESG_no_Brasil.pdf>. Acesso em: fev. 2023.

SILVA, F. *et al.* A field study on the impacts of implementing concepts and elements of industry 4.0 in the biopharmaceutical sector. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 6(4): 175, 2020. Disponível em: <www.mdpi.com/2199-8531/6/4/175>. Acesso em: jun. 2023.

SILVEIRA A. D. M. *Governança Corporativa no Brasil e no mundo: teoria e prática*. 3. ed. São Paulo: Virtuous Company, 2021.

SOSCHINSKI, C. K.; BRANDT, E. & KLANN, R. C. Internacionalização e práticas de responsabilidade social corporativa em empresas brasileiras. *Revista Advances in Scientific & Applied Accounting*, 12(1): 47-64, 2019. Disponível em: <<http://rebacc.crcrj.org.br/handle/123456789/7115>>. Acesso em: abr. 2023.

SUPERINTENDENTE DA SUPERINTENDÊNCIA DE SEGUROS PRIVADOS (SUSEP), 2022. Circular n. 666, de 27 de junho de 2022. Dispõe sobre requisitos de sustentabilidade, a serem observados pelas sociedades seguradoras, entidades abertas de previdência complementar (EAPCs), sociedades de capitalização e resseguradores locais. Rio de Janeiro, 2022.

TIGRE, P. B.; NASCIMENTO, C. V.M.F; COSTA, L. S. Janelas de oportunidades e inovação tecnológica na indústria brasileira de medicamentos. *Cadernos de Saúde Pública*, 32(14):1-12, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/28083>>. Acesso em: maio 2023.

Validação de sistemas computadorizados em *cloud computing*

Kellen Cristina de Almeida Nery
André Queiroz da Silveira

Na última década, a indústria farmacêutica teve grandes avanços terapêuticos, como na imunoterapia, terapia celular, gênica, entre outros, direcionados principalmente ao tratamento do câncer, que aprimora métodos tradicionais como quimioterapia e radioterapia. Um importante exemplo foi o desenvolvimento das vacinas contra a covid-19, que com a ajuda de investimento governamental de vários países, permitiu maior agilidade de todo o processo de imunização.

A tecnologia tem um papel fundamental nesses avanços terapêuticos que tornam os processos mais eficientes, com maior agilidade e menor custos, sem impactar de forma negativa a qualidade do produto e a saúde do paciente.

Os sistemas de informação são utilizados para apoiar esses avanços tecnológicos gerando informações valiosas e importantes para a tomada de decisão, a melhoria do serviço prestado, a confecção melhorada de produtos, o aumento da segurança da informação, minimização de erros nas informações relevantes, redução da carga de trabalho, redução dos custos fixos e operacionais, eliminação de desperdícios, maior controle nas operações, etc. Sendo assim, as indústrias fazem grandes investimentos em sistemas de gestão integrados como o Planejamento de Recursos Empresariais (*Enterprise Resource Planning – ERP*), inteligência artificial (IA), automação e nuvem, sendo fundamental minimizar ou mitigar qualquer risco negativo relacionado a segurança cibernética, desafios regulatórios e questões legais (CNI, 2022).

Adicionalmente, a computação em nuvem, ou *cloud computing*, teve um crescimento considerável nos últimos anos, em especial ao período de pandemia da covid-19, levando muitas empresas a reconhecer que soluções em nuvem são muito mais vantajosas do que realizar investimento em uma infraestrutura local, além de oferecerem agilidade, inovação e oportunidade de expansão com a aceleração digital (Gartner, 2021).

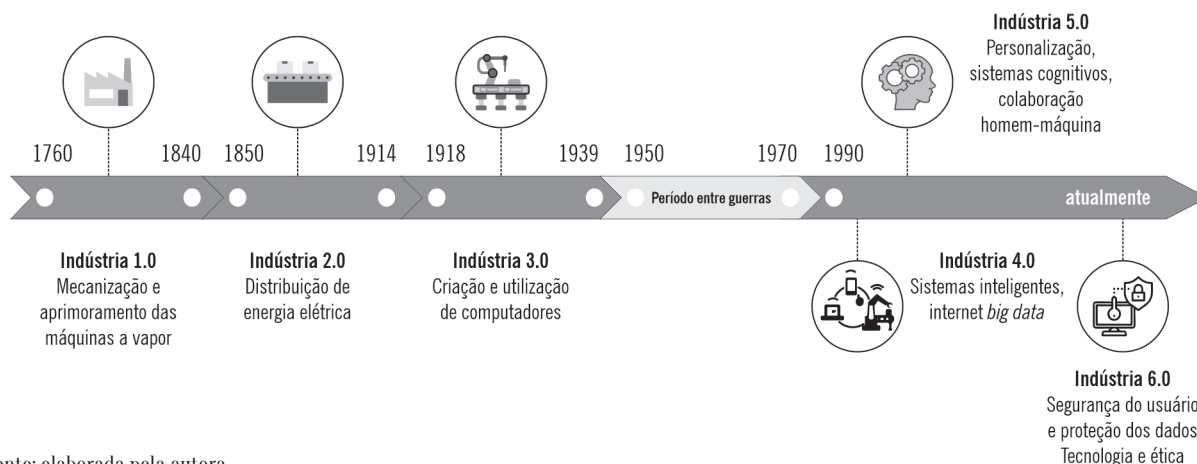
Com isso, a validação de sistemas que utilizam a plataforma em nuvem torna-se um desafio e uma preocupação premente para o setor farmacêutico, e os motivos são provenientes da falta de conhecimento sobre a tecnologia e a falta de parâmetros que comprovem a eficácia e segurança dos fornecedores do serviço, uma vez que esses fornecedores de aplicações em nuvem não têm *know-how* e habilidade para implementação, gestão e controle dos requerimentos regulatórios em sua infraestrutura que suportam as aplicações em nuvem (Calixto, 2019).

Uma das principais abordagens para a validação de sistemas passa por um processo de avaliação de riscos que considera informações cruciais como o tipo de serviço em nuvem contratado, a possibilidade de interrupção não planejada do acesso à internet e a segurança da informação, incluindo restrições de acesso, conformidade com regulamentações e localização dos dados, segregação, recuperação e disponibilidade a longo prazo dos dados (UK, 2023).

A TECNOLOGIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

No decorrer de todas as fases da evolução industrial, como pode ser observado na Figura 1, a Indústria farmacêutica passou por uma transformação digital, principalmente na utilização de soluções tecnológicas buscando a resolução de problemas, ocupando assim uma posição de destaque nas atividades de desenvolvimento, pesquisa, produtividade, segurança na importação de insumos, fabricação, comercialização e distribuição de medicamentos (Maestri *et al.*, 2021). Os períodos apresentados na Figura 1 são referências aproximadas, uma vez que os avanços tecnológicos ocorrem de forma gradual e contínua ao longo dos anos.

Figura 1 – Evolução das indústrias



Fonte: elaborada pela autora.

A indústria 5.0 não está relacionada necessariamente com o ambiente corporativo e industrial, mas utiliza o conceito tecnológico desenvolvido pela indústria 4.0, integrado com o contexto social e humano, com o objetivo de promover o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas por meio da tecnologia. É possível especular que a Indústria 6.0 pode envolver avanços ainda mais significativos na integração entre tecnologia e seres humanos. Isso pode incluir avanços em áreas como inteligência artificial, robótica, realidade virtual/aumentada, neurociência, nanotecnologia, entre outras (Zatta, 2021).

Devido à evolução cada vez mais rápida da tecnologia e às próprias demandas do setor, segundo a Confederação Nacional das Indústrias (CNI, 2022), nos próximos anos as indústrias tendem a se tornar cada vez mais digitais, elevando os índices de qualidade e de eficiência. O Quadro 1 apresenta a lista de 18 tipos de tecnologias usadas em diferentes estágios da cadeia industrial, incluindo as tecnologias que envolvem o uso de *software* de computador para auxiliar no projeto (CAD – *Computer-Aided Design*) e na fabricação (CAM – *Computer-Aided Manufacturing*) de produtos e componentes. O CAD permite a criação de modelos digitais 3D para representar *designs* e realizar análises, enquanto o CAM converte esses modelos em instruções que máquinas de fabricação podem seguir. Essa integração automatizada melhora a precisão e a eficiência em setores como manufatura, engenharia e arquitetura. A pesquisa foi realizada pela CNI com várias empresas industriais.

Quadro 1 – Lista das 18 tecnologias digitais pesquisadas e CAD/CAM

Tecnologias	
1	Sistemas integrados de engenharia para desenvolvimento e manufatura de produtos
2	Prototipagem rápida, impressão 3D e similares
3	<i>Design</i> assistido por inteligência artificial
4	Simulações/análise de modelos virtuais para projeto e comissionamento (elementos finitos, fluidodinâmica computacional etc.)
5	Automação digital sem sensores, uso de controlador lógico programável (CPL) sem sensores
6	Automação digital com sensores para controle de processo
7	Automação digital com sensores com identificação de produtos e condições operacionais, linhas flexíveis
8	Monitoramento e controle remoto da produção com sistemas do tipo MES e SCADA*
9	Sistemas integrados de manufatura, como comunicação M2M (máquina-máquina)
10	Aplicações de inteligência artificial para soluções na fábrica
11	Simulação de processos e gêmeos digitais (<i>digital twins</i>)
12	Manufatura aditiva, robôs colaborativos (<i>cobots</i>)
13	Coleta, processamento e análise de grandes quantidades de dados (<i>big data</i>) do processo produtivo
14	Inspeção da qualidade automatizada ou avançada
15	Ferramentas digitais que aumentam as capacidades dos trabalhadores (<i>smart glasses, smart watches, etc</i>)
16	Incorporação de serviços digitais nos produtos (internet das coisas ou <i>product service systems</i>)
17	Coleta, processamento e análise de grandes quantidades de dados (<i>big data</i>) sobre o mercado; monitoramento do uso dos produtos pelos consumidores
18	Ferramentas digitais de relacionamento com o cliente (<i>chatbots, atendimento ao cliente interativo, etc.</i>) Projetos de manufatura por computador CAD/CAM (embora não seja considerada tecnologia digital, gostaríamos de saber se a empresa utiliza)

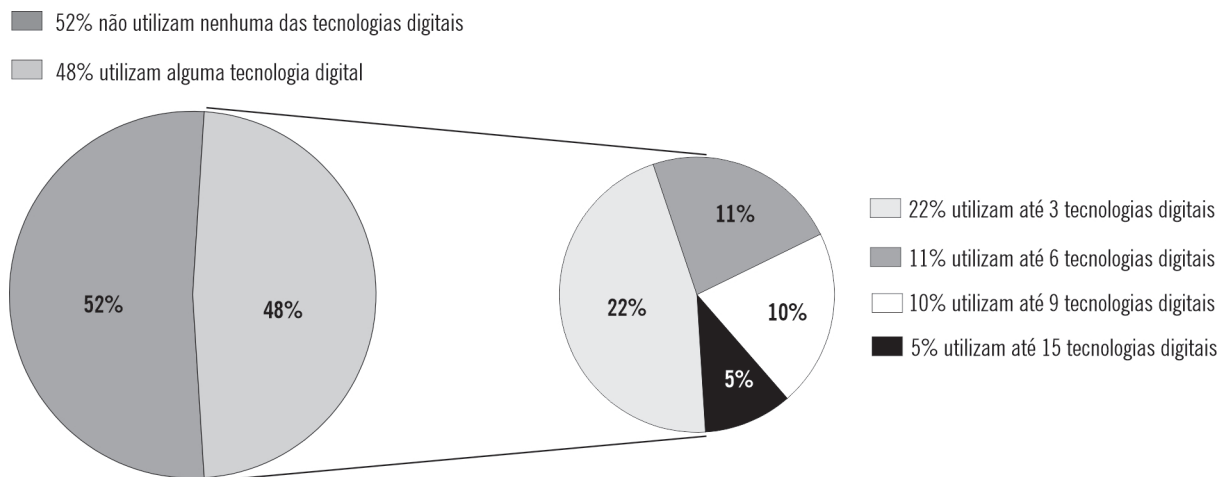
Observação: A lista apresentada às empresas também inclui Projetos de manufatura por computador CAD/CAM, totalizando 19 itens. Os projetos CAD/CAM são licenças de *softwares*. Embora indiquem maior automação na fábrica, não são tecnologias digitais. A inclusão se deu para marcar a diferença para a tecnologia digital Sistemas integrados de engenharia para desenvolvimento e manufatura de produtos. Do total de indústrias, 3% utilizam somente Projetos de manufatura por computador CAD/CAM.

*MES – Manufacturing Execution Systems; SCADA – Supervisory Control and Data Acquisition.

Fonte: CNI, 2022.

Apesar do aumento da adoção de tecnologias nos últimos cinco anos, com a utilização de pelo menos uma tecnologia digital, seja pela automatização de processos, rastreabilidade de medicamentos, utilização de *big data*, sensores, robôs, *machine learning*, internet das coisas, computação em nuvem, inteligência artificial, *softwares* de gestão e integração das áreas relacionadas à cadeia logística, a quantidade ainda é baixa dessas tecnologias, o que indica que a indústria farmacêutica 4.0 se encontra em uma fase inicial do processo de digitalização (CNI, 2022).

Figura 2 – Quantidade de tecnologias utilizadas no setor farmoquímico/farmacêutico



Fonte: CNI, 2022.

Dentre as 18 tecnologias digitais listadas no Quadro 1, o gráfico da Figura 2 apresenta a utilização de pelo menos uma delas pelo setor farmoquímico/farmacêutico.

CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO

A utilização de tecnologias digitais pode trazer uma série de benefícios para as organizações, incluindo maior eficiência operacional, acesso a dados em tempo real e capacidade de análise avançada. No entanto, essas tecnologias também podem apresentar desafios relacionados à qualidade.

Com o desenvolvimento e aumento da utilização de recursos tecnológicos digitais, a preocupação com o controle da qualidade tornou-se ainda mais importante. As resoluções da Diretoria de Colegiado, que visam as Boas Práticas de Fabricação, desempenham um papel crucial nesse controle. Anteriormente, a falta de qualidade dos medicamentos estava associada a acidentes fatais, mas, atualmente, o progresso tecnológico também contribui para o aumento da vigilância sobre um determinado objeto (Vogler *et al.*, 2017).

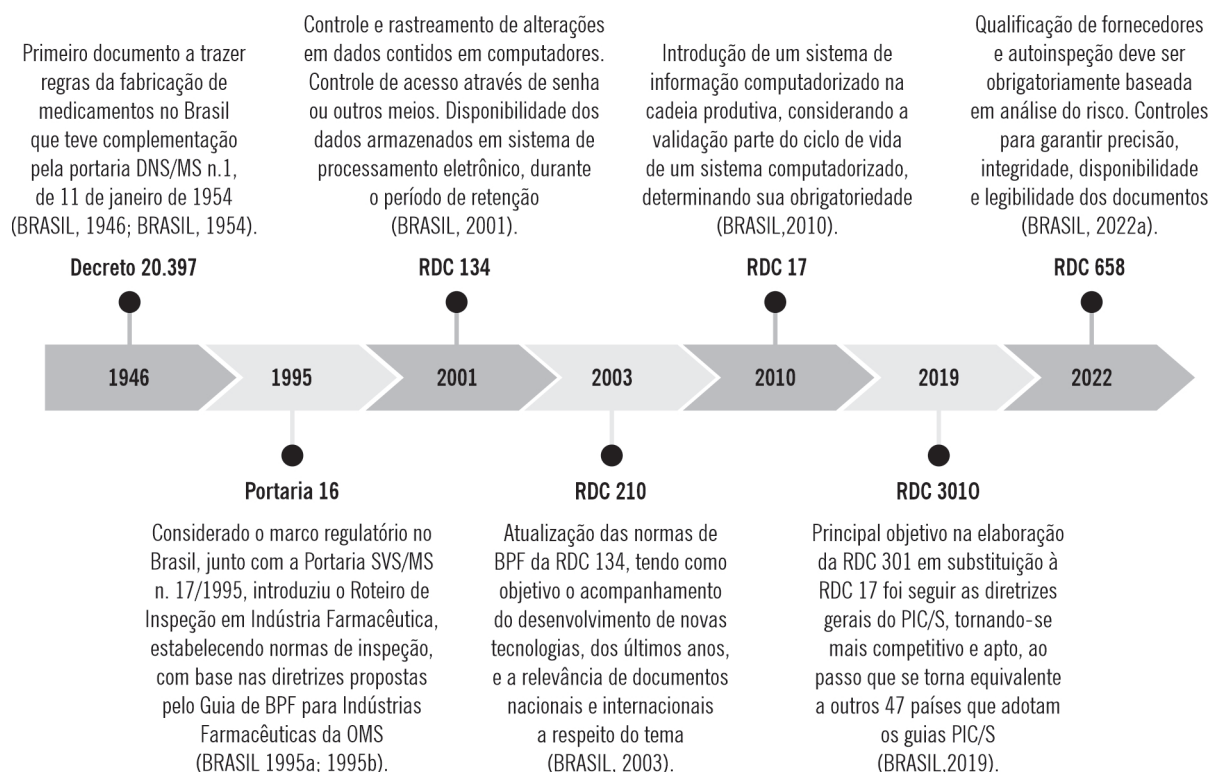
BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Antes de o governo brasileiro definir o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e criar a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 1999, por meio da lei n. 9.782 (Brasil, 1999), havia uma preocupação por parte dos órgãos públicos com alguns requisitos relacionados à insalubridade no processo de fa-

bricação de produtos, por conta de tragédias ocorridas no Brasil e em outros países, envolvendo contaminação cruzada, higiene e limpeza, surgindo assim documentos com requisitos básicos destinados a eliminar ou mitigar os riscos envolvidos na fabricação, garantindo a qualidade, eficácia e segurança do produto (Vogler *et al.*, 2017).

Atualmente, as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos passaram a ser estabelecidas pela Anvisa por meio de Resoluções da Diretoria de Colegiado, como pode ser observado na Figura 3.

Figura 3 – Evolução dos marcos regulatórios das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos



Fonte: elaborada pela autora.

Embora as Boas Práticas de Fabricação (BPF) possam ser influenciadas pelas diretrizes do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), em português, Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, ressalta-se que as regulamentações específicas podem variar de país para país. No entanto, existem alguns conceitos amplamente harmonizados nas BPF que refletem os princípios do ICH. Alguns desses conceitos incluem: controle de qualidade, validação de processos, estabilidade de medicamentos e gerenciamento de riscos (Brasil, 2022d).

VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS (VSC)

As tecnologias digitais envolvem o uso de dispositivos eletrônicos, *software* e comunicação digital para processar, armazenar e transmitir informações, sendo assim fornecem base para a criação, operação e aprimoramento contínuo dos sistemas computadorizados que são utilizados em diversos setores e áreas de aplicação (FDA, 2014).

À medida que as indústrias substituem processos manuais por sistemas computadorizados, as agências reguladoras definem novos padrões de validação e de rastreabilidade para acompanhar a evolução e aumentar a confiabilidade e a segurança dos processos produtivos e suas novas tecnologias (Vogler *et al.*, 2017).

A Validação de Sistemas Computadorizados (VSC) é o processo de avaliar e documentar de forma sistemática se um sistema computadorizado atende aos requisitos estabelecidos para o seu uso pretendido. O processo de VSC é essencial no contexto do sistema de qualidade farmacêutica, em que a qualidade e a segurança dos produtos são fundamentais para a saúde e o bem-estar dos pacientes, com finalidade de assegurar a integridade, confiabilidade, consistência e segurança dos dados gerados ou manipulados pelo sistema, cumprindo requisitos regulamentares das BPF (Anvisa, 2020).

No Brasil, a VSC começou a ser regulamentada pela Anvisa no ano de 2005 para a indústria farmoquímica e no ano de 2010 passou a ser uma exigência regulatória para a indústria farmacêutica. Os processos de VSC na indústria farmacêutica são regidos por um conjunto de normas e regulamentos que normalmente denominam-se de Boas Práticas de Fabricação Automatizada (Vogler *et al.*, 2017).

COMPUTAÇÃO EM NUVEM

A Computação em nuvem ou *cloud computing* é um modelo de computação baseado em uma imensa rede de servidores, virtuais ou físicos, que disponibiliza um conjunto de recursos como capacidade de processamento, armazenamento, conectividade, plataformas, aplicações e serviços disponibilizados pela internet, permitindo que os usuários acessem remotamente em qualquer lugar e independentemente da plataforma. A nuvem pode ser vista como o estágio mais evoluído do conceito de virtualização, ou seja, a virtualização do próprio *data center* (FDA, 2022).

A utilização da computação em nuvem tem sido uma tendência crescente nos últimos anos e visa substituir ou complementar os modelos computacionais existentes. A computação em nuvem oferece uma série de benefícios, como escalabilidade, flexibilidade, acessibilidade, eliminando a necessidade de realizar grandes investimentos para adquirir, provisionar e manter recursos, o que a torna uma opção atraente para as empresas (Brasil, 2022c).

O conceito favorece a manutenção do status de validação de um sistema computacional. O quadro apresenta as características da computação em nuvem que auxiliam nesse processo de manutenção do status de validação de um sistema computacional.

Quadro 2 – Características da computação em nuvem que contribuem para a manutenção do status de validação

Característica	Conceito	Como favorece a VSC
Escalabilidade	Permissão para dimensionar recursos de computação de acordo com as necessidades do sistema.	Essa escalabilidade facilita a adaptação do sistema aos requisitos de validação em termos de desempenho e capacidade.
Disponibilidade	Fornecedores de serviços em nuvem têm <i>data centers</i> redundantes em várias regiões geográficas, o que aumenta a resiliência do sistema, garantindo alta disponibilidade.	Isso significa que os sistemas executados na nuvem têm menor probabilidade de sofrer interrupções ou tempo de inatividade, o que é crucial para manter a validação contínua.
<i>Backup</i> e recuperação de desastres	A computação em nuvem oferece recursos avançados de <i>backup</i> e recuperação de desastres. Os dados do sistema podem ser automaticamente copiados e armazenados em locais geograficamente dispersos, garantindo que, em caso de falha, os dados possam ser restaurados rapidamente.	Essa capacidade de recuperação ajuda a manter a integridade dos dados e a validade do sistema.
Segurança	Fornecedores de serviços em nuvem geralmente têm medidas de segurança avançadas em vigor para proteger os dados e os sistemas hospedados. Isso inclui criptografia, autenticação de usuários, detecção de intrusões e outras medidas de segurança robustas.	A utilização da infraestrutura de segurança mantém os sistemas protegidos contra ameaças cibernéticas, o que é fundamental para manter a validade do sistema.
Atualizações e manutenção simplificadas	As atualizações e a manutenção do sistema podem ser simplificadas, pois, em geral, as tarefas de atualização de <i>software</i> e aplicação de correções de segurança são gerenciadas pelos fornecedores. Isso significa que os sistemas podem se beneficiar das últimas atualizações e correções sem interromper a operação.	Manutenção do sistema atualizado para garantir sua validação contínua.

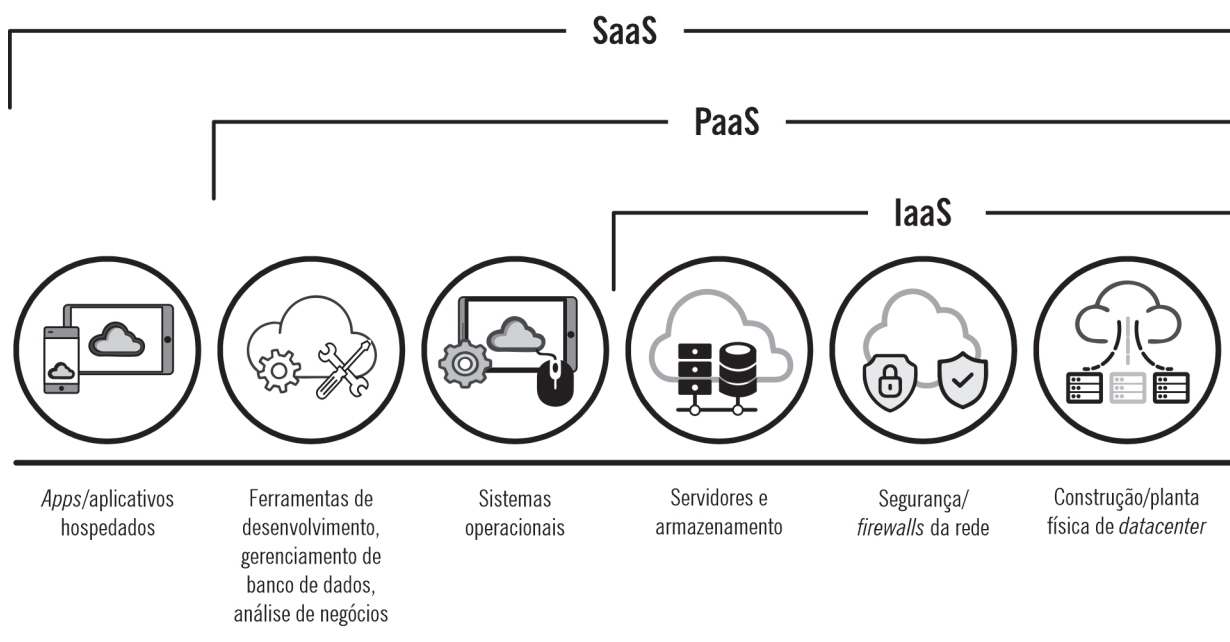
Fonte: Anvisa, 2020; Brasil, 2022c.

Essas características da computação em nuvem ajudam a favorecer a manutenção do status de validação de um sistema computacional. No entanto, embora a computação em nuvem possa ser uma opção viável, a validação de sistemas computacionais na Indústria farmacêutica depende de outros fatores, como a qualificação dos provedores de serviços de nuvem para assegurar que os sistemas e serviços fornecidos pela nuvem atendam aos requisitos regulatórios, além de processos adequados de gerenciamento de mudanças e controle de qualidade (Anvisa, 2020).

Tipo de serviços de computação em nuvem

A arquitetura de computação em nuvem está dividida em três modelos, como apresenta a Figura 4, que representam uma pilha de computação em nuvem de forma a atender a necessidades específicas de diferentes usuários.

Figura 4 – Modelos de computação oferecidos por um provedor de *cloud computing*



Fonte: Brasil, 2022c.

A infraestrutura como um serviço (*infrastructure as a service – IaaS*) é considerada a camada mais baixa da pilha, que oferece recursos físicos virtualizados, como servidores, redes, armazenamento e outros componentes de *hardware*, permitindo a criação, gerenciamento e dimensionamento de infraestruturas próprias conforme necessário, sem precisar investir em *hardware* físico. A camada de rede é um dos componentes essenciais fornecidos por esse modelo de serviço em nuvem e pode incluir *switches* virtuais, roteadores, balanceadores de carga e outros elementos de rede que são usados para facilitar o tráfego de dados entre os diversos componentes da infraestrutura em nuvem. Os usuários têm controle total sobre o ambiente virtualizado, incluindo a instalação de sistemas operacionais, aplicativos e configurações de rede (Brasil, 2022c).

De acordo com o levantamento realizado pela Gartner (2021), o mercado mundial de infraestrutura como serviço cresceu 40,7% em 2020 durante a pandemia do coronavírus. A Amazon manteve a posição número 1 no mercado de IaaS em 2020, seguida pela Microsoft, Alibaba Cloud, Google e Huawei.

A Plataforma como um serviço (*platform as a service – PaaS*) é a camada intermediária, em que é fornecida uma plataforma completa para o desenvolvimento, execução e gerenciamento de aplicativos. As empresas não precisam mais gerenciar a infraestrutura subjacente como sistemas operacionais, banco de dados, serviços de mensagens, serviços de armazenamento de dados e etc. No modelo de computação PaaS, a infraestrutura de

hardware e *software* necessária para executar os aplicativos é fornecida pelo provedor de nuvem, mantendo a concentração no desenvolvimento e na implantação dos aplicativos (Brasil, 2022c).

As responsabilidades do cliente no modelo de computação PaaS podem variar dependendo do provedor e do serviço contratado. No entanto, algumas das responsabilidades mais comuns dos clientes em relação ao uso e à gestão em um modelo de computação PaaS dispostas a seguir (Brush, Chai & Bigelow, 2022):

- Desenvolvimento de aplicativos que inclui a codificação, teste e depuração;
- Configuração do ambiente de desenvolvimento e implantação dos aplicativos na plataforma, como configuração de variáveis de ambiente, conexões com banco de dados e configurações de rede;
- Gerenciamento e *design* dos dados usados pelos aplicativos que inclui definição do esquema do banco de dados, armazenamento e segurança;
- Monitoramento e solução de problemas relacionados ao desempenho, escalabilidade e erros de aplicativos;
- Segurança dos aplicativos implementando práticas de segurança recomendadas, como autenticação de usuários, criptografia de dados sensíveis e proteção contra ameaças.

Acima de todas as camadas está o *software* como um serviço (*software as a service – SaaS*), executada e gerenciada pelo provedor de serviços. Essa camada se refere aos sistemas de *software* oferecidos, os quais são utilizados e disponibilizados por meio da internet, tornando-os acessíveis de qualquer lugar e por meio de diversos dispositivos. Nesse modelo, o *software* não é adquirido nem instalado nos próprios dispositivos dos usuários. Em vez disso, os usuários acessam o *software* por meio de um navegador da web ou de um cliente específico. No modelo SaaS, os usuários não têm a propriedade do *software* em si, apenas o direito de usá-lo durante o período em que estão assinando o serviço. No entanto, esse modelo oferece vantagens, como a conveniência de acesso em qualquer lugar, atualizações automáticas e menor investimento inicial em comparação com a compra de licenças de software tradicionais. (Brasil, 2022c).

Modelos de implementação de serviços em nuvem

De acordo com o Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (Nist, 2011), os modelos de implementação de serviços em nuvem referem-se à forma como os recursos de computação em nuvem são implementados e disponibilizados aos usuários. Os três modelos de implementação comuns são:

- Nuvem privada (*private cloud*): a infraestrutura da nuvem é provisionada para uso exclusivo por uma única organização.
- Nuvem pública (*public cloud*): a infraestrutura de nuvem pública é provisionada para uso aberto pelo público em geral; é um tipo de infraestrutura das instalações do provedor de nuvem.
- Nuvem híbrida (*hybrid cloud*): a infraestrutura de nuvem é uma composição de duas ou mais infraestruturas de nuvem distintas, privada ou pública.

Processo de validação do *software* na nuvem

Em uma arquitetura de computação em nuvem, independentemente do tipo de serviço e do modelo implementado, devem ser utilizados os mesmos critérios para avaliação da necessidade de validação, que são utilizados em sistemas de computação local. Portanto, se for constatado que o sistema de computação utilizado possa ter impacto a qualidade do produto final, a saúde do paciente ou integridade dos dados, são sistemas

considerados BPx relevantes (do inglês GxP, *Good x Practices*, em que o x está associado comumente a *Laboratory, Clinical, Manufacturing ou Distribution*) e precisam ser validados (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, 2007).

Assim como na validação de sistemas convencionais, o processo de validação de *software* na nuvem normalmente envolve etapas como planejamento, requisitos, projetos, testes, documentação, revisão e aprovação, e manutenção contínua (Anvisa, 2020).

No entanto, a identificação e documentação dos requisitos, preparada durante a fase inicial, conhecida como *User Requirement Specification* (URS), ou em português conhecida como Especificação do Requisito de Usuário (ERU), fornecem requisitos específicos dependendo do modelo de serviços. No Quadro 3, é possível observar como as informações podem variar entre diferentes tipos de serviços em nuvem.

Quadro 3 – Requisitos específicos para cada modelo de serviço em nuvem

Modelo de serviço	Requisitos específicos
<i>Software as a service</i> (SaaS)	<ul style="list-style-type: none"> • Funcionalidades desejadas, interfaces de usuário, requisitos de personalização e integração com outros sistemas; • Requisitos de segurança, como conformidade regulatória, proteção de dados e controle de acesso aos dados armazenados no <i>software</i> em nuvem; • Requisitos de desempenho, como tempo de resposta, capacidade de processamento e disponibilidade do serviço.
<i>Platform as a service</i> (PaaS)	<ul style="list-style-type: none"> • Requisitos de desenvolvimento de aplicativos, como linguagens de programação suportadas, bibliotecas e <i>frameworks</i> disponíveis; • Requisitos de escalabilidade e capacidade de dimensionamento automático da plataforma, bem como requisitos de armazenamento de dados e integração com serviços externos; • Requisitos de segurança, como isolamento de recursos, gerenciamento de identidade e acesso, e proteção dos dados do usuário.
<i>Infrastructure as a service</i> (IaaS)	<ul style="list-style-type: none"> • Requisitos de capacidade de processamento, armazenamento, rede e virtualização; • Requisitos de escalabilidade e dimensionamento da infraestrutura, como a capacidade de aumentar ou reduzir recursos de acordo com as demandas do usuário; • Requisitos de segurança, como isolamento de recursos entre usuários, proteção contra ameaças de segurança e disponibilidade dos serviços em nuvem.

Fonte: Machado, 2015; Diogenes, 2015.

Ao escolher uma solução SaaS deve-se ter em mente que, além dos requisitos que descrevem a operação do sistema ou requisitos de qualidade que cobrem aspectos BPF, devemos considerar particularmente as questões de governança de dados e integridade dos dados (Anvisa, 2020).

Em relação aos modelos de implementação de computação em nuvem, a ERU pode ser usada para identificar e definir os requisitos específicos relacionados à implantação de um sistema em um ambiente de computação em nuvem. A ERU pode abordar aspectos como escalabilidade, desempenho, segurança, disponibilidade, capacidade de armazenamento, integração com outros sistemas, entre outros, como pode ser observado Quadro 4.

Quadro 4 – Requisitos específicos relacionado a implementação de computação em nuvem

Modelo de implementação	Requisitos específicos
Nuvem privada (<i>Private cloud</i>)	Se o requisito do usuário for ter uma infraestrutura dedicada exclusivamente a uma organização específica, a ERU pode se concentrar em aspectos como o dimensionamento, a flexibilidade e a personalização da infraestrutura de nuvem, além de requisitos específicos de integração com sistemas existentes.
Nuvem pública (<i>Public cloud</i>)	Se o requisito do usuário for ter uma infraestrutura acessível pela internet e compartilhada com outros usuários, a ERU pode detalhar as necessidades específicas relacionadas à segurança de dados, privacidade, conformidade regulatória e aos requisitos de desempenho exigidos pela aplicação.
Nuvem híbrida (<i>Hybrid cloud</i>)	Se o requisito do usuário envolver a combinação de uma nuvem pública e privada, a ERU pode abordar os requisitos de interoperabilidade entre os ambientes de nuvem, bem como a segurança e a proteção de dados ao transferir informações entre os dois ambientes.

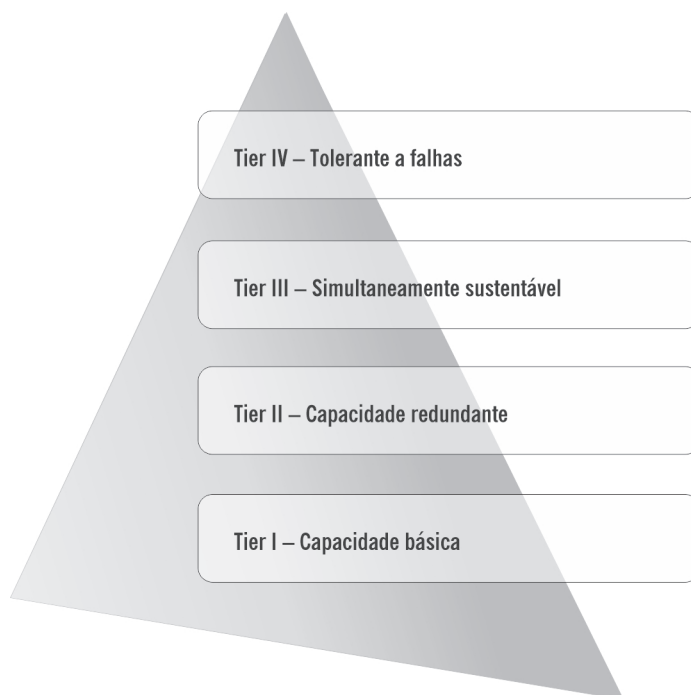
Fonte: Machado, 2015; Diogenes, 2015.

Qualificação e auditoria de provedores de serviços em nuvem

A avaliação dos provedores de serviço em nuvem é uma etapa crítica que antecede a validação de sistemas e deve ser realizada antes da sua utilização. Faz parte do processo de aquisição ou contratação de um provedor de serviços em nuvem. Deve ser avaliado diferentes fornecedores de serviços em nuvem com base em critérios como experiência, histórico de desempenho, confiabilidade da infraestrutura de nuvem, capacidade de atender aos requisitos regulatórios e normativos, segurança da informação, suporte pós-implementação, entre outros (Calixto, 2019).

A escolha de um provedor de serviço em nuvem de confiança está relacionada à conformidade e certificações de segurança que possuem. Provedores líderes, como Amazon Web Services, Alibaba Cloud, Google Cloud e Azure, oferecem acesso transparente em que é possível confirmar a conformidade e as certificações de segurança deles.

Como a certificação *Tier*, do *Uptime Institute Tier Certification System*, que criou os níveis de classificação *Tier*, padrão internacional que visa atestar o desempenho e a confiabilidade de infraestruturas de *data centers*. Quanto mais alto o *Tier*, mais robusta a infraestrutura dos data centers o que pode ser verificado através da Figura 5 (Uptime Institute, 2021).

Figura 5 – Níveis de classificação *Tier* I a IV

Fonte: Uptime Institute, 2021.

Em conjunto com a norma ANSI/TIA 942, da *Telecommunications Industry Association* (Associação das Indústrias de Telecomunicações), que especifica os requisitos mínimos para infraestrutura de telecomunicações em data centers, as empresas provedoras de infraestrutura atestam e medem a qualidade de seus serviços (ANSI/TIA-942, 2005).

Após a finalização do processo de avaliação e seleção do provedor de serviços em nuvem é iniciado o ciclo de qualificação e/ou validação, inserido no contexto da validação do sistema computadorizado em nuvem (Calixto, 2019).

A qualificação dos provedores de serviços em nuvem envolve a análise da documentação de validação do fornecedor, avaliação da conformidade regulatória, certificações de segurança, revisão das políticas e práticas de segurança da informação, além de considerar a adequação da infraestrutura de nuvem às necessidades da organização (Anvisa, 2020).

A documentação do fornecedor é confrontada com os requisitos definidos na ERU, devendo ser verificada e confirmada, por meio de testes funcionais em ambiente de qualidade, antes da liberação do ambiente de produção. Para isso, o prestador deve ser avaliado quanto à existência de procedimentos adequados, bem como à implementação e aplicação prática desses procedimentos (Anvisa, 2020).

A auditoria dos provedores de serviços em nuvem é um processo mais abrangente e pode ocorrer tanto durante a seleção quanto após a implementação do sistema. Nessa auditoria, são revisados os processos internos do fornecedor de serviços em nuvem, incluindo os sistemas de gestão de qualidade, segurança da informação, conformidade regulatória e práticas de gerenciamento de riscos (UK, 2023).

A base da auditoria deve ser a verificação da documentação de validação e, caso o fornecedor não disponha dessa documentação, deve ser analisada a documentação técnica e de testes. Outro ponto principal da auditoria são os aspectos relacionados à segurança do sistema, desde a verificação da arquitetura do sistema, por meio de protocolos de comunicação criptografados, até a verificação de testes de penetração (Brasil, 2022b).

Assim como nos sistemas computacionais tradicionais, os sistemas em nuvem devem ter ambiente de qualidade e ambiente de produção. E se o serviço oferecer customização, também é considerada a existência de um ambiente de desenvolvimento (Calixto, 2019).

É importante garantir que os provedores de serviços em nuvem sejam qualificados e auditados adequadamente para garantir a conformidade, a segurança e a confiabilidade dos sistemas computadorizados hospedados na nuvem. Essas atividades de qualificação e auditoria são contínuas, uma vez que é necessário monitorar e avaliar regularmente o desempenho e a conformidade dos provedores de serviços em nuvem ao longo do ciclo de vida do sistema (Brasil, 2022b).

TENDÊNCIAS

A computação em nuvem favorece o armazenamento e processamento de grandes quantidades de dados, e à medida que o universo de dados se expande, e as indústrias farmacêuticas procuram explorá-los, principalmente no que se refere à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos, a utilização de estratégias *data driven*, em português *orientado a dados*, surge como uma extensão da ciência de dados, mudando rapidamente a percepção das indústrias em relação à análise e interpretação de dados, utilizando métodos científicos e algoritmos para transformar dados em conhecimento (Ikegwu *et al.*, 2022).

A abordagem baseada em dados visa trazer impactos positivos para as indústrias em relação à governança de dados, sendo necessário estabelecer regras, processos de armazenamento, mineração, práticas e responsabilidades na coleta desses dados, que serão utilizados para tomada de decisões baseada em análises preditivas e prescritivas (Nawrocki, Osypanka & Posluszny, 2023). De acordo com a Instrução Normativa n. 134 – Anvisa/MS (Brasil, 2022b), os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, legibilidade, recuperação, rastreabilidade e exatidão.

As tecnologias de *big data* e inteligência artificial são tendências tecnológicas relevantes para a utilização da escalabilidade e flexibilidade da nuvem para tratamento desses dados, que se tornarão cada vez mais importantes (Ikegwu *et al.*, 2022).

A utilização do *machine learning* e da inteligência artificial, apesar de já ser considerada uma realidade nos processos para descoberta e desenvolvimento de medicamentos, tem se tornado imprescindível para automação e otimização dos processos na indústria farmacêutica. Resultados de pesquisa publicadas pela revista MIT SMR (2023) sugerem que o *machine learning* e a inteligência artificial serão as cargas de trabalho com crescimento mais rápido em adoção da nuvem.

Também existem pesquisas avançadas na utilização de tecnologia 3D, que seriam utilizadas na manufatura aditiva para produção de medicamentos, uma tendência que está desafiando o negócio no setor farmacêutico. Em 2015, aprovado pela agência reguladora americana FDA, esse método teve seu primeiro medicamento produzido para tratar a epilepsia. Isso permite a criação de doses personalizadas para os pacientes, minimizando os efeitos colaterais. No entanto, ainda estão em curso estudos para avaliar a viabilidade da produção de medicamentos (UFJF, 2020).

Outro ponto de atenção é a utilização da serialização, um novo modelo de rastreabilidade de medicamentos que propõe que todos os medicamentos produzidos tenham um número de série com um Identificador Único de Medicamento (IUM), e não apenas o número do lote. Este novo modelo foi estabelecido pela lei 11.903/2009 (Brasil, 2009) e modificada pela lei 13.410/2016 (Brasil, 2016).

O registro e transmissão deste código serial deve ser realizado a partir de soluções sistêmicas que utilizam APIs¹ do *web service* da Anvisa e inserido no Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCM). Essas soluções são de responsabilidade das indústrias farmacêuticas e devem passar pelo processo de validação.

Apesar de estar em vigor desde abril de 2022, prazo estabelecido pelo governo federal para implementação do novo sistema de rastreabilidade de medicamentos, o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCM) ainda se encontra em fase de testes. A fase experimental terminou em 28 de abril de 2022, e segundo a lei 13.410/2016, estão previstos mais três anos, a partir da data de término da fase experimental, para a completa implementação desse sistema, período em que o setor terá para se adaptar às novas regras com base no cronograma a ser definido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a pandemia de covid-19, a utilização da computação em nuvem foi intensificada, muitas empresas estão seguindo a jornada da transformação digital, e a virtualização dos ambientes está dentro desse arcabouço de tecnologias habilitadoras. Apesar de relativamente recente nas indústrias farmacêuticas, as plataformas de nuvem são uma tendência tecnológica do setor e são aproveitadas para infraestrutura ou para suas ferramentas inovadoras, como processamento de linguagem natural, conversão de fala em texto e *machine learning*, que pode ser utilizado para automatizar o processamento de reclamações sobre produtos e eventos adversos, reduzindo esforços e a duração do atendimento. Esses são exemplos reais e representam apenas uma amostra dos benefícios que podem ser obtidos com os serviços nativos da nuvem. A migração para a infraestrutura em nuvem é uma transição que promete aumentar a eficiência e reduzir custos operacionais.

Apesar da maior concentração do processo de validação de sistemas BPx hospedados em nuvem estar na qualificação do fornecedor do *data center*, a responsabilidade pelo processo de negócios é da empresa farmacêutica, de acordo com os regulamentos das BPF, mesmo que parte da solução sistêmica esteja na camada de *software* como serviço (SaaS).

O profissional responsável por conduzir o processo de validação deve acompanhar as decisões da escolha do fornecedor do serviço, para conferir se cumpre com as exigências dos Guias de Validação de Boas Práticas de Fabricação, mesmo que não tenha um conhecimento aprofundado na tecnologia utilizada pelos fornecedores de serviços *cloud*.

A fim de manter a validação de um sistema BPx na nuvem, é essencial que todas as atualizações de *software* e *hardware* sejam previamente acordadas entre os usuários e os fornecedores, utilizando mecanismos de gestão de mudanças. Esse procedimento abrange uma série de etapas, incluindo a solicitação, a avaliação da viabilidade, o planejamento, a implementação e a avaliação das mudanças no sistema, garantindo, assim, a conformidade com os requisitos regulatórios.

¹ *Application Programming Interface* (API – Interface de Programação de Aplicações): em ciência da computação, é um conjunto de serviços/funções que foram implementadas em um programa de computador que são disponibilizados para que outros programas/aplicativos possam utilizá-los diretamente de forma simplificada.

REFERÊNCIAS

- ANSI/TIA-942. Telecommunicantios Infrastructure Standard for Datacenters. Arlington, 2005.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Guia de Validação de Sistemas Computadorizados: guia n. 33/2020 - Versão 1*. Brasília: Anvisa, 2020.
- BRASIL. Lei n. 13.410. Altera a Lei n. 11.903, de 14 jan. 2009, para dispor sobre o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 28 dez. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 301, de 21 ago.2019. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN n. 134, de 30 mar. 2022. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 30 mar. 2022b.
- BRASIL. Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. Qual a definição para computação em nuvem?, 2022c. Disponível em: <www.gov.br/governodigital/pt-br/estrategias-e-politicas-digitais/computacao-em-nuvem/qual-a-definicao-para-computacao-em-nuvem>. Acesso em: 29 abr. 2023.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diálogos Regulatórios Internacionais, Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH, 4 jul. 2022d. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich>. Acesso em: 3 jun. 2023.
- BRUSH, K.; CHAI, W. & BIGELOW, S. What is PaaS? Platform as a service definition and guide. TechTarget, Feb. 2022. Disponível em: <www.techtarget.com/searchcloudcomputing/definition/Platform-as-a-Service-PaaS>. Acesso em: 9 jun. 2023.
- CALIXTO, J. *Guia Sindusfarma de Qualificação de Fornecedores para Serviços na Nuvem*. São Paulo? Sindusfarma, 2019. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/VOL31_Servicos_nuvens_WE.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2023.
- CNI, C. N. D. I. Aumenta uso de tecnologias digitais na indústria brasileira, mas Indústria 4.0 ainda é incipiente. *SondEsp 83 - Indústria 4.0 - Cinco anos depois*, Brasília, abr. 2022. Disponível em: <www.portaldaindustria.com.br/estatisticas/sondesp-83-industria-40-cinco-anos-depois/>. Acesso em: 11 mar. 2023.
- DIOGENES, Y. *Computação em Nuvem:-nova arquitetura de TI*. São Paulo: Brasport, 2015.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Glossary of Computerized System and Software Development Terminology, USA, jun. 2014. Disponível em: <www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/glossary-computer-system-software-development-terminology-895>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). U.S. Food & Drug Administration. Digital health terms, 29 Sept. 2022. Disponível em: <www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/digital-health-terms>. Acesso em: 15 abr. 2023.
- GARTNER. Gartner says worldwide IaaS public cloud services market grew 40.7% in 2020, 2021. Disponível em: <www.gartner.com/en/newsroom/press-releases/2021-06-28-gartner-says-worldwide-iaas-public-cloud-services-market-grew-40-7-percent-in-2020>. Acesso em: 30 abr. 2023.
- IKEGWU, A. C. *et al*. Big data analytics for data-driven industry: a review of data sources, tools, challenges, solutions, and research directions. *Cluster Computing*, 25(5): 3.343-3.387, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10586-022-03568-5>>. Acesso em: 13 maio 2023.
- MACHADO, F. N. R. *Análise e Gestão de Requisitos de Software: onde nascem os sistemas*. 3. ed. São Paulo: Érica, 2015.
- MAESTRI, G. *et al*. Revoluções tecnológicas e a relação com o setor têxtil: perspectivas baseadas em indústria 3.5, indústria 4.0 e indústria 5.0. *Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia*, 2021. 13. Disponível em: <<https://revistascientificas.ifrj.edu.br/index.php/revistapct/article/view/1989/1958>>. Acesso em: 4 mar. 2023.
- NAWROCKI, P.; OSYPANKA, P. & POSLUSZNY, B. Data-driven adaptive prediction of cloud resource usage. *Journal of Grid Computing*, 21(1): 6, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10723-022-09641-y>>. Acesso em: 13 maio 2023.
- NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY (NIST). The NIST definition of cloud, recommendations of the National Institute, special publication 800-145, 2011. Disponível em: <<https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/legacy/sp/nistspecialpublication800-145.pdf>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. *PIC/s Guidance Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments*. s.l.: PIC/S Secretariat, 2007. Disponível em: <<https://picscheme.org/docview/3444>>. Acesso em: 17 mar. 2023.

SCHRAGE, et al. Big Idea: Artificial Intelligence and Business Strategy Research Highlight. AI Is Helping Companies Redefine, Not Just Improve, Performance. MIT Sloan Management Review, 08 mar. 2023. Disponível em: <<https://sloanreview.mit.edu/article/ai-is-helping-companies-redefine-not-just-improve-performance/>>. Acesso em: 06 maio 2023.

UNITED KINGDOM. National Cyber Security Centre. Cloud security guidance, 7 jun. 2023. 28. Disponível em: <www.ncsc.gov.uk/guidance/implementing-cloud-security-principles>. Acesso em: 10 jun. 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA (UFJF). Estudo foca em tecnologia 3D para produção de medicamentos. UFJF Notícias, Juiz de Fora, 5 ago. 2020. Disponível em: <www2.ufjf.br/noticias/2020/08/05/estudo-foca-em-tecnologia-3d-para-producao-de-medicamentos/>. Acesso em: 6 maio 2023.

UPTIME INSTITUTE. Journal meInstitute. Explaining the Uptime Institute's Tier Classification System, abr. 2021. Disponível em: <<https://journal.uptimeinstitute.com/explaining-uptime-institutes-tier-classification-system/>>. Acesso em: 29 abr. 2023.

VOGLER, M. *et al.* As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes. *Revista Visa em Debate*, 5(2): 34-41, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.22239/2317-269X.00918>>. Acesso em: 25 mar. 2023.

ZATTA, A. A Indústria 6.0 já é hoje. *Revista Êxito*. s.l., 2021. Disponível em: <<https://www.revistaexito.com.br/subject/show/28/a-industria-6.0-ja-e-hoje>>. Acesso em: 4 mar. 2023

Competências e habilidades para o profissional da Indústria 4.0

Sergio Dias de Oliveira

Os seres humanos procuraram durante séculos diferentes maneiras de se protegerem, de animais ferozes, mudanças climáticas, guerras e inclusive de doenças. A prevenção de doenças se dá por meio de cuidados sanitários, alimentares e, inclusive, vacinação. O lançamento global de uma vacina percorre um caminho longo que vai desde experimentos iniciais, passando por várias etapas de desenvolvimento até sua produção e comercialização. Não é segredo que as vacinas revolucionaram a saúde global. Indiscutivelmente, essa é a inovação que mais salvou vidas na história da humanidade. Elas erradicaram várias doenças, a exemplo da varíola, reduziram as taxas de mortalidade infantil e preveniram sequelas permanentes. Em contrapartida, as pessoas já acometidas por doenças têm outras oportunidades de tratamento, como é o caso dos produtos conhecidos como biofármacos.

Plataformas tecnológicas para produção de biofármacos envolvem o uso de organismos vivos, (células procarióticas ou eucarióticas), os quais geneticamente são modificados para produzirem proteínas terapêuticas em quantidades e com uso de biorreatores para sua comercialização. A produção desses biofármacos requer um extraordinário desafio tecnológico, envolvendo operações sofisticadas e complexas, que incluem processos de cultivo celular, ou de uso de modelos animais, sistemas de purificação eficientes, controle de qualidade muito acurados entre outras plataformas complexas (Silva & Caulliraux, 2016).

As indústrias precisam ter rastreabilidade para garantir a segurança e qualidade desses produtos nos processos, que devem ser mais enxutos e automatizados que vêm a contribuir para a eficiência e a eficácia dos medicamentos. A produção de biofármacos em grandes volumes apresenta diversas características que justificam a implantação e implementação de processos automatizados para agilizarem o processo produtivo. Esses processos industrializados complementam os princípios da Indústria 4.0 (I4.0), que auxiliam os requerimentos

para a eficiência e eficácia dos produtos. No entanto, um dos fatores mais relevante nos padrões de qualidade é a intervenção humana por meio dos seus operadores, pois são possíveis fontes de contaminação externa aos processos, gerando não conformidades e vulnerabilidades (Silva, Amorim & Resende, 2020).

O objetivo é que as linhas de produção automatizadas sejam mais protegidas contra o fator humano e, assim, reduzam os episódios de contaminação e de riscos de manipulação. Portanto, o monitoramento rigoroso e em tempo real desses sistemas é muito valioso para este setor. Em contrapartida, traz um desafio para os sistemas produtivos e para a capacidade de formação e capacitação da força de trabalho, de forma a acompanhar a evolução tecnológica, tão premente na indústria farmacêutica. Podemos citar, como exemplo, os operadores das linhas produtivas, que vão precisar de formação e desenvolvimento de competências e habilidades complementares, que são exigidas atualmente para acompanhar as inovações trazidas pela Indústria 4.0.

A INDÚSTRIA 4.0

Com a robotização nos equipamentos e a integração do cibernético ao meio físico, unindo as lógicas tecnológicas ao ser humano (operador), houve a necessidade dessa nova revolução industrial, que tem como premissa a utilização de ferramentas que possibilitam a maior automatização dos processos (Wang, Xie & Rodrigues, 2021). Trata-se, portanto, da quarta revolução industrial ou Indústria 4.0, termo que é comumente utilizado nos dias atuais, no entanto, no setor farmacêutico ainda estamos em um período de transição deixando a terceira revolução industrial para trás e entrando em um novo ciclo de desenvolvimento tecnológico. Segundo alguns autores, no entanto, é possível citar que a velocidade e a abrangência do progresso tecnológico, quebrando a linearidade apresentada pela primeira revolução, estão contribuindo para profundas mudanças nos sistemas de produção (Schwab, 2016).

A Indústria 4.0 tende a mudar a organização dos sistemas produtivos, todos os dispositivos envolvidos no processo estarão conectados entre si, trocando informações e assim alterando suas programações a partir de eventos ocorridos dentro e fora do ambiente industrial. Essas redes de dispositivos conectados formam um sistema *ciberfísico*, o elo entre os mundos real e virtual (Zanni, 2015). Segundo os criadores da I4.0, sistema não é limitado a um espaço físico, eles anunciam uma maior integração no sistema, envolvendo todos os atores no processo, começando pela cadeia de suprimentos e continuando até os consumidores finais. Também é importante notar que não são apenas os equipamentos que terão ênfase em automação, com requisitos de inteligência artificial, mas os produtos também serão contemplados. Os equipamentos serão capazes de armazenar e trocar dados, repassar informações relevantes, havendo rastreabilidade e conhecimento de todo o ciclo de vida deste produto (Ribeiro, 2017). Nesse modelo, a produção é realizada de forma autônoma; o ser humano torna-se apenas o supervisor do processo.

Percebe-se que haverá uma forte inter-relação entre os vários aspectos e setores da cadeia de produção, com potencial para aumentar a produtividade e criação de novos negócios. Como consequência, há a tendência de crescimento do Produto Interno Bruto (PIB) dos países industrializados, mas o mercado mudará fortemente os postos de trabalho à medida que algumas ocupações se tornam obsoletas e, dessa forma, novas surgirão. Estas serão ocupadas por pessoas com forte conhecimento de novas tecnologias da era digital.

Somente na Alemanha, onde a I4.0 está mais avançada, um aumento de produtividade de 15% a 25% é estimado (Tessarini & Saltorato, 2018; Camargo, 2023). Neste país, esse conceito de I4.0 está sendo considerado como um novo projeto de desenvolvimento estratégico de alta tecnologia estabelecida pelo governo para a indústria, visando à automação e digitalização da indústria manufatureira (Silva *et al.*, 2020). Entretanto, em

alguns países, como o Brasil, os conceitos ligados a I4.0 ainda estão em um estágio inicial de desenvolvimento e de consolidação, principalmente no setor farmacêutico (Silva *et al.*, 2020).

Nesses países em desenvolvimento, a I4.0 deve ser vista como meio de acelerar o crescimento econômico, para que isso possa acontecer são necessárias pesquisas, investimentos, desenvolvimento de novas tecnologias e formulação de políticas educativas que visem a desenvolver uma força de trabalho qualificada. As indústrias nestes países precisam entender a I4.0 como um meio de aumentar a produtividade e se manter a competitividade no cenário globalizado.

Segundo o trabalho de Hammer (2018), para que seja possível aproveitar ao máximo as soluções propostas pela I4.0, devem-se obedecer a quatro princípios básicos:

1. Interoperabilidade: a capacidade de máquinas e processos interagirem diretamente entre si;
2. Transparência da informação: capacidade dos sistemas de informação de criar modelos virtuais, combinando sistemas de fábrica digital e dados de sensores em tempo real para fácil análise e tomada automática de decisões;
3. Assistência técnica: capacidade de agregar dados e automaticamente visualizar informações para prever e resolver os problemas urgentes, e criar sistemas *ciberfísicos* que poderão assumir tarefas problemáticas;
4. Tomada de decisão descentralizada: os sistemas *ciberfísicos* são capazes de tomar decisões e executar tarefas automaticamente, delegando aos operadores algumas circunstâncias excepcionais. Estes sistemas são compostos de máquinas inteligentes, sistemas de armazenamento e suportam instalações de produção que podem trocar informações em suas diferentes unidades produtivas, desencadeando ações de controle automatizado, facilitando o gerenciamento dos ciclos de vida do produto e da produção (Roblek, Mesko & Krapez, 2016; Kagermann, Wahlster & Herbig, 2013).

A I4.0 apresenta como principais características: interconexão de dados, integração e inovação. As tecnologias que permitem a aplicação dos conceitos da I4.0 (descritos por alguns autores como elementos estruturais) incluem automação, comunicação máquina a máquina (M2M), inteligência artificial, *big data*, computação em nuvem, integração de sistemas e segurança cibernética. Por fim, os elementos suplementares são aqueles que aumentam a probabilidade de aplicação do I4.0, mas não são estritamente necessários. Podem incluir a utilização de robôs inteligentes, impressão 3D, etiquetas *Radio Frequency Identification* (RFID), códigos QR, realidade virtual ou aumentada, entre outros (Sacomano & Sátyro, 2018).

A indústria de insumos biológicos no cenário 4.0

A indústria farmacêutica de produção de insumos biológicos ao longo dos anos vem fortalecendo e inovando sua capacidade de produção, modernizando seu parque tecnológico e treinando suas equipes visando a melhorar e aumentar sua capacidade produtiva, o que vem ao encontro os conceitos da I4.0. Este sistema permite, entre outras coisas, o monitoramento de processos e a tomada de decisões em tempo real, de modo a minimizar a intervenção humana (Oztemel & Gursev, 2018).

Existem estudos que mostram que cerca de 70% das informações coletadas na indústria de produção de insumos biológicos permanecem sem uso. No entanto, a capacidade de acesso a esses dados não é trivial devido à diversidade de sistemas e formatos e requer um esforço bem coordenado para implementar as melhores práticas de coleta, armazenamento e consumo de dados. Atualmente, por exemplo, já existem empresas farmacêuticas que conseguem gerenciar várias linhas de produção ao mesmo tempo (às vezes em locais diferentes) com base

em Cyber Physical System (CPS), internet das coisas, *big data* e inteligência artificial (IA) (Ding, 2018). Tais ferramentas da I4.0 fornecem modelos sofisticados de tomada de decisão com base em análises algorítmicas avançadas para tirar conclusões ou previsões com base em conjuntos de dados existentes (*big data*).

A IA é utilizada para cálculos rápidos que medem todas as formas possíveis de encontrar uma solução para uma determinada situação, e o *deep learning* (DL), que utiliza algoritmos baseados na estrutura e características do conhecimento humano, e é para transformar dados por meio de camadas de processamento (Oztemel & Gursev, 2018). Juntas, essas tecnologias fornecem o conhecimento e a inteligência necessários para soluções sustentáveis e de melhoria contínua – uma das promessas da I4.0 no setor farmacêutico (Farma 4.0).

Quando se trata, por exemplo, da otimização de um cultivo celular para produzir um insumo biológico, esses modelos podem descobrir em tempo real qual o parâmetro do processo que será alterado por meio da análise dos dados coletados, que além da detecção, também são capazes de influenciar diretamente no parâmetro fora de controle. Na indústria de insumos biológicos, a introdução de processos contínuos é considerada uma tendência que muitas vezes depende de automação (Manzano & Langer, 2018).

O fato de as máquinas participarem diretamente de processos, independentemente de tomada de decisão, ainda é muito cauteloso tanto na indústria quanto pelas autoridades reguladoras, pois qualquer decisão equivocada poderá acarretar risco à saúde humana (Branke; Farid & Shah, 2016).

A combinação desses elementos técnicos tem o potencial de viabilizar as chamadas fábricas inteligentes, que poderão ter uma produção cada vez mais automatizada e eficiente por meio da comunicação virtual e da integração entre máquinas, pessoas e recursos (Tessarini & Saltorato, 2018; Kagermann, Wahlster & Helbig, 2013). Nesse sentido, podemos notar que a I4.0 é muito valiosa em todas as etapas dos processos de produção de insumos biológicos, desde a preparação do insumo farmacêutico ativo (IFA) até o processamento final (envase, liofilização, rotulagem e embalagem).

O fator humano

O conceito fator humano é definido como a parte pensante que ajuda a determinar e atingir as metas e objetivos das empresas e organizações (Laureano & Reis Filho, 2020). Este fator será representado pelos operadores das linhas de produção.

No processo produtivo em relação aos insumos farmacêuticos, a I4.0 visa a reduzir a intervenção humana, mitigando o risco de contaminação e representando agilidade e segurança, no acesso aos dados, assertividade na troca de informações, antecipação de cenários de produção com disponibilidade de pessoal, entre outros. Com isso, reduz as intervenções humanas e assim as falhas operacionais que são praticamente eliminadas aumentando a produtividade e a qualidade do produto final (Inuwa *et al.*, 2022).

Todas as modificações e atualizações na indústria farmacêutica requerem mudanças e atualizações no perfil de operador, que inicialmente necessitava apenas de conhecimentos técnicos de laboratório, biologia, química, física entre outros e agora exige conhecimento lógico, de informática e de logística reversa. A necessidade de desenvolvimento das capacidades: virtual, inteligente, colaborativa, social e analítica dos operadores da linha de produção deve estar implícita na implantação da I4.0. Estas são condições determinantes para se adaptar ao novo cenário imposto pela I4.0 (Dornelles, Ayala & Frank, 2021).

Algumas aplicações dos princípios da I4.0 já são uma realidade no setor farmacêutico, como a IA atuando no monitoramento dos operadores, por exemplo, câmeras de monitoramento gerando imagens ao *software*,

que através de algoritmo, aprende os movimentos que indicam que o operador deixou uma área e passou pelo processo de sanitização pessoal. Mediante estes permissíveis, o sistema lógico envia ou não um comando para liberar a abertura da porta permitindo acesso para outra área, realiza a identificação de operadores com o uso de utensílios pessoais não autorizados, bem como faz o reconhecimento facial para detecção de uso de equipamento de proteção individual, entre outros. O uso de *big plant data* vem criando uma trilha de auditoria para identificar a liberação da etapa seguinte de cada produto em processamento (Inuwa *et al.*, 2022).

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/ Fiocruz) vem modernizando continuamente seu parque industrial, investindo ao longo dos anos em crescimento e aumento da produção, e agora parte rumo a um novo empreendimento, o novo *site* de produção que será estabelecido em Santa Cruz/RJ, o chamado Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde (Cibs). A implantação da I4.0 converge com este cenário mais enxuto de produção.

Todos os equipamentos terão controle lógico de processamento (PLC), gerenciando o processo ou a etapa do processo, gerando relatórios do processo, falhas e alarmes em geral, integrados à sistema automático de processamento (PAS). As áreas contarão com a inteligência artificial (*digital twin*) para permitir ou não a entrada de pessoas em determinadas áreas, bem como o bloqueio de áreas que já estejam com a sua lotação de pessoas entre outras ferramentas. Dessa forma, busca-se evitar erros de programação no processamento final, mitigando não conformidades e falhas operacionais, como por exemplo, descontinuidades de rotulagem e de embalagem.

PERFIL DO OPERADOR NO CENÁRIO FARMA 4.0

A integração de todos os equipamentos, insumos e pessoal, gerenciada por um sistema lógico integrado, requer a seguinte análise de gestão de pessoas – perfil, habilidade e competências. O profissional da I4.0 precisa ter novos conhecimentos e que estes não sejam apenas os laboratoriais que nortearam o início da produção de insumos biológicos, mas também o conhecimento tecnológico de todo o conteúdo que sustenta os pilares da I4.0.

As atividades a serem executadas pelo profissional que atua nos processos, equipamentos e sistemas que contenham elementos da I4.0 foram modificadas no sentido de forma que novas habilidades e competências precisam ser desenvolvidas para o aproveitamento dos operadores de linha que já conhecem profundamente os processos. Como exemplo, podemos citar o caso do processamento final de produtos biológicos que compreende desde o recebimento de material, formulação de produto, envase, liofilização, recravação, embalagem e expedição do produto acabado que serão integradas e identificadas no PAS para gerar rastreabilidade e dupla conferência, e assim permitir ou não a continuidade do processo, promovendo, dessa forma, maior segurança, pois elementos e conceitos da I4.0 estão incorporados na manufatura.

Assim, para garantir o desejado sucesso organizacional na implementação da I4.0, as empresas precisam desenvolver, continuamente, competências individuais e institucionais, investimento que gerará uma força de trabalho capaz de aprender e aplicar seus novos conhecimentos no dia a dia, gerando melhorias contínuas e inovações e construindo, assim, uma vantagem competitiva sustentável (Senge, 2012). Caso considere-se que esta vantagem competitiva reside na capacidade e na velocidade de aprendizagem das pessoas (Davenport & Prusak, 1998) e que na sociedade da informação sobrevivem as organizações que conseguem melhor gerir seus conhecimentos (Teixeira Filho, 2000), pode-se perceber que a valorização da aprendizagem contínua precisa estar contida na cultura organizacional (Senge, 2012).

Vale mencionar que as indústrias de outros setores da economia já trabalham com elementos da Indústria 5.0, que está associada ao desenvolvimento exponencial da robótica e da IA, evidenciando a necessidade de

trabalhar em conjunto com humanos (Demir, Döven & Sezen, 2019), em que a colaboração ativa e o trabalho em sincronia entre o robô e o fator humano permitem que eles se complementem mutuamente, combinando a capacidade criativa do ser humano, sua experiência e julgamento com a força de trabalho robótica; este viés vem ao encontro das expectativas as expectativas da interação homem máquina na I4.0 (Xu *et al.*, 2021).

Profissionais da Indústria 4.0 devem apresentar formação multidisciplinar e flexível, conhecimento de novas ferramentas, linguagens e habilidades emocionais, além disso, devem ser capazes de se adaptarem e de se integrarem facilmente a uma nova cultura de negócios e se tornarem capacitados a trabalhar de forma colaborativa. Estes novos profissionais para a I4.0 não vão desempenhar funções repetitivas, em vez disso irão interagir contextualmente e criativamente com processos como *machine-to-machine* (M2M), em que as atividades são mais complexas, eficientes e criativas (Rai *et al.*, 2021).

Estes profissionais precisam estar abertos a novos conhecimentos, a mudanças culturais, serem flexíveis para se adaptarem às novas funções e habilidades que devem ser essencialmente desenvolvidas. Habilidades cognitivas, para a interação e manuseio de equipamentos somados a resolução de problemas, uso de tecnologias (incluindo todo tipo de inovação), matemática, robótica, empreendedorismo e segurança da informação serão fundamentais para estes profissionais. É desejável também que o profissional tenha conhecimento e capacidade de coletar e analisar dados gerados e disponibilizados pelo *big data* para tomar decisões, permitindo definir como serão direcionadas as estratégias de produção.

Para os profissionais da Farma 4.0, além dos conhecimentos, habilidade e competências já mencionadas, é necessária formação específica em: Boas práticas de fabricação (BPF), normas de segurança, biossegurança, ambientes controlados, conhecimento de processos e operações unitárias. A BPF preconiza ainda o treinamento e qualificação de pessoal como requisito fundamental para sua atuação. O novo papel dos operadores não deve ser visto somente como o nascimento de novos postos de trabalho, mas também como o nascimento de novas funções para postos de trabalho que já existem. Atualmente, cada uma das funções propostas pode levar a ser parte importante na formação de todo profissional, já que muitas áreas do conhecimento – se não todas – hoje lidam com milhares de dados que precisam ser analisados, interpretados e protegidos; usam plataformas digitais para se darem a conhecer ao mundo ou utilizam robôs para facilitar a sua atuação e muito mais.

Quadro 1 – Habilidades e competência para o profissional da I4.0

Habilidades	Competências
Capacidade virtual	Conhecimento prático de diferentes máquinas de alta velocidade e instrumento de medição (contador de partículas, anemômetros etc.)
Capacidade colaborativa	Compreensão dos procedimentos de produção
Inteligência	Adesão às normas de saúde e segurança (por exemplo, uso constante de equipamentos de proteção)
Capacidade social	Capacidade de ler plantas, diagramas e manuais
Capacidade analítica	Atenção aos detalhes
Empatia	Força física e resistência
Resiliência	Diploma de ensino médio técnico, minimamente

Quadro 1 – Habilidades e competência para o profissional da I4.0 (continuação)

Habilidades	Competências
Comunicação interpessoal	Boa comunicação
Trabalho em equipe	Capacidade de ensinar
Atualização constante	Conhecimento técnico multidisciplinar
Criatividade	Conhecimento da tecnologia <i>machine/machine</i>
Flexibilidade para adaptação	Conhecimento de internet das coisas
	Conhecimento do sistema de <i>big data</i>
	Gostar da tecnologia de inovação

Fontes: Gomes & Martinho, 2023; Ely, 2022.

TENDÊNCIAS

À medida que o trabalho humano for integrado à tecnologia, o processo de tomada de decisão se tornará cada vez mais eficiente. Tudo isso ainda anda de mãos dadas com as práticas de governança corporativa, social e ambiental (*Environmental, Social and Governance*), outra forte tendência do setor trazida pela I5.0. Esta situação levará o setor industrial a um patamar em que estará focado na eficiência relacionada à sustentabilidade.

No entanto, apesar do rápido avanço tecnológico, o mercado nacional ainda enfrenta alguns gargalos com a implantação desses recursos, sendo um deles o perfil profissional dos novos postos de trabalho e a atualização dos já existentes, visto que a I4.0 introduz novos conceitos na gestão da produção e nos seus processos, que são desencadeadores de mudanças nas habilidades e competências exigidas dos operadores nos processos de fabricação. Estes novos perfis devem priorizar, além da formação técnica específica: pensamento crítico, uso de novas mídias, inteligência social, flexibilidade, abstração (compreender e traduzir conceitos e dados), competência intercultural (saber lidar com pessoas de diferentes países e culturas), interdisciplinaridade (saber trabalhar em equipes multidisciplinares e globais), colaboração remota (fazer conexões presenciais e virtuais) e priorização (capacidade de filtrar, reter e alavancar o que é importante). Como pode ser visto deverá ocorrer um grande investimento para a formação do profissional da I4.0 e 5.0, oportunizando, assim, a criação de novos cursos nas grades de engenharia, biologia e outras carreiras afins, uma vez que todo o processo produtivo ficará interligado de forma que o conhecimento técnico, nas áreas, deverá ser multidisciplinar.

As tendências apontam, portanto, para um futuro promissor, em que finalmente começaremos a explorar nosso melhor recurso, ou seja, as habilidades interpessoais humanas associadas ao poder da inovação. Afinal, o futuro é digital, e o digital é feito de conexões.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para fortalecer o processo de transformação de base biotecnológica e se dirigir para uma economia sustentável, as empresas devem evoluir para a indústria 5.0 com a premissa de implementar um sistema integrado e balanceado, em que a relação homem-máquina é representada agora como uma relação de capacidade física-intelectual.

No entanto, como consequências deste desenvolvimento e da crescente inovação, novas questões sociais, éticas e humanas para a sociedade surgirão, que ressaltarão a simbiose homem-máquina e a imensidão de aplicações da IA.

A década atual vive uma fase de fusão gradual da inteligência artificial e humana. O início da Indústria 4.0 alterou completamente os conjuntos de habilidades da força de trabalho exigidas em quase todos os níveis hierárquicos. Isso, por sua vez, lançou as bases para uma Indústria 5.0, em que a assistência robótica e a força de trabalho humana trabalham juntamente em sinergia perfeita, com o componente humano focado como o *Centro de tudo* (Panagou, Neumann & Fruggiero, 2023). Enquanto o conceito da Indústria 5.0 trata da personalização e sinergia entre o trabalho humano e da máquina, a era da Indústria 6.0 será de energia renovável, total independência da máquina, coleta e fabricação de recursos interplanetários, plataformas de fabricação aérea, aprimoramentos anatômicos e controle quântico.

O operador das biofarmacêuticas deverá ter formação continuada ou nos cursos de formação acompanhar todo esse processo. Para tanto, ele deverá apresentar formação multidisciplinar e flexível, conhecimento de novas ferramentas, linguagens, habilidades emocionais e técnicas de acordo com a sua área de atuação e das normas de produção vigentes. Além disso, é preciso desenvolver habilidades para trabalho, de forma colaborativa, com outros operadores e máquinas.

REFERÊNCIAS

BRANKE, J.; FARID, S. & SHAH, N. Industry 4.0 - A Vision also for personalized medicine supply chains?, *Cell and Gene Therapy Insights*, 2(2), 263-270. 2016.

CAMARGO, H. G. Implantação da indústria 4.0: uma proposta para ganhos de produtividade nas empresas brasileiras. *Revista Ft*, 122, 2023. Disponível em: <<https://revistaft.com.br/implantacao-da-industria-4-0-uma-proposta-para-ganhos-de-produtividade-nas-empresas-brasileiras>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

DAVENPORT, T. H. & PRUSAK, L. *Conhecimento Empresarial: como as organizações gerenciam o seu capital intelectual*. Rio de Janeiro: Campus, 1998.

DEMIR, K. A.; D'OVEN, G. & SEZEN, B. Industry 5.0 and human-robot co-working. *Procedia Computer Science*, 158: 688-695, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.procs.2019.09.104>>. Acesso em: 15 maio 2023.

DING, B. Pharma Industry 4.0: Literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains. *Process Safety and Environmental Protection*, 119: 115-130, 2018. Disponível em: <[doi:10.1016/j.psep.2018.06.031](https://doi.org/10.1016/j.psep.2018.06.031)>. Acesso em: 13 maio 2023.

DORNELLES, J.; AYALA, N. F. & FRANK, A. G. Smart working in industry 4.0: how digital technologies enhance manufacturing workers' activities. *Computer & Industrial Engineering*, 163: 107804, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cie.2021.107804>>.

ELY, J. S. *Competências Individuais na Indústria 4.0: um estudo sobre as soft skills e hard skills*, 2022. Monografia de Bacharelado, Restinga Seca: Faculdade Antonio Meneghetti. Disponível em: <http://hdl.handle.net/123456789/789>. Acessado em 30 de maio de 2023.

GOMES, P. J. S. & MARTINHO, J. L. Recursos humanos na era da quarta revolução industrial: revisão sistemática da literatura sobre competências para a Indústria 4.0. *RAE – Revista de Ativos de Engenharia*, 1: 17-29, 2023. Disponível em: <<https://revistas.ponteditora.org/index.php/rae/article/view/646/495>>. Acesso em: 31 maio 2023.

HAMMER, C. Digitisation & Industry 4.0 in Pharma Production. *ONdrugDelivery Mag*, 83: 81-83, 2018.

INUWA, H. M. *et al.* Status of Industry 4.0 applications in healthcare 4.0 and Pharma 4.0. *Materials Today: Proceedings*, 62(6): 3.593-3.598, 2022.

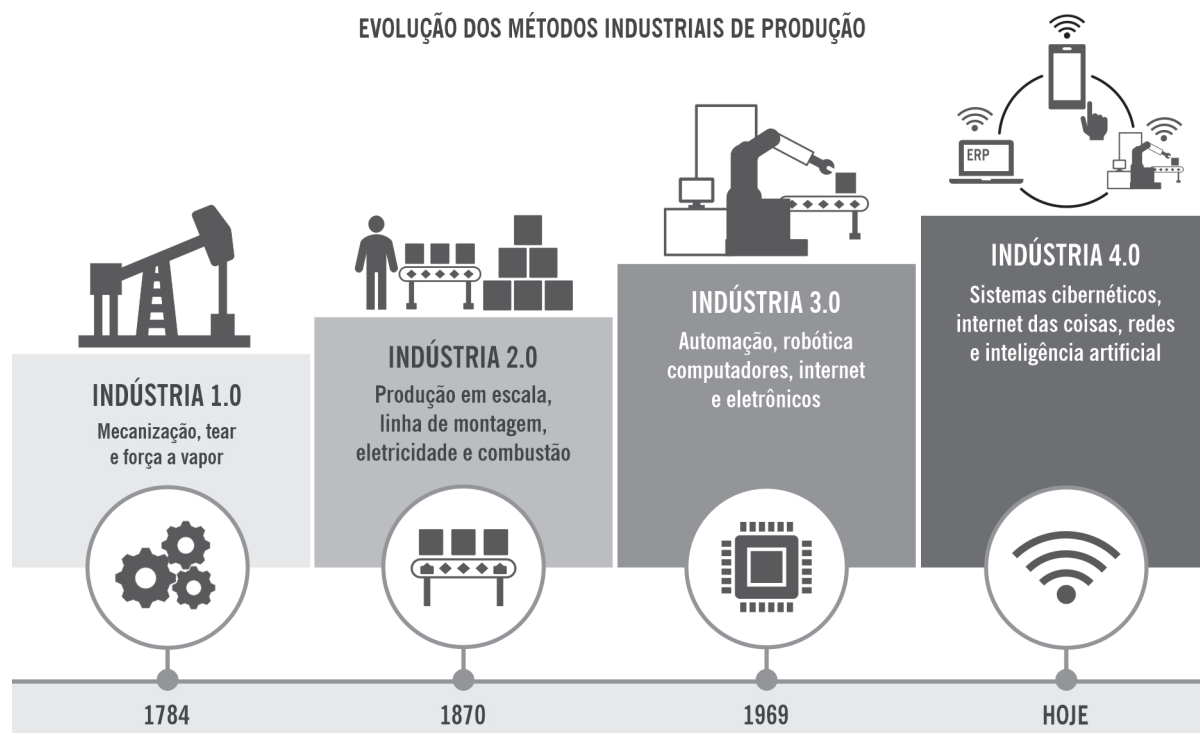
- KAGERMANN, H.; WAHLSTER, W. & HELBIG, J. Securing the future of German manufacturing industry. Recommendations for implementing the strategic initiative INDUSTRIE 4.0. Final report of the Industrie 4.0 Working Group. 2013. Disponível em: https://www.ups.com/assets/resources/media/knowledge-center/Final_report__Industrie_4.0_accessible.pdf. Acesso em: 20 de outubro de 2023.
- LAUREANO, R. R. & REIS FILHO, R. R. A importância do fator humano nas organizações. *Interface Tecnológica*, 17(2): 706-717, 2020.
- MANZANO, T. & LANGER, G. Getting ready forpharma 4.0: data integrity in cloud and big data applications. *International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)*, 2018.
- OZTEME, E. & GURSE, S. Literature review of Industry 4.0 and related technologies. *Journal of Intelligent Manufacturing*, 31(9): 127-182, 2020.
- PANAGO, S.; NEUMANN, W. P. & FRUGGIERO, F. A scoping review of human robot interaction research towards Industry 5.0 human-centric workplaces. *International Journal of Production Research*, 1-17, 2023. Disponível em: <DOI:10.1080/00207543.2023.2172473>. Acesso em: 13 maio 2023.
- RAI, R. *et al.* Machine learning in manufacturing and industry 4.0 applications. *International Journal of Production Research*, 59(16): 4.773-4.778, 2021.
- RIBEIRO, J. M. *O Conceito da Indústria 4.0 na Confeção: análise e implementação*, 2017. Dissertação de Mestrado, Braga: Universidade do Minho. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/1822/49413>>. Acesso em: 10 abr. 2023.
- ROBLEK, V.; MESKO, M. & KRAPEZ, A. A complex view of industry 4.0. *Sage Open*, 6(2): 1-11, 2016. Disponível em: <DOI:<https://doi.org/10.1177/2158244016653987>>. Acesso em: 7 jun. 2023.
- SACOMANO, J. & SÁTYRO, W. Indústria 4.0: conceitos e elementos formadores. In: SÁTYRO, W. C. & SACOMANO, J. B. (Eds.). *Indústria 4.0: conceitos e fundamentos*. São Paulo: Edgard Blucher, 2018.
- SCHWAB, K. *Klaus Schwab: navigating the Fourth Industrial Revolution*. Redfern: Currency, 2017.
- SENGE, P. M. *A Quinta Disciplina: arte e prática da organização que aprende*. 28. ed. São Paulo: Best Seller, 2012.
- SILVA, F. & CAULLIRAUX, H. A desverticalização no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas cmos (contract manufacturing organization). *Revista Produto & Produção*, 17(4): 1-18, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.22456/1983-8026.63121>>. Acesso em: 9 jun. 2023.
- SILVA, F.; AMORIM, M. & RESENDE, D. Um estudo sobre a aplicação dos conceitos e elementos da indústria 4.0 na produção de biomedicamentos. *Revista Produção Online*, 20(2): 493-520, 2020. Disponível em: <<https://producaoonline.org.br/rpo/article/view/3843>>. Acesso em: 8 jun. 2023.
- SILVA, F. *et al.* A field study on the impacts of implementing concepts and elements of industry 4.0 in the biopharmaceutical sector. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 6(4): 175-193, 2020.
- TESSARINI, G. & SALTORATO, P. Impactos da indústria 4.0 na organização do trabalho: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Produção Online*, 18(2): 743769, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.14488/1676-1901.v18i2.2967>>. Acesso em: 7 jun. 2023.
- TEIXEIRA FILHO, J. *Gerenciando Conhecimento: como a empresa pode usar a memória organizacional e a inteligência competitiva no desenvolvimento de negócios*. Rio de Janeiro: Senac, 2000.
- WANG, K. E.; XIE, S. & RODRIGUES, J. Medical data security of wearable tele-rehabilitation under internet of things. *Internet of Things and Cyber-Physical Systems*, 2: 1-11, 2022.
- XU, X. *et al.* Industry 4.0 and Industry 5.0 – Inception, conception and perception. *Journal of Manufacturing Systems*, 61: 530-535, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jmsy.2021.10.006>>. Acesso em: 10 maio 2023.
- ZANNI, A. Sistemas cyber-físicos e cidades inteligentes, 2015. Disponível em: <[www.ibm.com/developerworks/br/library/ba-cyber\[1\]physical-systems-and-smart-cities-iot/](http://www.ibm.com/developerworks/br/library/ba-cyber[1]physical-systems-and-smart-cities-iot/)>. Acesso em: 15 abr. 2023.

A Indústria 4.0 na perspectiva do setor biofarmacêutico

*Felipe Rodrigues da Silva
Fernando Serva Cavalcanti Leite*

O termo Indústria 4.0 (I4.0) surgiu na feira de Hannover (Alemanha) no ano de 2011, vem sendo amplamente utilizado na literatura e está diretamente relacionado ao futuro da manufatura e à busca pela competitividade industrial. O mundo está diante de uma nova (a quarta) revolução industrial que está evoluindo em ritmo mais rápido do que as anteriores. É caracterizada pela união da grande quantidade de dados gerados pela indústria – fruto da automação na terceira revolução industrial – com os recentes avanços da Tecnologia da Informação, tais como a inteligência artificial, internet das coisas, conectividade sustentável, realidade aumentada, análises preditivas para tomada de decisão em tempo real e simulação virtual avançada. Trata-se da fusão ou integração entre o mundo virtual e o mundo real por meio de elementos que possibilitam um maior grau de automação e digitalização dos processos organizacionais (Figura 1) (Silva *et al.*, 2020).

Figura 1 – Revoluções industriais



Fonte: Qin, Liu & Grosvenor, 2016.

Os conceitos da I4.0 têm ganhado cada vez mais força, tendo como objetivo principal impulsionar a manufatura digital promovendo a interconexão entre produtos, cadeias de valor, modelos de negócio e tecnologias inovadoras que utilizam conceitos de sistemas *ciberfísicos*, computação em nuvem, dentre outras. As aplicações e soluções de tecnologia da informação e digitalização em processos industriais são muitas e estão evoluindo extremamente rápido. A capacidade das máquinas de monitorar, analisar, prever e automatizar a fabricação em tempo real permitiu às empresas pensarem e estudarem cuidadosamente modelos usados para otimizar processos, aumentar a produtividade, evitar falhas, melhorar a flexibilidade, personalizar produtos, reduzir riscos, atenuar gastos com atividades humanas, minimizar consumo de energia, dentre outros. Somente na Alemanha, onde materializou-se o termo Indústria 4.0, estimam-se ganhos de produtividade entre 15% e 25% (Tessarini & Saltorato, 2018).

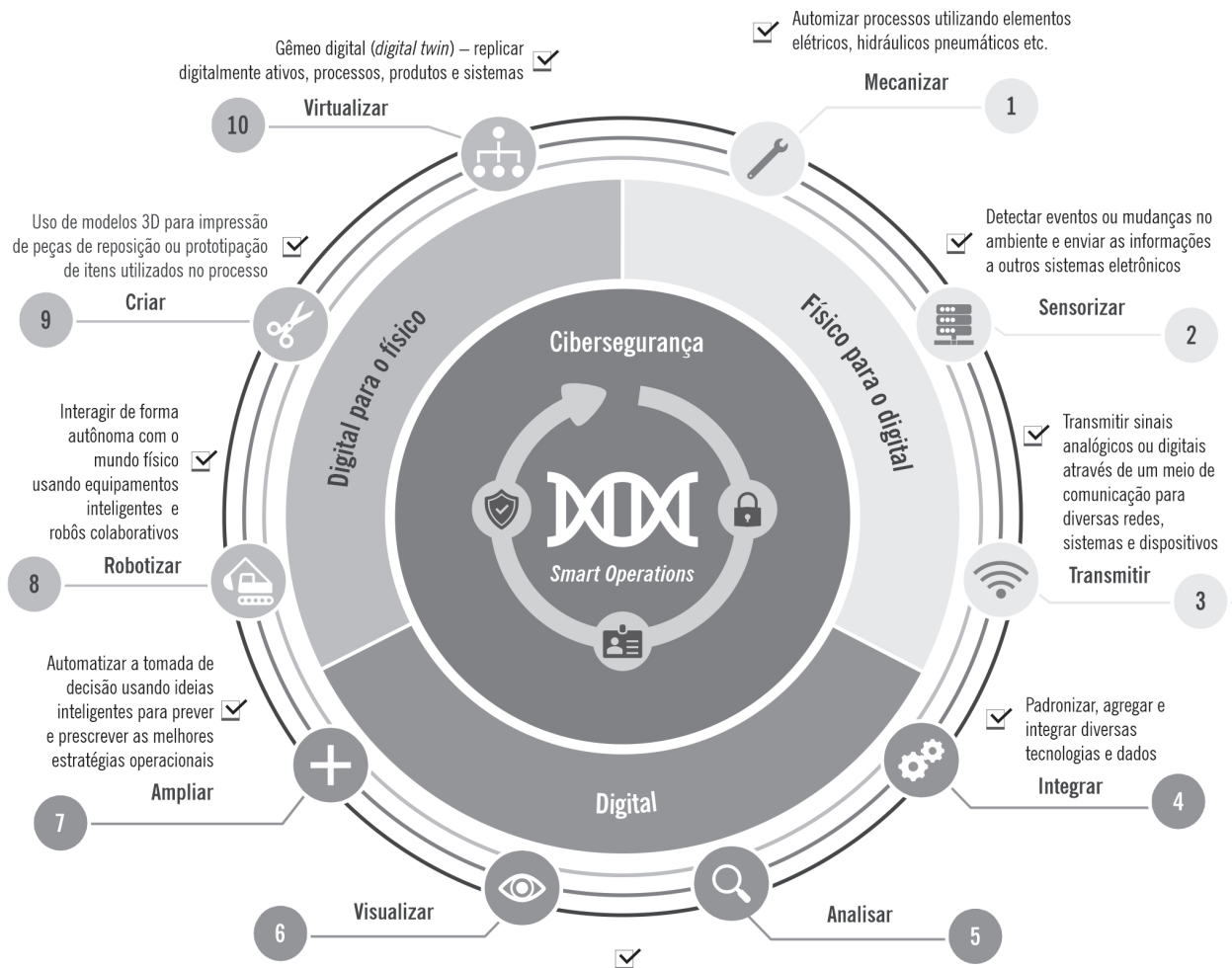
A I4.0 se materializa na conectividade entre instrumentos de medição e toda a arquitetura de automação e informação de organizações industriais, estendendo as capacidades de coleta, comunicação, integração e armazenamento de grandes volumes de dados. As tecnologias inteligentes, usadas corretamente, habilitam, aprimoram e aceleram a capacidade das empresas de implantar uma manufatura enxuta e promover melhorias em grande escala. A digitalização constitui a espinha dorsal da I4.0, criando a manufatura inteligente 4.0 e combinando a inteligência das pessoas, das máquinas e dos processos, com integração de todos os sistemas de produção e pouca intervenção humana, promovendo benefícios, tais como agilidade no acesso aos dados, assertividade na troca de informações em tempo real, antecipação de cenários a partir de testes no ambiente virtual, produção em massa customizada, minimização de intervenções humanas desnecessárias,

prevenção contra falhas, redução de desperdícios, melhora do nível de ergonomia no ambiente de trabalho, dentre muitos outros. Todos esses aspectos são fundamentais para o setor biofarmacêutico em geral (Silva *et al.*, 2020; Pernenkil *et al.*, 2019).

O aumento da eficiência e da produtividade dos processos é um impacto esperado após a introdução de conceitos e elementos da I4.0 em uma organização submetida a um processo de transformação digital. Ao monitorar todo o processo, a empresa consegue alocar eficientemente suas máquinas, identificar problemas rapidamente e reduzir gargalos, otimizar processos, reduzir defeitos nos produtos e até mesmo prevenir problemas antes de construir a planta ou protótipo. Consegue, também, aumentar a eficiência no uso de recursos, como energia elétrica, o que contribui para a redução de custos (Silva, Resende & Amorim, 2020).

Uma das características principais da Indústria 4.0 é o impacto de tecnologias exponenciais como um acelerador ou catalisador que permite soluções personalizadas, flexibilidade e redução de custos em processos de fabricação. A Figura 2 ilustra a integração entre os mundos físicos e digitais proposto pela Indústria 4.0.

Figura 2 – Integração físico digital



Fonte: elaborada pelos autores.

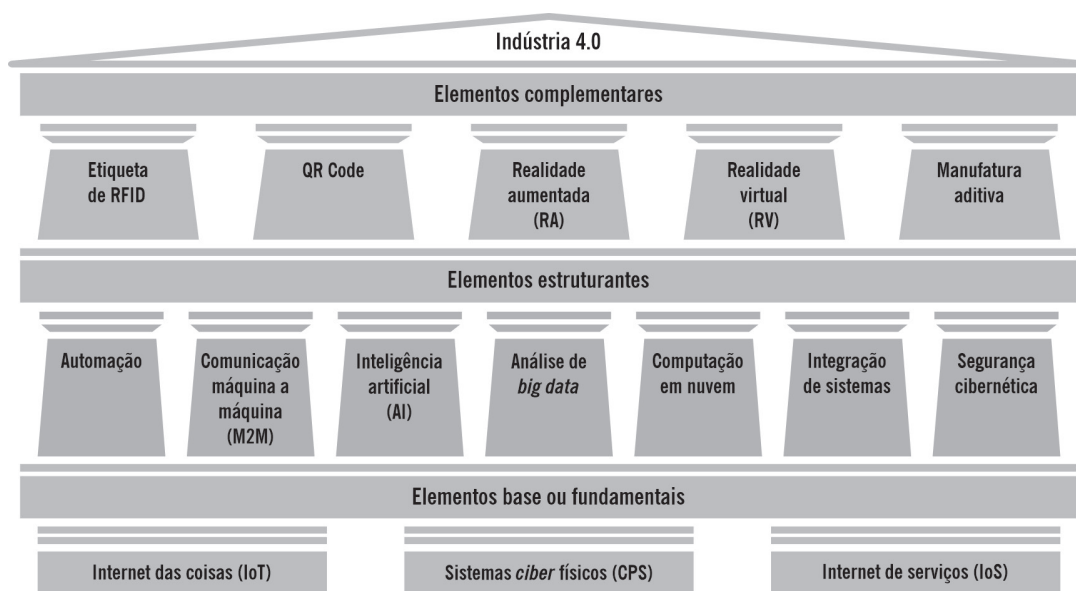
As plataformas tecnológicas utilizadas para produção dos medicamentos biotecnológicos envolvem o uso de organismos vivos, atenuados ou inativados, inteiros ou em subunidades, geneticamente modificados ou não, para a produção de vacinas ou biofármacos em quantidades industriais. A produção desses biomedicamentos requer um desafio tecnológico extraordinário, envolvendo atividades onerosas e sofisticadas que incluem processos de cultivo celular em robustos biorreatores, sistemas de purificação de alto desempenho, controle de qualidade que exigem técnicas de detecção altamente sensíveis, dentre outras plataformas complexas. Além disso, envolvem significativas exigências regulatórias reunidas em normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Para enfrentar todas essas barreiras e desafios, é fundamental que o setor biofarmacêutico conte com todos os elementos tecnológicos disponíveis. O crescimento da receita de produtos biofarmacêuticos encontra-se na faixa de 12% a 15% ao ano (Silva *et al.*, 2020).

Sobre o grau de maturidade digital das empresas (que considera o nível de aderência delas aos conceitos e elementos da I4.0), o setor de vacinas e biofármacos está posicionado na média em relação aos outros segmentos. Encontra-se acima das companhias de seguros financeiras e do governo, mas atrás dos segmentos de tecnologia da informação (TI), entretenimento e telecomunicações. A maioria das indústrias ainda está para fazer movimentos consistentes e sustentados e ousados para melhor aproveitamento dos novos recursos e ferramentas. Em um estudo realizado no setor biofarmacêutico, algumas tecnologias digitais, como a computação em nuvem (49%), a IA (38%), repositórios para armazenamento, processamento e proteção de dados (*data lake*) (33%) e dispositivos eletrônicos móveis (*wearables*) (33%) já estão sendo adotadas nas operações cotidianas, enquanto outros, como a computação quântica e o *digital twin* ainda são pouco utilizados (Reh & Standing, 2018).

ELEMENTOS DA I4.0

A Figura 3 ilustra a organização e distribuição dos elementos da I4.0 em um *framework* estruturado por Sacomano e Sátyro, 2018.

Figura 3 – Elementos formadores da I4.0



Fonte: Sacomano & Sátyro, 2018.

Dentre os elementos classificados como estruturantes de acordo com o modelo anterior, destacam-se o *big data* (possibilita coleta e armazenamento de grande quantidade de dados em alta velocidade), a inteligência artificial (oferece modelos complexos para predições e tomadas de decisão baseados em análises algorítmicas avançadas a partir dos dados de controle disponíveis durante o processo ou no *big data*), a computação em nuvem (fundamental para que informações e dados sejam acessadas de qualquer lugar do mundo e possibilitando tomada de decisões descentralizadas), a *machine-to-machine* (M2M) (comunicação entre máquinas vinculadas aos sistemas de automação fabris através da internet das coisas de forma independente e que podem atuar sem a necessidade de intervenção humana), a automação (arcabouço para que os elementos tecnológicos descritos conectem-se e funcionem da melhor forma possível), a integração entre sistemas (fundamental para que equipamentos e sistemas operem durante os processos fabris utilizando todas as suas funcionalidades) e a segurança cibernética (abordada mais à frente como barreiras e riscos).

Também com alto grau de importância e empregabilidade, os elementos considerados complementares incluem a robótica (importante na área biofarmacêutica para reduzir a exposição de operadores a processos repetitivos e riscos ergonômicos, químicos ou biológicos), a impressão 3D, a realidade virtual (os usuários conseguem enxergar e aprender sobre processos biofarmacêuticos antes de serem concebidos no mundo real), realidade aumentada (importante para visualizar o posicionamento dos componentes em montagens de sistema biotecnológicos), etiquetas de identificação por radiofrequência (RFID) ou QR Code (identificadores que podem enviar, por exemplo, informações ou até comandos para equipamentos de processo), dentre outros.

TENDÊNCIAS (BENEFÍCIOS E BARREIRAS) – I4.0 NO SETOR BIOFARMACÊUTICO

São muitos os benefícios a serem coletados pela introdução dos conceitos e elementos da I4.0 no setor biofarmacêutico. Entretanto, como em qualquer outro segmento, há também barreiras que dificultam ou restringem sua implantação. O Quadro 1 aponta, de uma forma geral, os principais benefícios e barreiras descritos nos documentos coletados na literatura.

Quadro 1 – Principais impactos identificados na literatura (Silva *et al.*, 2020)

Principais benefícios	Principais barreiras & riscos
Redução de custos operacionais	Alto nível de investimento
Aumento de produtividade	Resistência organizacional (cultural)
Melhor atendimento aos prazos	Ausência de profissionais qualificados
Flexibilização/customização de linhas produtivas	Ameaça à segurança da informação
Decisões mais ágeis e descentralizadas	Integração de equipamentos e tecnologias
Melhoria na qualidade	Baixa estrutura de TI
Redução de desperdícios	Gestores e empresas pouco engajados no tema I4.0
Lançamento de novos produtos	Ausência de cases reais relatados na literatura
Adição de valor e novos modelos de negócio	Alto grau de exigências regulatórias

Quadro 1 – Principais impactos identificados na literatura (Silva *et al.*, 2020) (continuação)

Principais benefícios	Principais barreiras & riscos
Sustentabilidade/responsabilidade socioambiental	Desemprego – bolha social
Desburocratização	Falta de estratégias e maturidade para implantação
Integridade e rastreabilidade de dados produtivos	Ausência de apoio governamental
Segurança dos processos biológicos	Complexibilidade de processos biofarmacêuticos
Atenua riscos ergonômicos	Riscos elevados – área médica

Fonte: elaborado pelos autores.

Os aspectos relacionados ao alto investimento necessário e à incerteza do retorno podem ser considerados fatores de restrição significativos. Porém, a literatura ressalva que muitos projetos e iniciativas contam com significativo aporte financeiro, mas não têm êxito porque desconsideram questões relacionadas à ausência de estratégias de implantação da I4.0 e culturas organizacionais engessadas. A necessidade de um plano consistente para mudança da cultura organizacional e a elaboração de uma estratégia estruturada para transformação digital nas organizações são fundamentais. As tecnologias estão disponíveis, mas a implantação delas e sua melhor utilização deve ser precedida por esforços estratégicos internos a serem percorridos por cada empresa. A falta de infraestrutura (geral e/ou de TI) nas organizações ou no ambiente em que elas estão inseridas para receberem ou integrarem os elementos tecnológicos da I4.0 também é um ponto crítico.

A integração entre os diferentes sistemas é um aspecto extremamente desafiador, uma vez que muitos equipamentos ou dispositivos que operam com sistemas desenvolvidos por seus próprios fabricantes ou fornecedores podem, em muitos casos, não se integrarem a sistemas de equipamentos desenvolvidos por outros fabricantes, sobretudo devido à falta de padronização (Romero-Torres *et al.*, 2018). Vários esforços estão sendo realizados para padronização da linguagem dos sistemas empregados objetivando reduzir esse tipo de problema.

Outro ponto a ser destacado são as características específicas ao setor biofarmacêutico. As dificuldades incluem a alta complexidade dos processos biotecnológicos e a ausência ainda de estudos científicos robustos publicados sobre a aplicação dos conceitos e elementos de I4.0 na área (essa é uma área cuja grande maioria dos processos ocorrem sob forte sigilo industrial). O ritmo de implantação mais moroso do que em outros setores pode ser justificado também pelos rigorosos requisitos regulatórios e a cautela necessária para fabricação de produtos que impactam diretamente a vida das pessoas (incluindo idosos e recém-nascidos). Em contrapartida, os próprios órgãos reguladores da área já começam a enxergar a I4.0 como uma garantia de maior confiabilidade, integridade e rastreabilidade dos dados gerados nos processos.

A captação de recursos humanos aptos, capacitados e preparados para atuarem na Era da I4.0 é também tida como um ponto de preocupação. Há ainda um *déficit* em relação à formação de profissionais que atuem em determinadas áreas relacionadas à transformação digital, tais como *data science* (cientista de dados), inteligência artificial e internet das coisas. Enquanto algumas atividades serão realizadas com cada vez menos frequência, outras deverão ser dominadas. A expectativa é que acontecerá um reposicionamento natural de atividades com absorção de profissionais com novos perfis e competências. A academia precisa acompanhar (e dar sustentação) para que esse processo ocorra.

Ainda em relação às barreiras, a fragilidade dos sistemas de segurança da informação para alta quantidade de dados gerada também é preocupante. Estudos sugerem o uso de protocolos modernos para estabelecer um nível adequado de segurança. É uma boa prática, por exemplo, separar dados comerciais das informações de produção em áreas BPF usando um tipo de zona segregada industrial (Markarian, 2018). A conexão móvel com acesso a serviços confidenciais de dados de processos executados por telefones celulares ou computadores portáteis é também um problema a ser considerado. Para um processo de transformação digital de sucesso, é imprescindível que as barreiras e restrições do setor sejam consideradas na fase de planejamento (antes da compra e implantação dos elementos tecnológicos em si).

Sobre benefícios na introdução dos conceitos e elementos da I4.0 nos processos produtivos em organizações biofarmacêuticas, destacam-se em geral aspectos relacionados com a melhoria na eficiência operacional, o aumento de produtividade, a desburocratização (substituição de registros em papéis por digitalizados) e a maior flexibilização das linhas produtivas (o que pode ser traduzido em alargamento das margens de lucro). Os benefícios relacionados à maior possibilidade de personalização e customização de produtos, tempo reduzido para o lançamento de novos produtos, redução dos preços praticados no mercado e ao atendimento mais ágil aos prazos de entrega também são bastante pontuados no mercado e na literatura (Silva *et al.*, 2020).

Ao entrar mais especificamente nos benefícios para a indústria biofarmacêutica, as perspectivas de controles de qualidade com coleta e análise de dados em tempo real, a manutenção preditiva de equipamentos, as máquinas interagindo com outras máquinas sem a necessidade de intervenções humanas, a utilização de robôs assépticos em processos produtivos são extremamente bem-vindas nessa área. A tendência é que as análises dos lotes produtivos estejam cada vez mais ancoradas em poderosos modelos algoritmos que permitam tomadas de decisão mais ágeis e descentralizadas (Markarian, 2018). Esses procedimentos permitem, por exemplo, ações corretivas durante um lote ou ainda recomendar o descarte do mesmo sem a necessidade de chegar até o final – reduzindo o desperdício de horas de trabalho desnecessárias, consumo de energia, matérias-primas, dentre outros (Gartner, 2015).

Uma peculiaridade do setor biofarmacêutico é a possibilidade de obter produtos instáveis devido à imprevisibilidade da produção em sistemas vivos. Diferentemente dos processos farmacêuticos, em que os processos são geralmente mais previsíveis, uma instabilidade genética simples e inesperada de um organismo hospedeiro específico, por exemplo, pode alterar toda a composição molecular e conseqüentemente atividade farmacológica de um biomedicamento (Silva *et al.*, 2020). Logo, a possibilidade de implantar rigorosos controles de qualidade em tempo real para monitoramento rigoroso dos sistemas produtivos é de grande valia para esse setor. Esse é um ponto bastante crítico nesse setor, e a possibilidade de unir as técnicas de controle em tempo real à possibilidade de explorar os dados gerados é altamente desejável para definição de tendências e rápida análise dos processos produtivos. Para o setor biofarmacêutico é uma grande vantagem não realizar retirada de amostras e aguardar a realização e liberação dos resultados de qualidade somente ao final do processo produtivo.

A literatura reforça que soluções avançadas de controle em processo (APC, em inglês) baseadas em ferramentas contempladas no *process analytical technology* (PAT) integram diversas tecnologias analíticas, que, através de cálculos baseados em algoritmos complexos, permitirão análises preditivas e ações durante um lote produtivo visando evitar ou corrigir falhas de processos ou equipamentos (Romero-Torres *et al.*, 2018). Em um processo de fermentação ou propagação celular para produção de um Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), por exemplo, quanto mais bem controlados e monitorados em tempo real estiverem os parâmetros de um meio reacional contendo células vivas (pH, temperatura, oxigênio dissolvido, dentre outros), maior a probabilidade de detecção prévia de algum eventual desvio e maiores as chances de obtenção dos produtos desejados ou até de evitar

desperdícios. Espera-se que os processos inteligentes sejam cada vez mais úteis no campo biofarmacêutico. Um sensor de temperatura ou pH posicionado em um ponto específico de um processo biológico, por exemplo, pode não apenas transmitir os valores coletados para um computador ou uma central de telefonia celular, mas também compará-los aos valores padrão programados e, se necessário, emitir sinais para os atuadores corrigirem a temperatura ou pH sem qualquer intervenção humana (Sacomano & Sátyro, 2018).

Nas indústrias biofarmacêuticas, os ambientes de produção estão permanentemente coletando dados de múltiplos processos e diversos equipamentos simultaneamente. Como resultado, a quantidade de dados coletados gerada é enorme e variada, dos mais simples até os mais complexos. A capacidade de explorar e extrair valor desses dados é fundamental e é um dos fatores que ditará o nível de competitividade das indústrias produtoras de biomedicamentos. Isso vai requerer um esforço coordenado e integrado com aplicação das melhores práticas para captura, armazenamento e consumo de dados. Há pesquisas demonstrando que aproximadamente 70% dos dados coletados na indústria biofarmacêutica não são usados. A I4.0 promete propor muitas soluções nesse sentido utilizando elementos tecnológicos como *big data*, sistemas *ciberfísicos* (CPS), internet das coisas e inteligência artificial (IA).

Outro aspecto interessante para o setor é possibilidade da utilização de ferramentas de manutenção prescritiva ou preditiva para prevenção de desgastes, avarias e mau funcionamento de equipamentos através de análises algorítmicas dos milhares de dados gerados por eles ou pelos próprios processos produtivos. Neste setor, isso é particularmente útil, pois muitos equipamentos localizam-se em áreas assépticas e estão mais ainda sujeitos aos desgastes e avarias por ação de agentes de limpeza altamente agressivos. Quanto mais cedo forem detectados os problemas, maior a possibilidade de que ações sejam tomadas para correção das falhas ou evitar desvios, interrupções e paradas não programadas.

Em um estudo realizado, foram utilizadas ferramentas de simulação de manufatura avançada para decisões sobre paradas de equipamentos baseadas na análise por IA de dados recebidos de sensores provenientes dos processos produtivos. Um modelo proposto a partir da análise desses dados resultou em um aumento significativo na utilização dos equipamentos e como consequência uma maior produção em um mesmo intervalo de tempo. A conexão direta entre IoT, *big data*, IA e computação em nuvem permitiu um cruzamento de dados mais preciso e o estabelecimento de indicadores que auxiliaram efetivamente em tomadas de decisões mais rápidas e descentralizadas (Festa *et al.*, 2018).

Destaca-se como ponto interessante uma maior automatização de processos que resulte em uma mitigação do risco potencial de intervenções não planejadas de operadores da área (reduzindo o risco de contaminação externa em processos que exigem assepsia ou esterilidade). A entrada de um único contaminante na produção de um lote de vacina pode causar um prejuízo milionário. A contaminação proveniente de fator humano é uma das maiores causas de perdas de lotes produtivos nessa área. A utilização de sensores avançados IoT e IA para promover a comunicação direta e inteligente de máquinas com máquinas (M2M), o uso da robótica, dentre outras técnicas, contribui bastante para a redução das intervenções indesejadas. Mais um benefício relevante relacionado à utilização de máquinas em sistemas fechados é a redução da necessidade de investimentos elevados na construção e manutenção de salas limpas, pois as máquinas poderiam se comunicar e atuar sem contato com o ambiente externo.

Através da automatização dos processos produtivos proposta pela I4.0, a expectativa é que a fabricação se torne mais enxuta, moderna e menos custosa operacionalmente. A tendência é que a utilização de linhas produtivas mais flexíveis permita a fabricação de medicamentos cada vez mais adaptáveis a necessidades específicas. Essa é uma perspectiva interessante para o setor biofarmacêutico, uma vez que é comum um determinado

tipo de biomedicamento (uma proteína terapêutica, por exemplo) atender a um nicho pequeno e direcionado de pacientes. Ainda que produzidos em escalas menores, compensaria para as empresas biofarmacêuticas produzirem esses biomedicamentos (Silva, Resende & Amorim, 2020). As técnicas de manufatura avançada (impressão 3D) podem auxiliar bastante na produção customizada.

Ainda sobre esse aspecto, a literatura aponta que os altos custos embutidos na maioria das operações fabris do setor biofarmacêutico são geralmente associados às instalações operando abaixo da capacidade total. Quanto mais flexíveis, enxutas e customizáveis forem as linhas produtivas da fábrica inteligente, maior a probabilidade de redução de capacidade ociosa e aumento da ocupação com novos produtos. No entanto, é bastante desafiador projetar módulos ou fábricas flexíveis que atendam as rígidas exigências regulamentares do setor biofarmacêutico. A construção de fábricas inteligentes projetadas com estruturas modulares e flexíveis pode auxiliar significativamente na fabricação de diferentes produtos com opção de maior customização e diferencial competitivo (Silva *et al.*, 2020).

Um ponto importante é o *paperless*. A coleta dos dados dos processos de forma digital, sem a necessidade de extraí-los de protocolos e procedimentos preenchidos em papel é também um dos principais pontos da I4.0 com total aplicação ao setor biofarmacêutico (Manzano & Langer, 2018). A condução e o preenchimento dos procedimentos operacionais através de *tablets*, celulares ou outras ferramentas digitais já são uma realidade hoje nas principais indústrias biofarmacêuticas mundiais. Além da economia de papel, os registros eletrônicos atendem melhor aos desejos das regulações, pois dificultam a manipulação indevida de dados.

A possibilidade da utilização de robôs inteligentes é muito bem aceita nesse setor, sobretudo em processos repetitivos ou que envolvem riscos ergonômicos, físicos, químicos ou biológicos (Silva *et al.*, 2020). Há um consenso de que existem atividades específicas em que as pessoas somente conseguem trabalhar atentas até certo tempo. Depois disso, a capacidade de atenção inevitavelmente começa a degradar. Isso não acontece com as máquinas que conseguem trabalhar de maneira ininterrupta. Vale ressaltar, no entanto, que o sucesso no emprego das ferramentas tecnológicas necessariamente passará pela intervenção humana, uma vez que o emprego delas resultará de estudo, experimentos, reflexão, planejamento, compreensão do cenário e da possibilidade de integrar tudo isso através das mãos.

Outra forte tendência na indústria biofarmacêutica é o uso cada vez maior dos sistemas denominados *single-use*. Existem sistemas desse tipo extremamente complexos. A montagem de um biorreator descartável (*single-use*), por exemplo, pode exigir esforços manuais significativos para conectar todas as peças necessárias. Os gráficos inteligentes e a realidade aumentada podem auxiliar os operadores no posicionamento das peças nos locais corretos. Um sistema inteligente pode evitar desperdícios de tempo e recursos ao ser configurado para exigir que o operador registre, por exemplo, o código de barras de cada peça descartável posicionada e assim garantir a montagem e a rastreabilidade adequadas dos componentes (Markarian, 2018). As ferramentas de realidade virtual ou aumentada auxiliam nesse sentido, evitando erros, desperdícios e aumentando a segurança do processo. Ao utilizar óculos de realidade aumentada, por exemplo, o operador consegue visualizar onde cada peça deve ser encaixada.

Destacam-se ainda que as simulações virtuais ou o *digital twin* são cada vez mais utilizadas no setor biofarmacêutico. Elas visam criar ambientes virtuais (a partir de informações e dados reais) para agilizar o comissionamento de novas fábricas e equipamentos, proporcionando uma redução do *time-to-market* e/ou antecipando correções necessárias, avaliar o posicionamento e ergonomia dos operadores nas linhas produtivas, treinar os funcionários em ambientes virtuais (em alguns casos com possibilidade de imersão), experimentar melhorias ou condições atípicas de processos, dentre outros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há um consenso sobre a forte necessidade das empresas biofarmacêuticas adotarem os conceitos e elementos da 4.0 em suas operações (através de um processo de transformação digital), sob o risco de perderem eficiência e consequentemente competitividade. Para que obtenham êxito em suas jornadas de transformação digital, é imprescindível que as indústrias do setor considerem holisticamente fatores além da implantação das tecnologias em si, tais como gestão de mudança da cultura organizacional, presença de profissionais capacitados, segurança da informação, estrutura de TI, dentre outros listados anteriormente.

REFERÊNCIAS

- FESTA, G. *et al.* Big data for big pharma: harmonizing business process management to enhance ambidexterity. *Business Process Management Journal*, 24(5): 1.110-1.123, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1108/BPMJ-10-2017-0272>>. Acesso em: 26 abr. 2023.
- GAERTNER, R. Pharma 4.0: Quality Management in the Digital Age. European Pharmaceutical Manufacturer. 2015. Disponível em: <www.epmmagazine.com/opinion/quality-management/>. Acesso em: 24 abr. 2023.
- MANZANO, T. & LANGER, G. Getting ready for pharma 4.0: data integrity in cloud and big data applications. *International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)*, 20(1): 72-19, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/030857599602000113>>. Acesso em: 19 abr. 2023.
- MARKARIAN, J. Industry 4.0 in biopharmaceutical manufacturing: modern technologies offer opportunities to increase manufacturing efficiency. *BioPharm International*, 31(7): 36-38, 2018.
- PERNENKIL, L. *et al.* Relatório Deloitte, 2019. The biopharma factory of the future – Start the journey to smart manufacturing. Disponível em: <www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-smart-factory-pov.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2023.
- QIN, J.; LIU, Y. & GROSVENOR, R. A Categorical Framework of Manufacturing for Industry 4.0 and Beyond. *Procedia Cirp*, 52: 173-178, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.procir.2016.08.005>>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- REH, G. & STANDING, M. Relatório Deloitte, 2018. Survey finds biopharma companies lag in digital transformation. Disponível em: <www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/life-sciences/digital-transformation-biopharma.html>. Acesso em: 27 abr. 2023.
- ROMERO-TORRES, S. *et al.* Biopharmaceutical process model evolution- enabling process knowledge continuum from an advanced process control perspective. *American Pharmaceutical Review*, 2018.
- SACOMANO, J. & SÁTYRO, W. Indústria 4.0: conceitos e elementos formadores. In: SACOMANO, J. & SÁTYRO, W. (Eds.). *Indústria 4.0: conceitos e fundamentos*. São Paulo: Blucher, 2018.
- SILVA, F.; RESENDE, D. & AMORIM, M. Um estudo sobre a aplicação dos conceitos e elementos da indústria 4.0 na produção de biomedicamentos. *Revista Produção Online*, 20: 493-520, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.14488/1676-1901.v20i2.3843>>. Acesso em: 21 abr. 2023.
- SILVA, F. *et al.* A field study on the impacts of implementing concepts and elements of industry 4.0 in the biopharmaceutical sector. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 6(4): 175, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/joitmc6040175>>. Acesso em: 19 abr. 2023.
- TESSARINI, G. & SALTORATO, P. Impactos da indústria 4.0 na organização do trabalho: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Produção Online*, 18(2): 743769, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.14488/1676-1901.v18i2.2967>>. Acesso em: 27 abr. 2023.

Formato: 21 x 26 cm
Tipologia: Caxton Lt BT e Oranienbaum
Papel: Off-set 90g/m² (miolo) e Cartão Supremo 250g/m² (capa)
Impressão e acabamento: psi7 – Printing Solutions & Internet 7 S.A.
Rio de Janeiro, dezembro de 2023

Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (LFOs) exercem um papel histórico na construção das políticas públicas de nosso país. Desde os tempos da botica do Império, passando pelos sanitaristas ilustres do início do século passado até a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS), os LFOs vêm desenvolvendo e produzindo vacinas, soros heterólogos, medicamentos e reagentes para diagnóstico para suprir as necessidades da população brasileira na rede pública de saúde. Nesse contexto, a atuação de Bio-Manguinhos na pesquisa, no desenvolvimento e na produção de imunobiológicos se destaca entre os LFOs por sua capacidade tecnológica e produtiva, mas principalmente pelo seu quadro de colaboradores que apresentam uma formação de alto nível técnico e científico.

Neste livro, *Tendências no Setor Biofarmacêutico*, se constata a vocação de Bio-Manguinhos na formação de talentos para atingir sua missão institucional. Em seus treze capítulos, nos deparamos com os desafios do presente e do futuro, com um olhar para os avanços tecnológicos na área de produção de vacinas e biofármacos. Os temas diversos que compõem esta publicação abordam alguns aspectos técnicos para a produção dos produtos biológicos estéreis, como: utilização de isoladores; processo de liofilização; produção de vacinas em seringas unidose; utilização de materiais *single-use* e modelagem preditiva microbiológica. Tem-se também o enfoque nos processos de gestão: gestão de risco, controles e conformidade nos processos de trabalho e da capacidade de inovação no setor farmacêutico; a aplicabilidade do *Environmental, Social and Governance-ESG* na indústria de biológicos; a validação de sistemas computadorizados em nuvem; novos modelos de contratação para administração pública e o papel dos LFOs nas políticas de saúde. Para enriquecer ainda mais esta publicação, tem-se a visão contemporânea da Indústria 4.0 com as perspectivas para o setor biofarmacêutico e os desafios para a formação de profissionais.

Esta publicação torna-se leitura obrigatória para os profissionais do âmbito público e do privado que atuam no setor biofarmacêutico. Para a Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (Alfob), ter Bio-Manguinhos como um de seus associados é gratificante. A importância e o reconhecimento nacional e internacional de Bio-Manguinhos na produção de vacinas e biofármacos orgulham todo o povo brasileiro. A atuação de Bio-Manguinhos é fundamental para o cumprimento dos princípios e diretrizes do SUS.

Luiz Antonio Marinho Pereira
Secretário Executivo da Associação dos
Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil

