UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Qualidade dos medicamentos comercializados
no Brasil segundo dados do Instituto Nacional
de Controle de Qualidade em Saúde e
do Instituto Adolfo Lutz**

JOSÉ CARLOS VALENÇA CORRÊA

**Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE**

Orientadora:

Profa. Tit. Terezinha de Jesus Andreoli Pinto

**São Paulo
2003**

JOSÉ CARLOS VALENÇA CORRÊA

Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil
segundo dados do Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Terezinha de Jesus Andreoli Pinto
orientadora presidente

Profa. Dra. Kazuko Uchikawa Graziano
1º examinador

Profa. Dra. Telma Mary Kaneko
2º examinador

São Paulo, 13 de outubro de 2003.

BRASÍLIA DOS SONHOS

Prevista, buscada pelo sol
apaziguada pelo céu.
Linda menina adolescente

que em meio as suas formas
precisas, navegam
inteligentes poetas do amanhecer.

Bela e sempre sonhada....
Brasília, que diria
que esqueceria de falar de você
eterna morada.

Mar que navega sobre
as estrelas de dias
esculpidos pelos bosques
do prazer, és linda
ó minha terra

natal de todas as cores
nos fazem sonhar como
seria se um dia
revelasse seus segredos

entre cidades entre lares
nas místicas
paisagens, daquela terra
prometida.....

Rodrigo Barcellos Corrêa

Brasília - 1996

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS por tudo.

A meus mentores pelas inspirações.

A minha esposa pelo apoio, incentivos e exemplos.

A meus filhos, razão de muitas coisas.

A meus amigos por serem heróis.

A meus desafetos por não me deixarem desanimar.

A minha orientadora pela compreensão.

Às pessoas que proporcionaram a oportunidade de executar este trabalho, em especial, André Gemal, Cristiano Corrêa de Azevedo Marques, Fabiana Maria Dantas da Silva, Luiz Antonio Sócrates Teixeira e John Penney.

RESUMO

Este trabalho avaliou a qualidade dos medicamentos em comercialização no Brasil com base nos bancos de dados dos dois maiores laboratórios oficiais de controle da qualidade de produtos para a saúde: Instituto Nacional de controle de qualidade em saúde - INCQS/RJ e Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP. Os procedimentos metodológicos deste estudo orientaram-se pelos pressupostos da pesquisa qualitativa, avaliando: modalidades de análises - previstas e não previstas na legislação sanitária; ensaios analíticos executados nas amostras de medicamentos; análise documental; análises física, química e físico-química; análise microbiológica e análise toxicológica/farmacológica; amostras analisadas - quantitativamente em relação ao número de medicamentos em comercialização e qualitativamente em função da avaliação final satisfatória ou insatisfatória. Este estudo demonstrou que o percentual de medicamentos avaliados oficialmente foi insuficiente para definir a qualidade dos medicamentos comercializados no país, apontando para a necessidade de revisão do sistema nacional de controle oficial de medicamentos.

Palavras-chave: Qualidade. Medicamento. Controle de Qualidade. Vigilância. Legislação Sanitária.

ABSTRACT

The purpose of this research was to assess the quality of medical drugs on sale in Brazil, using the data banks of the country's most important official health products quality control laboratories – the National Institute for Health Quality Control (INCQS/RJ) and the Adolfo Lutz Institute (IAL/SP). The methodological procedures of this research study are based on qualitative research presumptions and evaluate the following: modalities of analysis; laid down or not in health legislation; analytical screening of drug samples; documentary, physical, chemical and physical-chemical; microbiological and toxicological/pharmacological analysis; samples analysed quantitatively in relation to the number of drugs on sale and qualitatively on the basis of final satisfactory or unsatisfactory evaluation. This study demonstrated that the percentage of officially-evaluated drugs is not sufficient to assess the quality of the medicines on sale in the country, and that a requirement therefore exists for a review of the national system of official control of medical drugs.

Keywords: Quality Control; Quality; Medicines; Health Surveillance; Health Legislation.

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	03
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	04
3.1 Histórico do Controle de Qualidade de Medicamentos no Brasil .	04
3.2 O sistema único de saúde e a vigilância sanitária	06
3.3 Vigilância Sanitária no Brasil	07
3.3.1 Vigilância Sanitária de medicamentos	09
3.4 Controle de qualidade de medicamentos	11
3.4.1 Fundamentação legal do controle de qualidade de medicamentos	12
3.5 Aspectos relevantes do controle de qualidade de medicamentos	13
3.5.1 Fabricantes, importadoras e distribuidoras de medicamentos .	21
3.6 Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêutica e Farmoquímica (PNIFF)	22
3.6.1 Antecedentes históricos e estruturação	24
3.6.2 Operacionalização	25
3.6.3 Dados estatísticos	29
3.7 Terceirização do controle de qualidade de medicamentos	30
3.8 Modalidades de análises de medicamentos	30
3.8.1 Modalidades previstas e não previstas na legislação sanitária brasileira	31
3.8.1.1 Análise prévia	31
3.8.1.2 Análise de controle	33
3.8.1.3 Análise fiscal	34
3.8.1.4 Estudo colaborativo	36
3.8.1.5 Análise especial	36
3.8.1.6 Análise de orientação/conformidade	36
3.8.2 Procedimentos de coleta das amostras	45

3.9 Códigos farmacêuticos e as farmacopéias	47
3.9.1 Modelos de farmacopéias	50
3.10 Substâncias químicas de referência	51
3.11 Rede Nacional de Laboratórios em Saúde Pública (RNLSP) ...	53
3.11.1 Distribuição de Recursos Humanos nos LACEN	57
3.12 Rede Brasileira de Laboratórios de Analíticos em Saúde (REBLAS)	59
4. MATERIAL E MÉTODO	60
4.1 Material	60
4.2 Método	62
4.2.1 Tratamento e sistematização dos dados	62
4.2.1.1 Análise e interpretação dos dados	63
4.2.2.2 Forma de apresentação dos resultados	63
5. RESULTADOS	66
5.1 Das modalidades de análise	66
5.1.1 Previstas na legislação sanitária	66
5.1.1.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS/RJ	66
5.1.1.2 Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP	73
5.1.1.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP	76
5.1.2 Não previstas na legislação sanitária	77
5.1.2.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS/RJ	77
5.1.2.2 Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP	79
5.1.2.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP	83
5.2 Dos ensaios analíticos	85
5.2.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS/RJ	85
5.2.1.1 Análise documental	85
5.2.1.2 Análise física, química e físico-química	86
5.2.1.3 Análise microbiológica	89

5.2.1.4 Análise toxicológica/farmacológica	90
5.2.2 Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP	93
5.2.2.1 Análise documental	93
5.2.2.2 Análise física, química e físico-química	94
5.2.2.3 Análise microbiológica	96
5.2.2.4 Análise macrosópica/microscópica	97
5.2.2.5 Análise toxicológica/farmacológica	97
5.2.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP	99
5.2.3.1 Análise documental	99
5.2.3.2 Análise física, química e físico-química	101
5.2.3.3 Análise microbiológica	104
5.2.3.4 Análise toxicológica/farmacológica	105
5.3 Das amostras analisadas	107
5.3.1 Em quantidade	107
5.3.1.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS/RJ	108
5.3.1.2 Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP	110
5.3.1.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP	113
5.3.2 Em qualidade	115
5.3.2.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS/RJ	116
5.3.2.2 Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP	118
5.3.2.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP	120
6. DISCUSSÃO	125
6.1 Avaliação da aplicação da Legislação Sanitária	125
6.2 Avaliação dos desvios da qualidade	128
6.3 Avaliação da representatividade e da conformidade	129
7. CONCLUSÃO	131
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	132

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Fluxograma das etapas metodológicas da avaliação da qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz	65
Figura 2. Percentagem de análises realizadas no IAL/SP, no período de 1999 a 2002, segundo as modalidades previstas na legislação sanitária nacional	75
Figura 3. Percentual de análises das modalidades previstas e não previstas na legislação sanitária, realizadas no IAL/SP, no período de 1999 a 2002	82
Figura 4. Percentual de ensaios analíticos: documental; físico, químico e físico-químico; toxicológico/farmacológico, realizados no INCQS/RJ, no período estudado de 1995 a 2001.....	92
Figura 5. Percentual dos ensaios analíticos documental, físico, químico e físico-químico	99
Figura 6. Percentual de ensaios analíticos conjugados: documentais; macroscópicos/microscópicos; físicos, químicos e físico-químicos; toxicológicos/farmacológicos, realizados no INCQS/RJ e IAL/SP no período estudado de 1995 a 2002	107
Figura 7. Evolução do número de amostras analisadas no INCQS/RJ no período de 1995 a 2001	109
Figura 8. Percentual de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, em cada ano do período estudado (1995 a 2001)	110
Figura 9. Evolução do número de amostras analisadas no IAL/SP no período de 1999 a 2002	112

Figura 10. Percentual de amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, em cada ano do período estudado (1999 a 2002)	113
Figura 11. Percentagem de amostras conjugadas, analisadas no INCQS/RJ e IAL/SP, no período de 1999 a 2002	115
Figura 12. Percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, em relação à avaliação final, no período estudado	117
Figura 13. Percentagem de amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, em relação à avaliação final, no período estudado	119
Figura 14. Percentagem da conjugação de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, em relação à avaliação final, no período estudado	122
Figura 15. Percentual de amostras conjugadas analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, no período coincidente estudado	124

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1. Conformação das principais farmacopéias utilizadas no controle de qualidade de medicamento no Brasil	50
Quadro 2. Principais ensaios analíticos realizados em medicamentos pelos LACEN da rede nacional de laboratórios oficiais de controle de qualidade em saúde	56
Quadro 3. Recursos Humanos nos LACEN na Área de Medicamentos, considerando a hora trabalhada	58

LISTA DE TABELAS

Pág.

Tabela 1. Número e percentagem das avaliações finais atribuídas às amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, no período estudado, segundo as modalidades de análises previstas na legislação sanitária	67
Tabela 2. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, segundo as modalidades de análises, no período de 1995 a 2001	68
Tabela 3. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, nas diversas modalidades de análises em relação à avaliação final, no período estudado	72
Tabela 4. Conjugação do número de amostras analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, nos anos de 1999 a 2001, coincidentes dentro do período estudado	77
Tabela 5. Número e percentagem das amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, no período estudado, não prevista na legislação sanitária, segundo avaliações finais	78
Tabela 6. Número e percentagem das amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, no período estudado, segundo as modalidades de análises previstas e não previstas na legislação sanitária	81

Tabela 7. Conjugação do número e percentagem de amostras analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP nas modalidades não previstas na legislação sanitária, no período coincidente	83
Tabela 8. Número e percentual de ensaios analíticos documentais realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ	85
Tabela 9. Número e percentagem de ensaios analíticos físicos, químicos e físico-químicos realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ	87
Tabela 10. Número e percentagem de ensaios microbiológicos realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ	89
Tabela 11. Número e percentagem de ensaios toxicológicos/farmacológicos realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ	91
Tabela 12. Número e percentual de ensaios analíticos documentais realizados no período de 1999 a 2002, no IAL/SP	93
Tabela 13. Número e percentagem de ensaios analíticos físicos, químicos e físico-químicos realizados no IAL/SP, no período estudado de 1999 a 2002, segundo suas conclusões finais	94
Tabela 14. Número e percentagem de ensaios microbiológicos realizados no IAL/SP, no período de 1999 a 2002, segundo a avaliação final	96
Tabela 15. Número e percentagem de ensaios macroscópicos e microscópicos realizados no IAL/SP, no período de 1999 a 2002, segundo sua conclusão final	97

Tabela 16. Número e percentagem de ensaios toxicológicos e farmacológicos realizados no período de 1999 a 2002 no IAL/SP	98
Tabela 17. Número e percentagem de ensaios documentais conjugados, realizados no INCQS/RJ e IAL/SP, no período estudado, segundo sua conclusão	100
Tabela 18. Número e percentagem de ensaios analíticos físicos, químicos e físico-químicos conjugados, realizados no período estudado, segundo suas conclusões finais	101
Tabela 19. Número e percentagem de ensaios microbiológicos conjugados, realizados no período de 1995 a 2002, segundo suas conclusões finais	104
Tabela 20. Número e percentagem de ensaios conjugados toxicológicos e farmacológicos realizados no período de 1999 a 2001 no INCQS/RJ e IAL/SP, segundo suas conclusões	106
Tabela 21. Número de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, no período de 1995 a 2001	108
Tabela 22. Número de amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, no período de 1999 a 2002	111
Tabela 23. Número e percentagem dos dados conjugados de pamostras de medicamentos analisados no INCQS/RJ e IAL/SP, no período de 1995 a 2002	114

Tabela 24. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, segundo a avaliação final	116
Tabela 25. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, segundo a avaliação final	118
Tabela 26. Número e percentagem da conjugação de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, segundo a avaliação final	121
Tabela 27. Número e percentagem de amostras analisadas conjugadas do INCQS/RJ e IAL/SP, no período coincidente estudado, segundo a avaliação final	123

LISTAS DE ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CEME	Central de Medicamentos
DOU	Diário Oficial da União
DIMED	Divisão de Medicamento
DNSP	Departamento Nacional de Saúde Pública
EPCRS	European Pharmacopeia
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
GGLAS	Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública
IAL	Instituto Adolfo Lutz
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia
LACEN	Laboratório Central
LCCDM	Laboratório Central de Controle de Medicamentos
LCCDMA	Laboratório Central de Controle de Doenças, Medicamentos e Alimento
MERCOSUL	Mercado Comum do Cone Sul
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PNIFF	Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RDC	Resolução Diretoria Colegiada
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios de Analíticos em Saúde
RNLOCQS	Rede Nacional de Laboratórios de Controle de Qualidade em Saúde

SGA	Sistema de Gerenciamento de Amostras
SINMETRO	Sistema Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
SISLAB	Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública
SNFM	Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina
SNFMF	Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia
SQR	Substância Química de Referência
SQRFB	Substâncias Químicas de Referência da Farmacopéia Brasileira
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
USP	United States Pharmacopeia

1. INTRODUÇÃO

A garantia da qualidade do medicamento e a manutenção do mesmo no prazo de validade estabelecido estão intimamente ligadas à promoção e à proteção da saúde individual e coletiva.

A qualidade do medicamento entregue ao consumo da população, que é resultante de um conjunto de medidas desenvolvidas nas indústrias para garantir, a qualquer momento, a produção de lotes que satisfaçam as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança, é oficialmente verificada nos laboratórios estaduais e federais, respectivamente, Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e Instituto de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). Ressalta-se que esta importância é devida não somente ao fato de que a garantia do atendimento às necessidades do consumidor, mais do que explicitada no código de defesa (Lei 8.078/90), é um dos direitos do cidadão e um dever do Estado (Constituição Federal art. 5º). Some-se a isto, a diferenciação da comercialização de medicamentos uma vez que o consumidor não possui elementos para avaliar a qualidade do produto a ser adquirido e desta qualidade depender a promoção, a proteção ou a recuperação de sua saúde (MACHADO, 2002).

Entretanto, somente após vários problemas relacionados à qualidade de medicamentos comercializados no mundo foi dada a devida ênfase ao controle sanitário. Assim, na segunda metade do século XX, governos de vários países adotaram medidas mais eficazes de controle, através de legislações que estabeleceram a responsabilidade pela qualidade do produto oferecido ao mercado e o monitoramento dos efeitos adversos e dos desvios de qualidade, ao mesmo tempo em que a Organização Mundial de Saúde (OMS) adquiriu caráter relevante no controle sanitário de medicamentos.

A importância da avaliação da qualidade de medicamentos passa pelo conhecimento de antecedentes históricos, de eventos relacionados com controle oficial de qualidade, do sistema único de saúde, da fundamentação legal do controle de qualidade de medicamentos, dos compêndios e farmacopéias utilizados para o estabelecimento das especificações dos

produtos farmacêuticos, das substâncias químicas de referência, do sistema nacional de laboratórios de saúde pública, da rede brasileira de laboratórios de análises em saúde e do Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Famoquímicas, sobre os quais apresentam-se, a seguir, dados considerados relevantes.

Efetivamente, quando se pretende promover uma discussão de um assunto como este, depara-se com dificuldades e obstáculos muitas vezes difícil de se transpor, haja vista que o controle de qualidade de produtos farmacêuticos envolve muitos interesses e afeta diretamente todos os consumidores que buscam, através dos mesmos, a cura para os desequilíbrios funcionais. Primeiramente, pela falta de informações de dados obtidos pelos órgãos de fiscalização responsáveis pela verificação das conformidades da qualidade dos produtos e das empresas. E, em segundo lugar, pela falta de apoio e incentivo para quem deseja contribuir com esta discussão, levando-a para meio acadêmico e para a sociedade usuária de medicamentos.

O que se pretende neste trabalho é contribuir para a melhoria da saúde pública brasileira, avaliando os resultados analíticos existentes nos bancos de dados dos dois principais laboratórios de controle de qualidade de produtos para a saúde, que compõem o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Avaliação esta importantíssima, tendo em vista o pouco exercício de revisão que se realiza nos processos de fiscalização e monitoramento dos produtos e serviços sujeitos a vigilância sanitária.

2. OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivo geral avaliar a qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/RJ) e do Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP).

Para o desenvolvimento do trabalho foram identificados, como objetivos específicos:

- avaliar a aplicação da legislação sanitária;
- avaliar os desvios da qualidade e
- avaliar a representatividade e conformidade.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Histórico do Controle de Qualidade de Medicamentos no Brasil

Observações destacadas de textos sobre o controle de qualidade como medida de vigilância sanitária, como a busca histórica do controle sobre o poder médico, o meio ambiente, os alimentos e os fármacos desde as mais remotas épocas, citadas por Costa (1999), e o fato de que o estabelecimento de especificações para as matérias-primas e das técnicas para preparação de medicamentos é tão antigo quanto o próprio uso de produtos com fins terapêuticos, conforme registrado por Vernengo (1994), atestam as dificuldades operacionais para um controle de qualidade oficial efetivo.

No Brasil, desde a Monarquia, regulamentos, decretos e portarias foram estabelecidos com objetivo de fiscalizar medicamentos, drogas e alimentos, sendo a realização de análises parte das ações de Vigilância Sanitária, embora de forma incipiente.

O Instituto de Patologia Experimental de Manguinhos (atual Fundação Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ), criado pela Portaria MS 1.812 (1907), com atribuições de pesquisar e fabricar soros terapêuticos e outros compostos congêneres, além das atribuições anteriores, tinha a incumbência de realizar exames prévios dos soros e vacinas produzidos nacionalmente ou vindos do exterior, só sendo possíveis de comercialização com apresentação do laudo técnico satisfatório, estabelecidas no artigo 1º, parágrafo 11, desta mesma portaria, conforme se transcreve.

Não se poderão oferecer à venda vacina e soro fabricados no estrangeiro, ou dentro do País por particulares, sem prévio exame, ensaio e laudo favorável do Instituto. A esse exame não ficarão sujeitos os soros e vacinas preparadas por institutos oficiais dos Estados e Distrito Federal, salvo quando alguma ocorrência for de ordem a gerar suspeita contrária à pureza e perfeição dos ditos preparados.

A primeira farmacopéia, adotada no Estado de São Paulo em 1917, fornece subsídio técnico às ações de vigilância sanitária, contribuindo com a implementação efetiva por possuírem maior capacidade para implementar o controle sobre produtos e estabelecimentos comerciais. Em 1923, a Farmacopéia Francesa é instituída como padrão no Brasil através do Decreto 16.300, que aprovou novo regulamento para o Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP). Mesmo após a instituição da Farmacopéia Brasileira em 1929, a Farmacopéia Francesa continuou sendo utilizada correntemente. Ainda em 1923 este mesmo Decreto prevê, em caso de necessidade, que os inspetores do antigo DNSP ordenem apreensão de produtos para se verificar se os mesmos se encontravam de acordo com as fórmulas licenciadas e arquivadas no DNSP. O decreto estabelece a realização de análises prévias de soros, vacinas e produtos biológicos por parte do Instituto Osvaldo Cruz.

Somente em 1954, através da Lei 2.187, é criado o Laboratório Central de Controle de Medicamentos (LCCDM) para realizar análises e estabelecer padrões. Em 1961, transforma-se em Laboratório Central de Controle de Doenças, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA), que anteriormente tinha sido incorporado, pelo Decreto 41.904, de 29 de julho de 1957, que transformou o Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina (SNFM) em Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia (SNFMF).

Em 1981, o LCCDMA foi transferido para a Fundação Oswaldo Cruz e transformado no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), com uma estrutura bem mais moderna, tornando-se o principal órgão nacional para as questões tecnológicas e normativas relativas ao controle da qualidade de insumos, de produtos, de ambientes e de serviços no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

Dentre as missões do INCQS destacam-se a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência nacional para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle de qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à vigilância

sanitária, além de coordenar a Rede Nacional de Laboratórios Oficiais de Controle da Qualidade em Saúde.

3.2 O sistema único de saúde e a vigilância sanitária

A Constituição brasileira de 1988, em seu artigo 196, estabelece como competências do Sistema Único de Saúde (SUS) controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde. Neste sentido, um sistema normativo, como instrumento básico para o processo de fiscalização e controle no campo da saúde pública, está regulamentado e definido pela Lei 8080/90, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a reorganização e o funcionamento dos serviços correspondentes.

A Lei 8080/90 incluiu no campo de atuação do SUS a execução de ações de vigilância sanitária (art. 6º, I); a formulação da política de medicamentos; o controle e a fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde (art. 6º, VII), entendendo por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde (art. 6º, § 1º). Ainda a mesma lei estabelece competência, à direção nacional do SUS, de controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde (art. 16º, XII).

A promulgação da lei que instituiu o Sistema Único de Saúde estabeleceu uma nova condição jurídica para a Vigilância Sanitária, segundo Rozenfeld (2000), incluindo entre as competências do SUS, a vigilância de produtos, de serviços, dos ambientes e dos processos de trabalhos, tendo a participação direta ou indireta de outros setores.

3.3 Vigilância Sanitária no Brasil

No Brasil, consolidou-se um modelo centralizado de vigilância sanitária não inserido nas políticas de saúde que, historicamente, sempre deram prioridade às ações curativas em detrimento das preventivas (RESENDE, 1997); fato existente até os dias de hoje, haja vista a falta de investimento nas ações de vigilância sanitária e, especificamente, no controle de qualidade em produtos para a saúde, principalmente para os medicamentos. Prova disto é que são poucos os laboratórios oficiais do sistema nacional que realizam (na sua totalidade) as análises de controle em medicamentos e insumos farmacêuticos.

Existem grandes dificuldades de ordem administrativa (e principalmente política), devido a interesses particulares de grupos técnicos e empresariais, que interferem consideravelmente no desenvolvimento das ações articuladas e planejadas do órgão federal com os órgãos estaduais.

Um sistema de Vigilância Sanitária, adequado às necessidades atuais e que assegure aos consumidores a oportuna disponibilidade de insumos e produtos para a saúde que cumpram requisitos de garantia de qualidade, está fundamentado em quatro alicerces:

- o registro dos produtos, anterior à sua colocação no mercado;
- a inspeção para a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação;
- o controle de qualidade laboratorial de insumos e produtos;
- o acompanhamento dos produtos após sua colocação no mercado.

Nenhum destes componentes pode ser considerado de forma fragmentada. Os quatros devem estar totalmente interligados e alimentando-se entre si, permitindo que o Sistema de Vigilância Sanitária se torne mais eficaz. Assim, a análise laboratorial no contexto do Sistema de Vigilância Sanitária deve ser vista como fonte de informações geradora de uma ação efetiva de vigilância sanitária:

Um sistema hierarquizado e descentralizado passa por um sistema autônomo administrativa e financeiramente, dentro de uma rede de níveis hierárquicos capazes de efetuarem as ações de planejamentos e execução harmonizadas e efetivas, voltadas para a solução dos desvios e dos riscos causadores dos efeitos danosos à saúde.

Um sistema efetivo de vigilância sanitária deve ser capaz de solucionar os entraves existentes nas diferentes políticas estabelecidas nos diversos níveis de competências da vigilância sanitária, facilitando as ações e o desenvolvimento da política de saúde pública, efetivando os resultados das ações e atividades de competência do setor.

Desde muito tempo se espera a efetivação do processo de descentralização das ações de vigilância sanitária, que nada mais seria que o cumprimento dos dispositivos legais existentes. Ainda nos dias atuais os vários níveis de coordenações das Vigilâncias Sanitárias encontram muitos obstáculos na articulação e execução das ações de suas competências.

Portanto, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária ainda se encontra fragmentado, muitas vezes isolado da política de saúde, sem um modelo compatível com a realidade sociocultural do país.

3.3.1 Vigilância Sanitária de medicamentos

A Vigilância Sanitária constitui-se em um espaço de intervenção na saúde. Suas funções e instrumentos lhe conferem a propriedade de trabalhar para adequar o sistema produtivo de bens e serviços de interesse sanitário às demandas sociais de saúde e às necessidades do Sistema Único de Saúde (LUCCHESI, 1995).

Costa (1998), ao comentar sobre a vigilância sanitária, indica que a ação de vigilância sanitária é prioritariamente preventiva, perpassando todas as práticas médico-sanitárias (da promoção à proteção, recuperação e reabilitação da saúde) atuando sobre fatores de riscos associados a produtos, insumos e serviços relacionados com a saúde e associados ao ambiente (circulação internacional de transportes, cargas e pessoal).

A vigilância sanitária engloba vários objetos e divide competências com outros órgãos de diferentes setores que também atuam fazendo fiscalização sanitária. Em alguns países o sistema de vigilância sanitária é dividido, sendo fracionados em diversos órgãos, ficando, por exemplo, as drogas e os alimentos sobre a responsabilidade de uma determinada instituição, e os serviços de saúde em outra.

A abrangência da atividade de vigilância sanitária atinge um campo bastante amplo que vai desde a normalização e controle de bens, produtos e serviços para a saúde, passa pela normalização de tecnologias médicas, seus equipamentos e procedimentos, portos, aeroportos e fronteiras, até a normalização do ambiente.

Vale salientar que a vigilância sanitária atua com base em legislações que disciplinam suas ações, cuja obrigatoriedade é determinada pelo poder público. É importante acentuar que o conhecimento científico e o

desenvolvimento tecnológico contribuem para a atualização constante dos regulamentos sanitários.

A fiscalização é a ação de vigilância sanitária que possibilita a verificação do cumprimento da legislação, subsidiando a avaliação técnica necessária à aprovação de produtos e serviços de interesse para a saúde, por parte do Estado. Esta ação de fiscalização é representada pela verificação da conformidade dos produtos e serviços em relação às normas correspondentes pré-estabelecidas que, no caso específico dos medicamentos inclui autorização de instalação da empresa, licença de funcionamento e condições sanitárias do estabelecimento, cumprimento das normas estabelecidas para a fabricação, distribuição e comercialização, além das especificações de identidade e de qualidade declarados no registro do produto.

Entende-se, portanto, que a fiscalização tem por base regulamentos técnicos e jurídicos, complementando suas ações nas análises laboratoriais prévias, de controle e fiscais, realizadas por laboratórios oficiais de saúde pública credenciados pelo poder público. Estas análises são ações prioritariamente preventivas, exigindo laboratórios equipados e estruturados, com quadro de pessoal capacitado, que acompanhem todo o desenvolvimento científico e tecnológico de produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Os laboratórios de saúde pública, integrantes do sistema de vigilância sanitária, são instrumentos imprescindíveis para a execução das ações de vigilância, servindo como complemento no processo de controle de produtos comercializados e consumidos no país. Hoje, no Brasil, cerca de 27 laboratórios executam atividades preventivas contribuindo, de uma maneira ou de outra, com a melhoria da vida dos cidadãos brasileiros. Destes, somente 13 executam ensaios em medicamentos.

Lucchesi (1997), quando trata do sistema nacional de vigilância sanitária de medicamentos, afirma que “a ação de um sistema nacional de vigilância sanitária e seu compromisso com a qualidade não pode ficar restrita ao registro de produtos, fiscalização de empresas e testes de

laboratórios para aferir a qualidade [...]”, reconhecendo, assim, que o sistema de vigilância sanitária deveria executar totalmente essas atividades, incorporando às ações de vigilância sanitária, a identificação da condição de acesso de diferentes grupos populacionais aos bens, serviços e insumo de saúde, em quantidade e qualidade necessárias a fim de prevenir ou controlar as situações de riscos e doenças às quais estes grupos estão expostos.

Tal afirmação é verdadeira, tendo em vista que a identificação das condições para prevenir e controlar os riscos e doenças antecede as ações de vigilância sanitária.

3.4 Controle de qualidade de medicamentos

O controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF), referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que devem assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória. O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, deve estar envolvido em todas as decisões concernentes à qualidade do produto.

Nenhuma matéria-prima ou produto semi-elaborado poderá ser utilizado na produção de medicamentos, sem que seja verificado possuir qualidade aceitável, depois de submetido às provas adequadas, cujos resultados não de ficar expressamente consignados (Art. 131 Decreto 79.094, de 5 de Janeiro de 1977).

A qualidade das matérias-primas e dos produtos semi-elaborados interfere diretamente no processo de fabricação, modificando em maior ou menor grau a segurança e eficácia do medicamento. Se o processo de fabricação de medicamento está validado, o controle de qualidade de cada componente da fórmula será determinante na garantia de sua reprodutibilidade.

A validação consiste em estabelecer evidência documentada, que assegure com alto grau de segurança, que determinado procedimento, quando executado sob condições pré-estudadas e definidas, seja capaz de reproduzir um serviço ou bem dentro das especificações e atributos de qualidade desejáveis. É parte integrante do sistema de qualidade e tem por escopo a confiabilidade dos processos.

O controle de qualidade do setor farmacêutico tem sob sua responsabilidade atividades referentes à amostragem, organização, documentação, ensaios necessários e essenciais a serem executados nos procedimentos de liberação da matéria-prima antes da fabricação do medicamento. Tem também a responsabilidade pela elaboração e aprovação das especificações, devendo participar em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do medicamento.

Com base na rota de síntese ou nas características dos métodos empregados para a produção das matérias-primas e insumos, surgem as monografias dos compêndios oficiais. Apresentam metodologia validada para limites especificados de cada material em função das características físicas, físico-químicas e químicas. Os limites são obtidos na validação de processos de fabricação com base nos ensaios ou análises das provas específicas de identificação, pureza e testes de contaminação microbiológica, quando for o caso.

Os critérios de qualidade para aceitação de insumos na fabricação de medicamentos estão contidos como itens das especificações descritas na forma de monografia em compêndios oficiais: farmacopéias, códex e formulários.

3.4.1 Fundamentação legal do controle de qualidade de medicamentos

Na década de 1970, o legislativo brasileiro implementou leis que tratam do controle sanitário de produtos de interesse para a saúde. Destaca-se na legislação sanitária federal a Lei 5.991, de 17 de dezembro de 1973, a

Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, e a Lei 6.437, de 20 de agosto de 1977, pelo fato de estabelecerem os fundamentos para o controle oficial da qualidade dos medicamentos expostos à venda ou entregues ao consumo.

A Lei 5.991, de 19 de dezembro de 1973, retificada em 21 de dezembro de 1973, e regulamentada pelo Decreto 74.170, de 10 de junho de 1974, dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos; a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976 e regulamentada pelo Decreto 79.094, de 05 de janeiro de 1977, dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos; e a Lei 6.437, de 20 de agosto de 1977, configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas.

O conjunto das definições apresentadas na Lei 5.991/73 estabelece os responsáveis pelo processo de fiscalização e análise dos produtos sob vigilância sanitária colocados no mercado, ao mesmo tempo em que reforça, no contexto do sistema proposto pelo Estado, o papel de fiscalizador *in loco* do processo de comercialização para o órgão sanitário competente; e o de verificador da conformidade das especificações dos produtos em relação aos seus respectivos registros, para o laboratório oficial. Estabelece ainda que na ação de fiscalização executada pelos órgãos sanitários nas empresas previstas e enquadradas na lei, a autoridade competente procederá, para efeito de complementação do ato de avaliação da mesma, à coleta de produtos, que serão encaminhados ao laboratório oficial de sua jurisdição, processo este denominado e definido como análise fiscal.

3.5 Aspectos relevantes do controle de qualidade de medicamentos

Atividades complementares à produção de medicamentos, como aquisição de matérias-primas, influem diretamente na qualidade final do produto. Comercialmente, costumam ser analisadas vantagens e

desvantagens dos orçamentos apresentados pelos fornecedores de matérias-primas dentre amostras da mesma substância, que satisfaçam aos limites especificados. Por isso, a influência da qualificação dos fornecedores e da necessidade do envolvimento comercial e técnico justifica o desenvolvimento conjunto desta atividade dos departamentos de compras e garantia de qualidade.

A avaliação da qualidade das matérias-primas requer instrumentos e equipamentos específicos para realização de ensaios espectrofotométricos, potenciométricos, titulométricos, cromatográficos, polarográficos, de difração de raios X, entre outros. Não menos importantes são os testes biológicos exigidos.

Determinados produtos exigem que matérias-primas, ainda que purificadas e bem caracterizadas, sejam submetidas a testes críticos adicionais, como: tamanho de partícula, forma do cristal e apresentação amorfa ou cristalina, uma vez que estas características podem afetar a segurança e a eficácia da forma final de dosagem.

Excipientes, usualmente, constituem a maior porção da forma final de dosagem. Portanto, suas características, como cor, odor e materiais estranhos, são tão importantes quanto sua pureza química. Entre outras importantes especificações de excipientes estão: tamanho de partícula, conteúdo de metal pesado, arsênio, selênio, conteúdo de água, limite microbiano, material estranho, resíduo de ignição, pH e outros.

Conforme a Resolução RDC 134, de 13 de julho de 2001, o fabricante de medicamento pode aceitar um certificado de análise emitido pelo fornecedor fabricante, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida através da validação periódica dos resultados apresentados e através de auditorias às suas instalações, o que não exclui a necessidade da realização do teste de identidade.

As indústrias farmacêuticas alegam que é muito comum o uso do mesmo excipiente adquirido de fontes diferentes sem o devido controle das Boas Práticas de Fabricação adotadas pelos fabricantes originais e

reivindicam uma ação regulatória por parte da ANVISA em toda a rede de produção, importação e distribuição.

As Boas Práticas de Manipulação em Farmácias estabelecem requisitos gerais para a aquisição de insumos farmacêuticos que atendam corretamente aos padrões de qualidade estabelecidos, e que as matérias-primas devem ser analisadas efetuando, no mínimo, alguns testes conforme descrito na RDC 33, de 19 de abril de 2000.

Na conferência conjunta United States Pharmacopeia e Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica sobre excipientes farmacêuticos, realizada em 2002, em São Paulo, foram tratados tópicos relacionados à revisão de funcionalidade dos excipientes como componentes de um complexo sistema de liberação de fármacos, qualificação de fornecedores, padrões de referência para excipientes e harmonização de monografias destinadas às farmacopéias oficiais.

Alguns tópicos fazem parte da avaliação e análise desta regulamentação, citando pontos convergentes e divergentes das mesmas quando trata do processo de fiscalização dos medicamentos.

Rozenfeld (2000), dissertando sobre a Lei 5.991/73, destaca seu papel inovador quando a mesma explicita a finalidade dos produtos de interesse da saúde, a necessidade da obediência a padrões de qualidade e o estabelecimento de coletas periódicas para análises laboratoriais, prática que até os dias de hoje não foi efetivada sistematicamente através de programas elaborados entre os órgãos de vigilância sanitária e os Laboratórios Centrais de Saúde Pública.

A Lei 5.991/73 trata especificamente da regulação do comércio a que estão sujeito as drogas, os medicamentos, os insumos farmacêuticos e os correlatos e a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, coloca sob a vigilância sanitária esses mesmos produtos, estabelecendo, em seu artigo 2, que só poderão “extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir” as empresas que para tal fim tenham sido autorizadas pelo Ministério da Saúde. Tais estabelecimentos devem ter sido previamente licenciados pelos órgãos

sanitários da Unidade Federativa em que se localizem, observando claramente que esta Lei disciplina todos os processos, desde a extração até a expedição das drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos.

De acordo com a citação, trata a Lei 5.991/73 do controle sanitário de substâncias e produtos sobre vigilância sanitária, dando ênfase a condição na qual os mesmos se encontram; portanto, tratando com especificidade e estabelecendo procedimentos próprios para os mesmos.

No capítulo que trata das disposições preliminares, da referida lei, em seu artigo primeiro, a mesma estabelece que o controle em todo o território nacional do comércio de drogas, medicamentos, insumo farmacêuticos e correlatos, será regido por este dispositivo, deixando claro que em estando tais produtos no comércio, todos os procedimentos de controle deverão ser realizados obedecendo aos preceitos nela estabelecidos.

Observa-se ainda que a mesma lei adota conceitos importantes e claros para estabelecimentos, produtos e instituições, que compõem o arcabouço legal necessário para o controle oficial dos produtos, previsto na legislação e, especificamente, dos medicamentos alvo deste trabalho.

Alguns conceitos são importantes de serem citados, pois facilitam a compreensão do contexto global que se pretende enfocar a partir da análise minuciosa dos aspectos que constituem o processo de regulamentação do controle de qualidade dos medicamentos.

- **medicamento** - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos;
- **órgão sanitário competente** - órgão de fiscalização do Ministério da Saúde, dos Estados, do Distrito Federal, dos Territórios e dos Municípios;

- **laboratório oficial** - laboratório do Ministério da Saúde ou congênere da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, com competência delegada através de convênio ou credenciamento, destinado à análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos.

O controle sanitário previsto na legislação estabelece o órgão sanitário e o laboratório oficial como os responsáveis pelo processo de fiscalizar e analisar os produtos sob vigilância sanitária que são colocados no mercado. Cada um exercendo sua função no contexto do sistema proposto pelo Estado; um exercendo o papel de verificador do processo *in loco*, no comércio, das condições de higiene e de armazenamento, verificando o grau de conformidade exigido para um produto que se encontra no mercado disponível ao consumidor. O outro, averiguando a conformidade das especificações do produto em relação ao seu registro no órgão responsável pelo mesmo, complementando a ação de fiscalização.

A legislação é clara quando define as empresas e os estabelecimentos que poderão comercializar e, por conseqüência, serem fiscalizados. As definições delimitam bem a área de ação dos órgãos de fiscalização, quando executam aquelas atividades no comércio que se encontram submetidas à Lei 5.991/73:

- **empresa** - pessoa física ou jurídica, de direito público ou privado, que exerça como atividade principal ou subsidiária comércio, venda, fornecimento e distribuição de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, equiparando-se à mesma, para efeitos desta Lei, as unidades dos órgãos de administração direta ou indireta, federal ou estadual, do Distrito Federal, dos Territórios, dos Municípios e entidades paraestatais, incumbidas de serviços correspondentes;

- **estabelecimento** - unidade da empresa destinada ao comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos;
- **farmácia** - estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica;
- **drogaria** - estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais;
- **ervanária** - estabelecimento que realize dispensação de plantas medicinais;
- **posto de medicamentos e unidades volantes** - estabelecimento destinado exclusivamente à venda de medicamentos industrializados em suas embalagens originais e constantes de relação elaborada pelo órgão sanitário federal, publicada na imprensa oficial, para atendimento a localidades desprovidas de farmácia ou drogaria;
- **dispensário de medicamentos** - setor de fornecimento de medicamentos industrializados, privativo de pequena unidade hospitalar ou equivalente;

- **dispensação** - ato de fornecimento ao consumidor de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, a título remunerado ou não;
- **distribuidor, representante, importador e exportador** - empresa que exerça direta ou indiretamente o comércio atacadista de drogas e medicamentos em suas embalagens originais, insumos farmacêuticos e correlatos.

Portanto, as fiscalizações dessas empresas e de seus estabelecimentos serão realizadas pelos órgãos de fiscalizações sanitárias dos Estados e do Distrito Federal e a análise necessária ou complementar para a verificação da conformidade da mesma será efetuada pelos laboratórios oficiais respectivos.

Nota-se que somente poderão ser colocados para o comércio e conseqüentemente para o consumo os medicamentos que obedeçam aos padrões de qualidade oficialmente registrados. Os critérios necessários para registros de medicamentos são previstos detalhadamente no título III, da Lei 6.360/76.

Na ação de fiscalização executada pelos órgãos sanitários nas empresas previstas e enquadradas na Lei 5.991/73, a autoridade competente procederá, para efeito de complementação do ato de avaliação do mesmo, a coleta de produtos, que será encaminhada ao laboratório oficial de sua jurisdição, processo este denominado e definido como análise fiscal.

A referida lei, em seu título XV, quando trata do controle de qualidade dos medicamentos, estabelece que o Ministério da Saúde baixará normas e aperfeiçoará mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, levando em conta a identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade dos mesmos e abrangendo as especificações de qualidade e a fiscalização da produção. Essas normas determinarão as especificações das matérias-primas e dos produtos semi-elaborados que

são utilizados na fabricação dos medicamentos, descrevendo os critérios para suas respectivas aceitação.

Estabelece ainda que nenhuma matéria-prima ou produto semi-elaborado sejam empregados na produção de medicamentos sem estarem devidamente aprovados com relação a sua qualidade.

A Lei 6.360/76 sujeita os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei 5.991, de 17 de dezembro de 1973, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, os perfumes, os saneantes domissanitários, os produtos destinados à correção estética e outros, às normas de Vigilância Sanitária. Estabelece procedimentos para o registro de um modo geral; o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos; o registro de correlatos; o registro de cosméticos, produtos de higiene, perfumes e outros; o registro dos saneantes domissanitários; o registro dos produtos dietéticos; a autorização das empresas e do licenciamento dos estabelecimentos; a responsabilidade técnica; a rotulagem e publicidade; as embalagens; os meios de transporte; as infrações e penalidades; a fiscalização; o controle de qualidade dos medicamentos e define as atribuições dos órgãos de vigilância sanitária.

Trata a lei da regulamentação dos produtos sob vigilância sanitária, quando os mesmos se encontram em fase de processamento, antes de serem entregues ao consumo, estabelecendo uma linha divisória entre a produção e a comercialização dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, especialmente os medicamentos alvo deste trabalho.

A ação abrangerá todo e qualquer produto de que trata a Lei 6.360/76, inclusive os dispensados de registro, os correlatos, os estabelecimentos de fabricação, distribuição, armazenamento e venda, e os veículos destinados ao transporte dos produtos. Observa-se que também esta lei prevê ação nos pontos de venda, entrando em rota de colisão com a Lei 5.991/73.

Estabelece, ainda, a Lei 6.360/76, competência dos níveis de atuação dos órgãos envolvidos na execução das ações de vigilância sanitária em todo território nacional, quanto a produtos em trânsito, importados ou

exportados, colheita de amostra para análises de controle, prévia e fiscal, produtos industrializados ou entregues ao consumo e quanto aos estabelecimentos, instalações e equipamentos industriais e de comércio, quanto aos transportes nas estradas e vias fluviais. Prevê que determinadas competências podem ser delegadas mediante convênios, reciprocamente, pela União, Estados e Municípios.

Reforça a Lei 6.360/76 que o Ministério da Saúde estabelecerá normas e aperfeiçoará mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, tendo em conta a identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade dos produtos e abrangendo as especificações de qualidade e a fiscalização da produção.

Pela lei, nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semi-elaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que tenha sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde, diferenciando-se da Lei 5.991/73, que proíbe que estes produtos possam ser comercializados sem tais requisitos.

A Lei 6.437/77 veio atualizar as penalidades administrativas e penas, caracterizando trinta e um tipos de infrações sanitárias. É um instrumento bastante utilizado nos dias atuais, pois estabelece todo o procedimento administrativo, orienta a aplicação de autos de infrações, de notificações, de defesa e impugnações, de apreensão de produtos, coleta de amostras, inutilização de produtos, de cancelamento de registros, autorização de funcionamento e outros procedimentos necessários ao desenvolvimento das ações de vigilância sanitária.

3.5.1 Fabricantes, importadoras e distribuidoras de medicamentos

No Brasil, até anos recentes, era despreocupante a competição advinda do mercado internacional, devido às restrições protecionistas. Somente das empresas exportadoras era exigido o atendimento às normas rígidas de qualidade, tanto para o processo como para o produto. Hoje, com

a derrubada das barreiras alfandegárias, novas bases de competição foram definidas.

Com vistas ao mercado globalizado e objetivando sempre a redução de custos, as indústrias farmoquímicas utilizam-se de novas tecnologias, diversificam processos de síntese, obtendo matérias-primas com especificações para grau farmacêutico. De acordo com as metodologias analíticas descritas nas farmacopéias, essas matérias-primas e insumos aprovados e em conformidades com as especificações não deveriam acarretar risco à segurança na fabricação de medicamentos, exceto aquelas consideradas reprovadas, obrigatoriamente devolvidas ao fabricante.

Entretanto, quando colocadas no mercado, competitivo e globalizado, estes materiais sofrem diferentes fracionamentos decorrentes da rede de distribuição internacional e, na maioria das vezes, as monografias e códex farmacopéicos utilizados pelos distribuidores não acompanham as novas tecnologias das modificações ocorridas quando comparadas às sínteses químicas tradicionais dos fabricantes. Isto obriga, conseqüentemente, revisões e atualizações das monografias das farmacopéias e um controle analítico mais rígido por parte dos fabricantes de medicamentos.

Pela sua complexidade, a questão está relacionada à implantação de Boas Práticas de Fracionamento e Distribuição nas empresas importadoras, fracionadoras e distribuidoras de insumos farmacêuticos, exigindo por parte da Vigilância Sanitária providências em regulamentação.

3.6 Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêutica e Farmoquímica (PNIFF)

No início da década de 1990, como consequência de políticas implementadas pelo Governo Federal, as empresas brasileiras de medicamentos tiveram que otimizar suas estruturas organizacionais para poderem se impor ao novo modelo de mercado cada vez mais competitivo.

Compromissos internacionais firmados pelo Brasil, em nível de América Latina e sob orientação da Organização Pan-Americana de Saúde

(OPS), precisavam ser cumpridos para garantir a qualidade dos medicamentos e atender ao Decreto 793, de 05 de abril de 1993, que impunha a efetivação de uma nova política para os medicamentos no país, principalmente para os genéricos.

Simultaneamente, com a política do Governo Federal, ocorreu a progressiva redução de barreiras tarifárias e não tarifárias e o crescimento da demanda dos importados levou as empresas a se reestruturarem nos aspectos tecnológicos e administrativos, como estratégia de competição e de expansão.

Com vista a facilitar o acesso ao mercado internacional e melhorar a competitividade no mercado latino-americano, surgiu o tratado do Mercado Comum do Cone Sul (MERCOSUL), composto por Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai. Vários foram os regulamentos harmonizados neste fórum, entre eles o Guia de Boas Práticas para Fabricação de Produtos Farmacêuticos, Guia de Boas Práticas para Fabricação de Produtos Farmoquímicas e os respectivos Roteiros de Inspeção, instrumentos criados para serem utilizados pelas autoridades sanitárias dos países-membros, para a verificação das conformidades das Boas Práticas de Fabricação (BPF) nas indústrias farmacêuticas e farmoquímicas.

Documentos internalizados no Brasil através das Portarias 15 e 16, publicadas no Diário Oficial da União em 04 de abril e 06 de março de 1995, respectivamente, no intuito de estabelecerem na então Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde um projeto para desenvolver as inspeções nas indústrias farmacêuticas e farmoquímicas. Foi oficializado pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas (PNIFF), através da Portaria MS/SVS 17, de 03 de março de 1995.

O programa oficializado objetivou avaliar as condições de cumprimentos da utilização das Boas Práticas de Fabricação na produção de medicamentos e de matérias-primas utilizadas nos mesmos, subsidiar as autorizações de funcionamento de empresas e os registros de medicamentos concedidos pela Secretaria de Vigilância Sanitária do

Ministério da Saúde, bem como, estabelecer um banco de dados das empresas farmacêuticas, farmoquímicas, importadoras e exportadoras de medicamentos até então não existente, além de estabelecer normas e procedimentos relacionados à produção de medicamentos e matérias-primas no país.

3.6.1 Antecedentes históricos e estruturação

Em 1993, solicitado pela Presidência da República, o Ministério da Saúde, através da Secretaria de Tecnologia e Ciência, elabora Programa de Assistência Farmacêutica, que incluía o Decreto 793/93, regulamentando a utilização da denominação genérica nos medicamentos comercializados no Brasil. Juntamente com o Decreto foram criados vários grupos de trabalhos com o objetivo de dar suporte a implementação do mesmo, sendo um dos programas o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímica (PNIFF), constituídos por técnicos de várias entidades representativas e da Secretaria de Vigilância Sanitária.

O primeiro passo dado pelo grupo de trabalho para o desenvolvimento das inspeções em indústria farmacêutica e farmoquímica foi à implantação do Plano para Treinamentos de Inspetores em Boas Práticas de Fabricação e Auditoria em Indústrias Farmacêuticas, iniciado em Brasília, com a realização do 1º Curso de Inspeção em Indústria Farmacêutica, realizado no período de 26 a 31 de agosto de 1993, que contou com a participação de 50 técnicos de diversos Estados, tendo neste mesmo ano sido realizadas as primeiras inspeções às indústrias farmacêuticas no país, iniciando nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Ceará, sendo posteriormente estendido para Pernambuco, Minas Gerais e Bahia.

Outros treinamentos foram realizados, num total de sete cursos básicos em inspeção de indústria farmacêutica, onde se utilizou o Roteiro de Inspeção e o Guia de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos como material didático, visando capacitar os inspetores das Vigilâncias Sanitárias

do Ministério da Saúde e dos Estados a exercerem a função de fiscalizar as empresas produtoras de medicamentos no país. Goiana, Recife, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Belo Horizonte foram os locais que sediaram os demais cursos básicos realizados sob a coordenação do PNIFF, totalizando cerca de 250 inspetores capacitados em todo o país, para exercerem a atividade de inspecionar as indústrias farmacêuticas.

Na área de produtos farmoquímicos, foi realizado apenas um curso básico, em Salvador, com a participação de 64 técnicos dos diversos Estados da federação. Ainda por iniciativa do PNIFF, realizou-se o I Curso de Extensão em Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, em conjunto com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, ministrado em três módulos de quinze dias, nos períodos de 16 a 27 de setembro, de 14 a 25 de outubro e de 14 a 29 de dezembro de 1996, com carga horária de 360 horas, com a participação de 37 alunos de vários setores, como das vigilâncias sanitárias federal e estaduais, das universidades e de empresas farmacêuticas privadas.

Em nível do MERCOSUL, realizaram-se dois cursos importantes. O primeiro, denominado I Curso de Especialização em Indústria Farmacêutica e Farmoquímica, considerado Fase I Mercosul foi realizado em São Paulo no período de 26 de outubro a 06 de novembro de 1994, tendo participado 64 técnicos, representando várias entidades públicas e privadas, cujo o objetivo era aperfeiçoar e integrar os conhecimentos técnicos dos profissionais das áreas públicas e estatais de medicamentos com os profissionais das áreas técnicas das empresas privadas de medicamentos.

3.6.2 Operacionalização

O Programa Nacional de Inspeção em Indústria Farmacêutica e Farmoquímica (PNIFF) adotou para seu funcionamento a prática de estar totalmente articulado com os Centros Estaduais de Vigilância Sanitária, visando cumprir os preceitos do SUS e o gerenciamento participativo, tendo

em vista as responsabilidades relacionadas a medicamentos e seus insumos serem compartilhadas tanto pelo Governo Federal como pelos Governos Estaduais, através de seus respectivos órgãos de vigilância sanitária. Para tanto, estabeleceu a necessidade da indicação, por parte das Vigilâncias Estaduais, de um representante que teria a função ser o interlocutor entre a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e os coordenadores Estaduais de Vigilância Sanitária.

Ao contrário do que disse Costa (1999), que a operação do PNIFF teria criado arestas com os órgãos estaduais de vigilância, o PNIFF sempre foi operacionalizado em conjunto com as vigilâncias estaduais, que tinham seus coordenadores no programa, sendo todas as decisões tomadas harmonizadas entre os mesmos e o coordenador nacional. As decisões eram meramente técnicas, observando sempre o interesse da saúde pública relacionado à produção de medicamentos no país.

A composição das equipes técnicas de inspeção era geralmente formada por três profissionais farmacêuticos, sendo dois da fiscalização estadual e um representando a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. A coordenação de cada equipe de inspeção cabia a um inspetor estadual, que conduziria a mesma de acordo com a metodologia estabelecida pelo PNIFF. A razão da inclusão de um inspetor de outro Estado representando a Secretaria de Vigilância Sanitária do MS, tinha por base a tentativa de padronizar as inspeções em todo o território nacional e diminuir a interferência política sobre as decisões da equipe inspetora.

As inspeções duravam normalmente cerca de cinco dias, sendo os quatro primeiros utilizados para a inspeção propriamente dita e o quinto para a realização do relatório técnico que, conforme acordo com todos os coordenadores estaduais, deveria ser composto de um relatório descritivo, o roteiro de inspeção preenchido e uma ata de inspeção na qual constariam todos os setores inspecionados e qualquer ocorrência apresentada que, posteriormente, seriam enviados à coordenação do PNIFF nacional e às empresas para conhecimento e providência.

Após o recebimento do relatório pela coordenação do PNIFF, os relatórios eram analisados por técnicos da Secretaria de Vigilância Sanitária – MS e, sendo observados os itens críticos dos mesmos, classificados como:

Satisfatórios (Código 01)

Insatisfatórios com Interdição Total (Código 02)

Insatisfatórios com Interdição Parcial (Código 03)

Insatisfatório com Exigência (Código 04)

Outros (Código 05)

No início de 1996, após reuniões realizadas com os coordenadores estaduais, foi adotada outra classificação na análise dos relatórios, excluindo-se a situação de Insatisfatória com Interdição Parcial (Código 03), criando-se três novas classes de enquadramentos das empresas inspecionadas:

- 1) **sugestão de cancelamento de autorização de funcionamento** – quando o relatório concluía que o estabelecimento não teria sido encontrado no local de origem constante do cadastro da Vigilância Estadual ou que o mesmo não possuía condições para fabricar medicamentos;
- 2) **sugestão de cancelamento de atividades** – Quando o relatório concluía que o estabelecimento inspecionado não possuía condições de exercer as atividades pelas quais foi autorizado pela Secretaria de Vigilância Sanitária – SVS do MS, na área de medicamentos;

3) cancelamento da autorização de funcionamento –

Empresas que estavam enquadradas no item de Sugestão de Cancelamento de Autorização de Funcionamento que passaram por todos os trâmites legais e teriam suas concessões caçadas pela SVS - MS, publicadas em Diário Oficial da União. Caso ocorrido pela primeira vez no país em 1998, com uma empresa localizada em Anápolis - GO.

Ainda em 1996, houve outro avanço na classificação dos relatórios analisados pelo PNIFF, quando se adotou um novo método de classificação das empresas inspecionadas, cuja classificação se baseava na avaliação dos relatórios das empresas inspecionadas por área de produção de forma farmacêutica.

O PNIFF, semanalmente, emitia relatório da situação das empresas farmacêuticas inspecionadas, que era encaminhado ao gabinete do Secretário de Vigilância Sanitária, aos coordenadores de inspeção estaduais e para a antiga Divisão de Medicamento (DIMED), para subsidiar as análises das solicitações de registros de medicamentos pelas empresas.

Um dado importante no processo operacional do programa era o fato da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde incentivar os técnicos das Vigilâncias Sanitárias Estaduais, remunerando suas participações nas inspeções desenvolvidas, através de pagamento de diárias para custeios de transporte no Estado.

O PNIFF serviu de modelo para outros programas nacionais de inspeções como, por exemplo, o Programa Nacional de Inspeção de Sangue e Hemoderivados, da própria Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

3.6.3 Dados estatísticos

De 1993 a 1996, o Programa Nacional de Inspeção Farmacêutica e Farmoquímica realizou inúmeras inspeções e re-inspeções em todos os Estados da Federação, totalizando cerca de 706 estabelecimentos produtores de medicamentos no país, assim distribuídos por regiões: 13 na região Norte; 98 na região Nordeste; 414 na região Sudeste; 28 na região Centro-Oeste e 153 na região Sul, assim divididas por anos: nove em 1993; 25 em 1994; 564 em 1995; 108 em 1996. Dos 706 estabelecimentos inspecionados neste período, 200 foram classificados como satisfatórios; 216 ficaram em exigência; 140 foram interditados; para 28, solicitou-se cancelamento de autorização de funcionamento; 110 tiveram suas autorizações de funcionamento canceladas e para 12 solicitou-se alteração de atividade.

Houve 307 re-inspeções neste período, sendo uma em 1993; duas em 1994; 103 em 1995 e 201 em 1996 que, se somado às inspeções realizadas no período, totalizam 1.013, atividade jamais ocorrida num projeto conjunto entre a Vigilância Sanitária Nacional e as Vigilâncias Sanitárias Estaduais.

De 479 empresas, das 1.013 inspecionadas e re-inspecionadas, foram obtidos vários dados interessantes, como: 408 eram produtoras de medicamentos alopáticos; 62 de fitoterápicos e nove eram homeopáticas. Dessas empresas também observou-se que 67 produziam antibióticos; 57 produziam antibióticos penicilínicos; 49 produziam psicotrópicos; 23 produziam produtos hormonais e 8 produziam citostáticos. Outro dado interessante foi que dessas mesmas 479 empresas inspecionadas, 316 produziam medicamentos na forma farmacêutica líquida; 301 na forma sólida; 178 produziam na forma farmacêutica semi-sólida e 142 na forma injetável.

3.7 Terceirização do controle de qualidade de medicamentos

Na última década, o tema “Globalização da Economia”, que afeta a produção agrícola, industrial e de serviços, e que pode ser definido como um processo de integração do mercado mundial, compreendendo a desregulamentação do comércio entre países e a liberdade completa de movimentação de pessoas e capitais, passou a ser parte da rotina dos técnicos da Vigilância Sanitária Nacional e Estadual em virtude da quantidade de processos relacionados com contratos de terceirização entre empresas que pretendem contratar serviços de controle de qualidade.

No Brasil, o parágrafo único do Artigo 78 da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, e o parágrafo 2º do Artigo 138 do Decreto 79.094, de 05 de janeiro de 1977, prevêem a possibilidade da realização dos controles de qualidade laboratoriais em instituições oficiais mediante convênios ou contratos. A Portaria SVS 106, de 24 de julho de 1996, reconhece o contrato de terceirização das atividades de controle da qualidade dos medicamentos e seus insumos com laboratórios de entidades públicas ou privadas, atendidas as condições pré-fixadas pelo órgão nacional de vigilância sanitária, estabelecendo ainda que os contratos deverão expressar, de forma clara, a metodologia a ser aplicada para execução da atividade, proibindo, no entanto, o contrato de terceirização de controle em processo.

Alguns Laboratórios Centrais de Saúde Pública já se utilizam desta legislação, realizando análises de orientação de produtos fabricados por empresas privadas, questão esta bastante polêmica em virtude dos mesmos também efetuarem as análises fiscais.

3.8 Modalidades de análises de medicamentos

No Brasil, existem dois tipos de modalidades de análises realizadas em medicamentos, as previstas na legislação sanitária e as não previstas. Conceitualmente, considera-se modalidade de análise o tipo de análise a

que a amostra será submetida. Do ponto de vista legal, pode-se questionar a realização pelos laboratórios responsáveis pelas análises de controle de qualidade oficial de análises não previstas na legislação sanitária.

Atualmente, existe uma grande discussão sobre a realização dessas análises, tendo em vista serem os laboratórios oficiais questionados quando da realização de uma análise não prevista na legislação sanitária com um resultado satisfatório de um determinado lote de produto e este mesmo lote, em uma análise prevista na legislação sanitária, ter seu resultado considerado insatisfatório. Até a presente data, ainda não se chegou a uma definição clara de como os laboratórios devem proceder para não criar uma pendência judicial.

3.8.1 Modalidades previstas e não previstas na legislação sanitária brasileira

São três as modalidades de análises previstas para medicamentos na legislação sanitária brasileira:

- análise prévia;
- análise de controle;
- análise fiscal.

3.8.1.1 Análise prévia

“A efetuada em determinados produtos sob o regime de vigilância sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de **registro**.” (grifo nosso) (Art.3º, inciso XXIX do Decreto 79.094/77).

Pela definição, a autoridade avaliadora do pedido de registro poderá solicitar esta modalidade de análise para tomar a decisão final, concedendo ou negando o pedido de registro. Mesmo não sendo a legislação sanitária explícita quanto a competência técnico-científica da análise prévia no

contexto da avaliação do processo de registro, em três circunstâncias esta modalidade de análise é justificada:

- a) quando, de acordo com o previsto em legislações específicas, o processo de registro deve ser acompanhado de laudo laboratorial comprovando as condições sanitárias do produto;
- b) quando a metodologia analítica apresentada no processo de registro for diferente da metodologia oficial;
- c) quando, de acordo com a avaliação do analista do processo de registro, houver razão científica para solicitar apresentação de amostra para análise;
- d) quando não existe produto de referência aplicável à análise do produto sujeito a registro.

A análise prévia consiste na avaliação do produto tecnologicamente proposto. Na atualidade, diversos laboratórios oficiais e não oficiais habilitados pela REBLAS executam as análises prévias. O laudo técnico é encaminhado ao solicitante do ensaio, que anexa geralmente ao processo de registro do produto.

De acordo com Lima (1993), ao se referir aos medicamentos, “o objetivo principal da análise prévia [...] é verificar a eficácia, a inocuidade e outros parâmetros de novos produtos, associações medicamentosas e novas aplicações de produtos já conhecidos, para fim de registro”. E acrescenta: “É uma atividade eminentemente preventiva, pois visa a impedir a fabricação e a introdução no mercado de produtos potencialmente danosos à saúde da população”.

A análise prévia aparece como um importante instrumento, pois é prevista sua realização antes do medicamento ser colocado no mercado, fazendo parte do processo de registro do mesmo no órgão sanitário nacional competente.

Nas análises prévias, os ensaios laboratoriais devem ser direcionados para verificar a conformidade com especificações determinadas em instruções normativas particulares ou para a comprovação de uma metodologia analítica.

Para Paumgarten (1994),

A análise prévia por ocasião do registro, objetivando garantir que apenas produtos eficazes e seguros tenham acesso ao mercado consumidor [...], produtos de eficácia duvidosa e/ou dispensáveis [...], não devem ter acesso ao mercado porque expõem a população a riscos desnecessários.

Já para Silva (1999), esta modalidade vem sendo realizada de maneira equivocada, pois não é função desta etapa identificar e quantificar substâncias em produtos que estão sendo avaliados no processo de concessão de registro.

3.8.1.2 Análise de controle

“A efetuada em produto sob o regime de vigilância sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro”. (Art.3º, inciso XXX do Decreto 79.094/77).

A análise de controle é considerada de grande importância no conjunto das ações da Vigilância Sanitária, pois serve para constatar se o fabricante foi capaz de produzir o produto de acordo com as especificações de registros aprovados no ato do registro, o que implicaria, em caso negativo, no cancelamento do registro, seguido de apreensão e inutilização do produto em todo território nacional, conforme preconiza a legislação sanitária.

Em países onde funciona um sistema de vigilância sanitária eficaz, a análise de controle constitui um dos mecanismos principais para garantir a qualidade dos medicamentos e dos demais produtos sujeitos à vigilância sanitária. Em princípio, a confirmação, através da análise de controle da conformidade do produto produzido em escala industrial com as especificações aprovadas no ato do registro, indica que qualquer irregularidade comprovada posteriormente será devida a falhas fortuitas no processo de produção ou a alterações propositais do produto ou processo, caracterizando, neste caso, um ato de falsificação.

Dependendo da sua capacidade analítica instalada, qualquer laboratório da Rede Nacional de Laboratórios Oficiais de Controle de Qualidade em Saúde (RNLOCQS) participa das análises de controle. Mediante prévio pagamento de taxa, prevista em lei, por parte do detentor, os ensaios orientativos para as análises de controle são efetivados em ensaios previamente definidos em função de determinadas características de ensaios para a verificação da conformidade do produto.

3.8.1.3 Análise fiscal

A análise fiscal estabelece um procedimento de rotina sistemática para a verificação da conformidade dos medicamentos quando postos ao alcance dos consumidores e, como especifica Silva (1995), esta análise comporá a rotina da fiscalização. O que se espera é que ela faça parte de uma programação elaborada pelos órgãos envolvidos no processo de fiscalização sanitária.

Para Paumgarten (1994), a análise fiscal pode ocorrer em duas situações: análise fiscal programada e análise fiscal emergencial, esta última desencadeada por denúncias. Atualmente, a maioria dos laboratórios oficiais executa as análises fiscais emergenciais, deixando de efetuar análise fiscal programada, que traria um efeito preventivo e que garantiria ao consumidor a eficácia e a segurança desejadas.

A análise fiscal constitui um relevante instrumento regulatório e fiscalizador quando:

- a) complementa as modalidades de análise prévia e de controle;
- b) subsidia ações de inspeção em indústria farmacêuticas ou distribuidoras, quando, como consequência das mesmas, são levantadas suspeitas sobre o processo produtivo, na distribuição de produtos, nas matérias-primas ou em armazenamento inadequado;
- c) forma parte de programa pré-estabelecido de monitoramento da qualidade de produtos disponíveis no mercado;
- d) é utilizada como subsídio confirmatório de suspeitas levantadas pelo Sistema Único de Saúde.

Pode-se classificar como alterado, adulterado ou impróprio para o uso aquele medicamento que não satisfaz as exigências de pureza, de qualidade e da autenticidade da Farmacopéia Brasileira ou de outro código ou compêndio. Estas normas incluem, além da Farmacopéia Brasileira, Normas Técnicas publicadas no Diário Oficial da União (DOU) e normas formalmente adotadas pelos laboratórios oficiais.

A Portaria SVS/MS 16, publicada no Diário Oficial da União em 23 de novembro de 1995, estabelece que, na ausência de monografias oficiais inscritas na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos compêndios internacionais (Farmacopéia Britânica, Japonesa, Européia, Americana).

Em termos gerais, são executadas na modalidade de análise fiscal, as análises de rótulo, microbiológicas, físico-químicas, químicas e toxicológicas/farmacológicas. Entretanto, vale salientar que as monografias oficiais são consideradas como requisito mínimo de qualidade para aprovação do medicamento.

São três as modalidades de análises não previstas na legislação sanitária brasileira para medicamentos.

3.8.1.4 Estudo colaborativo

A modalidade de análise estudo colaborativo é a análise efetuada em amostras de insumos ou produtos, e tem por finalidade a validação interlaboratorial de metodologias analíticas, visando avaliar sua proficiência.

3.8.1.5 Análise especial

A modalidade de análise especial é aquela de iniciativa do próprio INCQS, efetuada em amostras de insumos ou produtos, que visa atender a programas de pesquisas e de desenvolvimento de metodologias analíticas, estabelecimentos de materiais de referência ou outras relacionadas à missão e funções do próprio instituto.

3.8.1.6 Análise de orientação/conformidade

A modalidade de análise de orientação/conformidade é aquela efetuada em amostras de insumos ou produtos encaminhadas por órgão públicos, responsáveis pela execução de programas nacionais ou regionais de saúde.

Sabe-se que a modalidade de análise de orientação/conformidade nem sempre é conceituada conforme o parágrafo acima, conceito este previsto no Manual da Qualidade do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). Outros laboratórios na própria Rede consideram como modalidade de análise de orientação aquelas efetuadas em amostras de insumos ou produtos encaminhadas por empresas privadas, que solicitam este tipo de análise para verificação das conformidades de seus produtos.

A garantia da qualidade dos medicamentos utilizados ou consumidos pelos pacientes/usuários, sejam eles disponibilizados de forma gratuitamente ou adquiridos através de compra; é de responsabilidade exclusiva do produtor. Os ensaios executados nas análises de orientação/conformidade compreendem, em geral, os descritos nas monografias oficiais.

Além das modalidades de análises que são realizadas nos medicamentos, a legislação sanitária, através do Decreto 79.094/77, Art. 144 e seus incisos, instrui o que deve ser verificado na avaliação laboratorial para os medicamentos, determinando que:

“Considera-se alterado, adulterado, ou impróprio para uso o medicamento, a droga e o insumo farmacêutico:

- I - Que houver sido misturado ou acondicionado com substância que modifique seu valor terapêutico ou finalidade a que se destine.
- II - Quando houver sido retirado ou falsificado, no todo ou em parte, elemento integrante de sua composição normal, ou substituído por outro de qualidade inferior ou modificada a dosagem, ou lhe tiver sido acrescentada substância estranha à sua composição, de modo que esta se torne diferente da fórmula constante do registro.

- III - Cujo volume, peso ou unidade farmacotécnica não corresponder à quantidade aprovada.
- IV - Quando suas condições de pureza, qualidade e autenticidade não satisfizerem às exigências da Farmacopéia Brasileira, ou de outro Código adotado pelo Ministério da Saúde".

O parágrafo 1º do Artigo 153 do mesmo Decreto estabelece como executar a apreensão das amostras:

§ 1º - Na hipótese de apreensão de amostras, será esta em quantidade suficiente do estoque existente, a qual, dividida em três partes, colocadas em três invólucros, será tornada inviolável para que se assegurem as características de conservação e autenticidade, sendo uma delas entregue à empresa para servir de controle, as outras duas encaminhadas ao laboratório competente para análise. (Art. 153, § 1º do Decreto 79.094/77).

Por todas essas razões, e conforme sustenta Lima (1993), "a colheita de amostras para perícia técnica deve ser feita rigorosa e criteriosamente, como determina a legislação, pois qualquer irregularidade no procedimento administrativo ou técnico invalida a medida adotada".

Conforme assegura Silva (1999), "como mais um elemento do conjunto de ações da Vigilância Sanitária, a análise laboratorial deve confirmar suspeita ou dirimir dúvidas da fiscalização quanto à qualidade mínima do produto ou matéria-prima estabelecida em lei". Desta forma, a principal função da avaliação analítica é subsidiar a ação da fiscalização, independente do tipo de análise a ser realizada. Cada lote fora de especificação representa milhares, e até milhões, de unidades do produto que poderão colocar em risco milhares de indivíduos, tornando-se um perigo iminente para a população. Daí a importância da avaliação laboratorial executada pela Vigilância Sanitária para a Saúde Pública.

Para reforçar a importância dessas análises, o Art. 6 da Lei nº 6.360, de 1976, determina:

A comprovação de que determinado produto, até então considerado útil, é nocivo à saúde ou **não preenche os requisitos estabelecidos em lei**, implica na sua imediata retirada do comércio e na exigência da modificação da fórmula de sua composição e nos dizeres dos rótulos, das bulas e embalagens, sob pena de cancelamento do registro e da apreensão do produto em todo território nacional.

As análises previstas em lei compõem um dos elementos do conjunto de ações da Vigilância Sanitária. Só analisar não resolve o problema da baixa qualidade dos produtos consumidos pela população. Alguns autores (PAUMGARTTEN, 1994; SILVA, 1999) apontam para a falta de programas de fiscalização e, quando se referem à apreensão de amostras, retratam que a ação se restringe às denúncias.

Já Rozenfeld (1989), se referindo ao surgimento dos órgãos reguladores, registra:

A motivação inicial para a criação da atividade reguladora consistiu na necessidade de disciplinar interesses industriais conflitantes, como é o caso das patentes e do uso de nomes fantasias (nomes comerciais). Paulatinamente, os sistemas de regulamentação transformaram-se em instrumentos para a defesa contra fraudes, através de ações de controle de qualidade.

Observou-se que um salto foi dado no entendimento do que seja Vigilância Sanitária, ficando claro que se tratam de ações sistemáticas, o que ficou estabelecido depois da promulgação da Constituição Federal, em 1988, quando da publicação das seguintes leis:

1990 - Lei 8.078 – “Dispõe sobre a proteção do consumidor, e dá outras providências”.

1990 - Lei 8.080 – “Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências”.

Esta última, determina que as ações e serviços de saúde constituam um Sistema Único de Saúde (SUS), conforme definido no Art. 6º, parágrafo 1º:

“Entende-se por Vigilância Sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir e prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e serviços de interesse à saúde abrangendo:

I – o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo”.

Para Pilati (1995),

Esse conjunto de ações a que se refere à definição legal, como se percebe, é muito amplo, diversificado e complexo, em termos de conteúdo; e vai desde a elaboração da própria lei de saúde, seus decretos e normas técnicas, até os atos de fiscalização, ou seja, desde o legislador até Administração Pública.

Em complementação a esta complexidade, Costa (1994) registra que “A Vigilância Sanitária deve ser entendida como amplo e complexo sistema de normatização e controle da situação sanitária, através do monitoramento e avaliação de [...] produtos, [...] visando a redução de riscos; e concebida como eixo estratégico das políticas para elevar os níveis de saúde da população.”

Com isso, os produtos que eram previstos na legislação, bem como, outros bens de consumo, são agora objeto da vigilância sanitária, desde que, direta ou indiretamente, estejam relacionados aos fatores condicionantes ou determinantes da saúde. Segundo Silva (1999), “esta definição relativiza a importância das ações pontuais, historicamente desenvolvidas pela vigilância sanitária, como apreensões isoladas e

esporádicas de produtos para análises laboratoriais, e remete o cerne da atividade para o conjunto de ações capazes de efetivar seus objetivos”.

Com o conceito do risco explícito na lei, hoje o alvo da avaliação em vigilância sanitária é a segurança do produto. Significa dizer que as etapas do ciclo de vida do produto (registro, produção, circulação e consumo) devem ser regulamentadas e fiscalizadas:

- a) **no registro** – no qual a base da concessão é a avaliação dos estudos toxicológicos dos componentes do produto, principalmente das novas substâncias, assim como do modelo tecnológico de produção do mesmo. Para os medicamentos, esta fase inclui a avaliação dos estudos referentes à eficácia do produto;
- b) **na produção** – a inspeção de todo e qualquer aspecto do processo produtivo que possa comprometer a especificações quando do registro aprovado, ou seja, da matéria-prima, do produto intermediário e do produto acabado;
- c) **na circulação** – fiscalização e controle de qualquer fator que interfira na qualidade do produto durante o transporte, o armazenamento e as práticas de comercialização;
- d) **no consumo** – embora uma subárea da circulação, destaca-se pelo controle da prescrição, do uso inadequado, da propaganda e, principalmente, da farmacovigilância, incluindo o desvio de qualidade.

Esta última, a farmacovigilância, é fundamental para a retro-alimentação do processo de concessão do registro, pois, segundo Paumgartten (1994), se caracteriza por “[...] estudos essenciais para detecção de efeitos adversos de ocorrência rara, assim como na verificação

da eficácia nas condições de uso em larga escala.” São estudos clínicos Fase IV, realizados após o registro que, inclusive, pode ser cancelado em decorrência dos resultados obtidos nesta fase.

Do conjunto de ações descritas acima, a legislação estabelece também a realização da avaliação laboratorial. Primeiro, a legislação define exatamente as modalidades, objetivos das análises, o momento de sua aplicação e a metodologia a ser aplicada para cada produto. A seguir, define o que é um produto alterado, adulterado ou impróprio para consumo. E, finalmente, o processo de apreensão e que medidas devem ser adotadas quando resultarem em reprovação do produto.

A Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, publicada em 11/02/1999, que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabeleceu, entre outras competências para a mesma, a definição da política nacional de vigilância sanitária; do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e a normatização, o controle e fiscalização de produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde. Dentre os produtos incluídos nesta norma encontra-se os medicamentos-alvo deste trabalho.

Estabelece, ainda, como finalidades:

- a de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos submetidos à vigilância sanitária, já previsto no arcabouço legal;
- a coordenação e execução do controle da qualidade de bens e produtos relacionados no art. 8º desta Lei, por meio de análises previstas na legislação sanitária, ou de programas especiais de monitoramento da qualidade em saúde;

- a coordenação das ações de vigilância sanitária realizada por todos os laboratórios que compõem a rede oficial de laboratórios de controle de qualidade em saúde e a promoção periódica da revisão e atualização da farmacopéia.

O artigo 8º acima citado estabelece, ainda:

“Incumbe à Agência, respeitada a legislação em vigor, regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública”.

Consideram-se bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela Agência:

I - medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias; [...]”.

Dentre as Competências Gerais da Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA) destaca-se, entre outras:

- exigir, mediante regulamentação específica, o credenciamento ou a certificação de conformidade no âmbito do Sistema Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (SINMETRO), de instituições, produtos e serviços sob regime de vigilância sanitária, segundo sua classe de risco;
- coordenar as ações de vigilância sanitária realizada por todos os laboratórios que compõem a rede oficial de laboratórios de controle de qualidade em saúde;
- monitorar e auditar os órgãos e entidades estaduais, distritais e municipais que integram o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, incluindo-se os laboratórios oficiais de controle de qualidade em saúde;

- coordenar e executar o controle da qualidade de bens e de produtos relacionados no art. 4º do Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio de análises previstas na legislação sanitária, ou de programas especiais de monitoramento da qualidade em saúde;
- autuar e aplicar as penalidades previstas em Lei; observando o disposto na Lei 6.437, de 20 de agosto de 1977, com alterações da Lei 9.695, de 20 de agosto de 1998.

Alguns programas estão sendo realizados na atualidade, como podem ser especificados: programa de monitoramento de soluções parenterais de grande volume; programa Z, programa de monitoramento dos medicamentos genéricos.

Como incumbências da própria Agência Nacional de Vigilância Sanitária, registrou-se, ainda, a regulamentação, o controle e a fiscalização de produtos e serviços, sendo incluído nestas atividades os medicamentos.

Na estrutura da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, encontra-se a Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública, possuindo entre outras as seguintes competências:

- definir e propor a política nacional de gestão de qualidade para os laboratórios que prestem serviços de análise em produtos sujeitos à ação de vigilância sanitária, em articulação com o INCQS;
- planejar, propor, organizar, promover, participar e realizar encontros e cursos de interesse científico e tecnológico da área, com enfoque na implementação de controle de qualidade analítica de serviços de laboratório;

- propor, em articulação com o INMETRO, normas e procedimentos para credenciamento/habilitação de laboratórios que prestam serviços de análise de produtos sujeitos à vigilância sanitária;
- planejar, propor, organizar, promover, participar e realizar, em articulação com o INMETRO e instituições especializadas de âmbito nacional e internacional, a supervisão das atividades de controle de qualidade analítica para os laboratórios credenciados/habilitados;
- coordenar, supervisionar e acompanhar, em nível nacional, as atividades laboratoriais de controle de qualidade dos produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária.

Além destas atividades, deverá a Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública, conforme seu regimento, atuar em consonância com as orientações técnicas do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fundação Oswaldo Cruz, bem como, orientar programas especiais de monitoramento de qualidade em conjunto com a Gerência Geral de Inspeção.

3.8.2 Procedimentos de coleta das amostras

Estabelece a Lei 5.991/73, quando trata dos procedimentos de coleta das amostras para análise fiscal para produtos medicamentosos em laboratório de controle oficial, que a colheita deve ser feita nos estabelecimentos compreendidos e definidos na referida lei, devendo a autoridade fiscalizadora, como medida preventiva, em caso de suspeita de alteração ou fraude, interditar o produto na quantidade existente em estoque

no local, até o prazo máximo de sessenta dias, findo os quais o estoque ficará automaticamente liberado, salvo se houver notificação em contrário.

Caso haja necessidade da interdição do estoque, a autoridade fiscalizadora deverá lavrar um auto de interdição correspondente ao estoque interditado, e proceder conforme demais procedimentos previstos na legislação. Fica esta mercadoria impedida de ser comercializada até a finalização do processo de análise da mesma.

A coleta de amostra para análise fiscal é feita em quatro partes e estas são colocadas em quatro invólucros, lavrando a autoridade fiscalizadora o auto de apreensão, em quatro vias, que será assinado pelo autuante, pelo representante legal da empresa, pelo possuidor ou detentor do produto, ou seu substituto legal, e na ausência ou recusa destes, por duas testemunhas, especificado no auto a natureza e outras características do material apreendido. O número de amostras será limitado à quantidade necessária e suficiente às análises e exames, considerando um mesmo lote do produto.

Dos quatro invólucros, tornados individualmente invioláveis e convenientemente autenticados, no ato de apreensão, um ficará em poder do detentor do produto, com a primeira via do respectivo auto para efeito de recursos; outro será remetido ao fabricante com a segunda via do auto para defesa, em caso de contraprova; o terceiro será enviado, no prazo máximo de cinco dias, ao laboratório oficial, com a terceira via do auto de apreensão para análise fiscal, e o quarto ficará em poder da autoridade fiscalizadora, que será responsável pela integridade e conservação da amostra.

A Lei 6.360/76 não especifica diretamente nenhum ponto que estabeleça os procedimentos de coleta de análise fiscal, no entanto a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977 (DOU de 24/08/1977), que configura infração à legislação sanitária, prevê em seu Art. 27 que a apreensão do produto ou substância consistirá na colheita de amostra representativa do estoque existente, a qual, dividida em três partes, será tornada inviolável, para que se assegurem as características de conservação e autenticidade, sendo uma delas entregue ao detentor ou responsável, a fim de servir como

contraprova, e as duas outras imediatamente encaminhadas ao laboratório oficial, para realização das análises indispensáveis.

Nota-se que os procedimentos de coleta das amostras para as análises previstas na legislação sanitária, notadamente na análise fiscal, não são padronizados. Entende-se que os procedimentos escritos na Lei 5.991/73 trataria das coletas das amostras dos medicamentos ou produtos de um modo geral, e que já se encontram a disposição dos consumidores, e os procedimentos previstos na Lei 6.437/77 devem ser adotados para coleta de amostras quando ainda em poder do fabricante.

O Decreto 79.094/77, quando trata do procedimento de coleta de amostra para análise fiscal, no sentido de apurar as infrações sanitárias, estabelece que a quantidade de amostra seja suficiente do estoque existente, devendo ser dividida em três partes, colocadas em três invólucros, tornando-as invioláveis, no sentido de assegurar suas características de conservação e autenticidade, ficando uma delas em poder da empresa onde foi efetuada apreensão, que servirá de controle. Os outros dois invólucros serão encaminhados aos laboratórios de controle para que sejam efetuadas as análises necessárias. Estabelece ainda outros procedimentos relacionados com as análises laboratoriais.

3.9 Códigos farmacêuticos e as farmacopéias

São compêndios que reúnem as especificações de qualidade dos produtos farmacêuticos utilizados em um país. Portanto, todos os insumos empregados na elaboração dos produtos farmacêuticos estão sujeitos ao atendimento dos parâmetros neles estabelecidos. Antigamente, as coleções de normas para preparações de medicamentos se transformaram nas primeiras farmacopéias, que foram utilizadas para determinar a qualidade destes mesmos produtos.

Atender a essas especificações é de grande importância, pois serve para padronizar a produção e o controle de qualidade dos produtos

farmacêuticos comercializados tanto internamente como externamente, o que regulariza o comércio dos produtos importados e exportados.

Silveira (1997), quando trata da Farmacopéia Brasileira, lembra que “o avanço tecnológico lança métodos analíticos mais rápidos e precisos, acrescentando-se a isto a atualização das normas para o controle de todos os insumos que compõem a especialidade farmacêutica”, servindo para implementar técnicas nos laboratórios de controle visando padronizar os resultados analíticos.

Em 1917, é publicada a Farmacopéia Paulista. Já em 1926, através do Decreto 17.509, Rodolpho Albino publica a primeira Farmacopéia Brasileira, que passa a ser documento oficial e obrigatório para especificações de produtos farmacêuticos. Somente em 1959 surge uma nova edição da Farmacopéia, através do Decreto 45.502, de 27 de fevereiro, incorporando novos fármacos. E em 25 de novembro de 1976 é oficializada a terceira edição, através do Decreto 78.480. Hoje, é vigente a quarta edição, que se compõe de duas partes distintas: a Parte I apresenta Generalidades e Métodos Analíticos e a Parte II é composta pelas monografias dos novos fármacos, constituída por fascículos, a serem publicados semestralmente, identificados por números arábicos contendo, cada um, pelo menos de 50 a 60 monografias, bem como a atualização da parte publicada anteriormente, com as inclusões, exclusões ou modificações necessárias em consequência do desenvolvimento tecnológico.

“As especificações da qualidade dos produtos farmacêuticos, desde a matéria-prima até a embalagem, conseqüentemente, de todos os insumos utilizado na fabricação de formas farmacêuticas é competência exclusiva das farmacopéias” (BITTENCOURT, 1997).

A farmacopéia contribui para assegurar a qualidade dos medicamentos, estabelecendo requisitos de qualidades importantes de serem preenchidos por estes produtos em todo período de vida-útil. As especificações da farmacopéia são usadas pelos órgãos oficiais para conferir registros e autorização de comercialização de produtos, bem como,

servem de parâmetros para a fabricação dos mesmos pela indústria farmacêutica.

Da óptica do consumidor, o cumprimento total dos requisitos previstos nestes códigos não garante totalmente o produto, visto que as especificações farmacopéicas não tratam das maneiras como são produzidos ou manipulados os medicamentos.

A farmacopéia indica apenas quais os requisitos de qualidade que os produtos deverão cumprir oficialmente em qualquer momento do prazo de validade. As especificações farmacopéicas oferecerão condições objetivas de avaliação da qualidade de um produto, e seu resultado terá valor arbitral.

A Farmacopéia Brasileira é uma organização governamental subordinada à ANVISA/MS composta, essencialmente, pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira e pelas subcomissões, não possuindo, até o momento, instalações especiais ou laboratórios. Segundo o coordenador da subcomissão de excipientes da Farmacopéia Brasileira, a metodologia usada na elaboração de monografias é constituída, basicamente, de revisão bibliográfica e de experimentos laboratoriais usando, em geral, as instalações de universidades.

Até o presente momento, a Farmacopéia Brasileira inclui cerca de cinquenta monografias de excipientes. Esta quantidade é insignificante comparada ao grande número de excipientes existentes no mercado brasileiro e é uma conseqüência da estrutura não profissional da Farmacopéia Brasileira, onde todos os membros trabalham como voluntários e as freqüentes mudanças no governo criam uma descontinuidade na sua funcionalidade.

3.9.1 Modelos de farmacopéias

Quadro 1. Conformação das principais farmacopéias utilizadas no controle de qualidade de medicamento no Brasil.

Farmacopéias	Conteúdo	Complexidade metodológica	Formato
Brasileira	Métodos gerais	Métodos clássicos	Volume único e fascículos
Internacional	Métodos gerais e Monografias para matérias-primas	Métodos simplificados e clássicos	Volumes: 1. Métodos gerais 2. Monografias e arquivos fichários em fascículos
Britânica	Métodos gerais e Monografias para matérias-primas	Métodos clássicos	Volumes: 1. Monografias para matérias-primas, espectros infravermelhos de referência 2. Monografias gerais e específicas para produtos acabados e correlatos
Norte-americana	Métodos gerais e Monografias para matérias-primas e preparações farmacêuticas, informações gerais	Metodologias que utilizam tecnologias aprimoradas	Volume único, suplementos, fórum
Japonesa	Métodos gerais e Monografias para matérias-primas	Métodos clássicos	Volume único

O quadro apresenta as principais semelhanças e diferenças entre as farmacopéias consultadas pelos usuários, tanto no setor público como no privado, quando do controle de qualidade.

Rosenberg (1997), ao abordar a importância da metodologia oficial no controle da qualidade realizado em laboratórios oficiais, destaca a não obrigatoriedade da metodologia oficial quando do processo de registro de medicamentos nos países europeus, tendo as especificações farmacopéicas a finalidade de estabelecer a “qualidade farmacopéica” a ser obtida e garantida por um insumo ou um medicamento.

Na Europa e nos Estados Unidos da América do Norte, nas análises chamadas de “acidentais” (no Brasil chamadas de fiscais) são utilizadas metodologias farmacopéicas oficiais.

No Brasil, o procedimento é diferente quando se trata de análise e de ensaios para o controle sanitário de medicamentos, pois serão realizadas conforme normas adotadas pelo laboratório oficial de controle do Ministério da Saúde. Porém, até os dias de hoje, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) não avalia os métodos analíticos indicados para os medicamentos quando do registro do mesmo no órgão oficial do Ministério da Saúde, também pouco são efetuadas análises prévias ou de controle desses produtos.

3.10 Substâncias químicas de referência

Uma substância química de referência (SQR) é um material de referência certificado por um procedimento que estabelece sua rastreabilidade à obtenção exata da unidade na qual os valores da propriedade são expressos. Daí sua importância, pois um grande número de procedimentos analíticos de produtos farmacêuticos, descritos nas diferentes monografias oficiais, exige o uso destas substâncias para a caracterização e/ou atribuição de valores de propriedades que assegurem sua qualidade.

As primeiras especificações de referência analítica surgiram com o desenvolvimento da síntese de substâncias orgânicas e dos métodos analíticos, sendo neste período estabelecidos os primeiros padrões de qualidade para produtos químicos e farmacêuticos. A qualidade dos medicamentos, matérias-primas e insumos farmacêuticos fornecidos ao comércio ou importados e exportados é garantida pela utilização das substâncias químicas de referências.

Santoro (1988), em “Introdução do Controle de Qualidade de Medicamentos”, quando trata de substância química de referência e padrões de substâncias biológicas, cita que “o objetivo principal das especificações de qualidade é o poder de obter bases para decidir se o produto analisado pode ser considerado adequado, se sua comercialização pode ser permitida e se pode ou não ser mantido no mercado”. As substâncias padrões de referências são utilizadas nas execuções de ensaios analíticos realizados para verificar a conformidades de medicamentos quando em fase de teste de qualidade. Suas principais funções são: identificação de substâncias; calibração de métodos analíticos e desenvolvimento de novos métodos analíticos.

No Brasil, até bem pouco tempo, só eram utilizadas substâncias químicas de referência adquiridas no exterior, a única opção de quem precisava das SQR era comprá-las no mercado internacional ou em representantes locais a um alto custo, o que dificultava sua aquisição, principalmente pelo setor público e pelos pequenos laboratórios. Isso, sem falar na demora do processo de importação. Os principais centros produtores mundiais são a U.S. Pharmacopeia (USP-RS), a European Pharmacopeia (EPCRS) e a Organização Mundial de Saúde - *Collaborating Centre for Chemical Reference Substance*. O Brasil está dando os primeiros passos para se posicionar nesse grupo.

A ANVISA, através da RDC 56, de 26 de fevereiro de 2002, estabeleceu como oficial as seguintes Substâncias Químicas de Referência da Farmacopéia Brasileira (SQRFB): captopril, cloridrato de propranolol, furosemida, hidroclorotiazida, metronidazol, diclofenaco sódico,

metroclopramida, paracetamol, sulfametoxazol, sulfato de salbutamol e trimetoprima. Outras sete já estão em fase de desenvolvimento: ampicilina, mebendazol, cefalexina, glibenclamida, lidocaína base, cloridrato de lidocaína e norfloxacino.

3.11 Rede Nacional de Laboratórios em Saúde Pública (RNLSP)

A Rede Nacional de Laboratórios em Saúde Pública (RNLSP) foi instituída por meio da Portaria Ministerial 280, de 21 de julho de 1977, com a finalidade de apoiar o Sistema Nacional da Vigilância Epidemiológica, bem como definir ações para apoiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

A Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, que instituiu o Sistema Único de Saúde (SUS), ratificou (em seu Artigo 16, Inciso III, alínea "b") o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, conferindo à direção nacional do SUS a competência de definir e coordenar o sistema de rede de laboratórios de saúde pública.

A Rede de Laboratórios, embora venha atendendo às demandas geradas pelos diferentes níveis de gestão do SUS, tem enfrentado uma série de dificuldades de diversas naturezas, que se refletem não só nos aspectos de caráter político, mas, sobretudo, operacionais e de infra-estrutura.

A capacidade instalada não tem recebido, nos últimos anos, investimentos necessários e suficientes que possibilitem o total comprometimento às respostas epidemiológicas, geradas por novas necessidades, a exemplo das doenças emergentes e re-emergentes e outras do controle sanitário, de produtos e serviços, oriundas do processo de globalização.

Dentro desse contexto, destacam-se alguns pontos considerados relevantes para a reestruturação: falta normatização das atividades desenvolvidas pelos laboratórios de saúde pública; multiplicidade de formas de financiamento das atividades; ausência de política de investimentos, por parte do gestor federal, nos laboratórios de saúde pública; falta de uma visão

global das atividades desenvolvidas por cada um dos laboratórios integrantes do sistema; e priorização na realização de exames laboratoriais voltados à área.

O Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública - SISLAB é um conjunto de redes nacionais de laboratórios, organizadas em sub-redes por agravos ou programas, de forma hierarquizada por grau de complexidade das análises relacionadas à vigilância epidemiológica, vigilância ambiental em saúde, vigilância sanitária e assistência médica. Assistencial em detrimento dos referentes às vigilâncias epidemiológica, ambiental em saúde e sanitária.

São os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), pertencentes às Secretarias Estaduais de Saúde, que desenvolvem, dentre outras, as seguintes atividades:

- coordenar a rede de laboratórios públicos e privados que realizam exames de interesse em saúde pública;
- coordenar, supervisionar e assessorar a rede de laboratórios em sua área de abrangência;
- encaminhar ao Laboratório de Referência Regional amostras não conclusivas para a complementação de diagnóstico e aquelas destinadas ao controle de qualidade analítica;
- realizar o controle de qualidade analítica da rede estadual;
- realizar procedimentos laboratoriais de maior complexidade, com vistas à complementação de diagnóstico;
- eleger os laboratórios que venham a ser integrados à rede estadual, informando ao gestor nacional;

- promover a capacitação de recursos humanos da rede de laboratórios em sua área de abrangência; e
- disponibilizar, aos gestores nacionais, as informações relativas às atividades laboratoriais realizadas, por intermédio do encaminhamento de relatórios periódicos, obedecendo cronograma definido.

O quadro 2 demonstra a situação dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública no tocante aos ensaios realizados. Observa-se que dos 27 laboratórios pertencentes à rede, sem considerar aquele que é cabeça do sistema, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), quinze laboratórios não realizam qualquer tipo de ensaio analíticos em medicamentos, o que representa 55,5 % do total dos laboratórios da rede. Observa-se ainda que nem o principal laboratório da rede executa todas os ensaios especificados para a verificação da conformidade da qualidade dos medicamentos, segundo dados do próprio INCQS. Somente quatro laboratórios na rede executam ensaios toxicológicos e farmacológicos, só quatro realizam ensaios de esterilidade, e treze realizam análise de rótulo na embalagem dos medicamentos que são colocados no mercado, avaliação que depende unicamente de um roteiro da legislação sanitária.

Quadro 2. Principais ensaios analíticos realizados em medicamentos pelos LACEN'S da rede nacional de laboratórios oficiais de controle de qualidade em saúde.

ENSAIO	INCQS	NORTE							NORDESTE							CENTRO-OESTE					SUDESTE				SUL				
		AC	AP	AM	PA	RO	RR	TO	A L	B A	C E	MA	PE	PB	PI	RN	SE	DF	GO	MT	MS	ES	MG	RJ	SP	PR	RS	SC	
Físico, Químico ou físico-químico	Análise de Rótulo																												
	Análise de Bula																												
	Aspecto																												
	Desintegração																												
	Dissolução																												
	Identificação																												
	Peso Médio																												
	pH																												
	Teor Princípio. Ativo - Espectrofotometria																												
	Teor Princípio. Ativo - HPLC																												
Microbiológico	Teor Princípio. Ativo - Volumetria																												
	Uniformidade de Conteúdo																												
	Volume Médio																												
	Contaminante																												
	Esterilidade																												
	Potência																												
	Outro(s)																												

3.11.1 Distribuição de Recursos Humanos nos LACEN

A questão de recursos humanos nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), se apresenta como um dos mais sérios problemas atuais para o desenvolvimento de suas ações, não só do ponto de vista da quantidade de técnicos disponível para exercer esta atividade como do ponto de vista da renovação do quadro desses técnicos, tendo em vista que o tempo necessário para se formar um perito na área de controle de qualidade de medicamentos é de cerca de cinco anos.

Conforme se observa no quadro 3, em 2001 alguns laboratórios, como o do Amazonas, de Alagoas, do Distrito Federal, do Rio Grande do Norte, só contam com um funcionário para o setor, não tendo sequer técnicos de nível médio e auxiliar. Os Laboratórios Centrais de Saúde Pública dos Estados de Santa Catarina, Espírito Santo, Sergipe, Paraíba, Piauí, Mato Grosso, Tocantins, Roraima, Acre, Maranhão e Rondônia não apresentam no seu quadro de pessoal técnicos na área de medicamentos: somente cinco laboratórios apresentam nos seus quadros técnicos de nível médio.

Quadro 3. Recursos Humanos nos LACEN na Área de Medicamentos, considerando a hora trabalhada

Laboratórios Centrais de Saúde Pública	Doutorado			Mestrado			3º Grau Completo			2º Grau Completo			1º Grau Completo			Total Func.	Total h/dia
	4 h	6h	8h	4h	6h	8h	4h	6 h	8 h	4h	6h	8 h	4h	6h	8h		
LACEN/AM							1									1	4
LACEN/AL							1									1	8
LACEN/DF								1								1	6
LACEN/AP								2								2	12
LACEN/PA									2			1				3	24
LACEN/CE							4		2							6	32
LACEN/RN									1							1	8
LACEN/PE								4			1					5	20
LACEN/BA										1	1					2	14
LACEN/GO									5							5	20
LACEN/MG						3			2	1		1			1	8	60
LACEN/RJ							5	2								7	32
LACEN/SP					3			6	5						3	17	116
LACEN/PR							4			1						5	20
LACEN RS								1	1							2	14
TOTAL= 15	-	-	-	-	3	3	16	15	18	4	2	2	-	-	4	67	395

Fonte: Catálogo dos Laboratórios Oficiais de Controle da Qualidade em Saúde - Brasil - INCQS / FIOCRUZ - 200/2001

3.12 Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS)

A REBLAS - Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde tem como principal objetivo prestar serviços laboratoriais relativos a análises prévias, de controle fiscal e de orientação de produtos sujeitos ao regime da Vigilância Sanitária.

A rede é composta de laboratórios oficiais e privados autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mediante habilitação pela Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS/ANVISA), e/ou credenciamento pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO).

As análises prévias para registro de produtos, quando não regidas por legislação específica, e as análises de orientação poderão ser realizadas por laboratórios pertencentes a REBLAS. Já as análises de controle fiscal, quando regidas pela legislação vigente, só podem ser realizadas pelo INCQS e Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN). Estes devem ter sido instituídos pelos Governos (Federal, Estadual, Municipal e Distrital).

Os laboratórios que compõem a REBLAS são avaliados pela GGLAS, que habilita e verifica a competência técnica da entidade para realizar estudos e análises aos quais se propõe. O objetivo da habilitação é garantir a boa qualidade dos serviços prestados pelas entidades habilitadas.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 Material

O material utilizado para a realização deste trabalho consistiu dos resultados das análises realizadas em amostras de medicamentos coletadas pelos serviços estaduais de Vigilância Sanitária. O conhecimento prévio das análises realizadas nos Laboratórios Centrais dos Estados e da União definiu como material para este estudo os bancos de dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/RJ) e do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de São Paulo - Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP), nos períodos compreendidos, respectivamente, de 1995 a 2001 e de 1999 a 2002. Os períodos disponibilizados para este trabalho foram definidos pelas instituições citadas.

Conjugados, os dados enviados pelos dois institutos foram considerados representativos do controle oficial efetivo, devido ao fato de serem esses bancos os dois maiores do país, executando a maioria das análises previstas na legislação sanitária nacional.

O Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) já possibilita o monitoramento das análises de produtos encaminhados, desde a recepção das amostras até a emissão do laudo final, além do acompanhamento estatístico das análises. Este foi desenvolvido para um sistema operacional de computador e pressupõe a existência de uma rede local nos Laboratórios. Futuramente, o SGA interligará os laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios Oficiais de Controle de Qualidade em Saúde existente no país, agilizando a informação relacionada ao monitoramento das análises realizadas nos diversos tipos de produtos sujeitos ao controle sanitário.

O banco de dados do SGA do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, utilizado neste estudo, apresentou as seguintes informações: número de registro da amostra/ano (numeração seqüencial e ano); data de recebimento da amostra; situação da amostra (aberta ou fechada); modalidade de análise (prévia, controle ou fiscal); nome do

produto; requerente da análise; detentor da amostra; ensaios realizados (análise documental, análise física, química e físico-química, análise microbiológica, análise toxicológica/farmacológica); conclusão dos ensaios (satisfatório, insatisfatório ou não se aplica); avaliação final da amostra (satisfatório, insatisfatório, não se aplica ou em branco) e data da avaliação final. Embora o período estudado compreenda os anos de 1995 a 2001, os dados referentes ao programa de monitoramento de medicamentos genéricos correspondem somente aos anos de 2000 e 2001.

O banco de dados do SGA do Instituto Adolfo Lutz (IAL) apresentou as seguintes informações, compreendendo o período de 1999 a 2002: número de registro da amostra/ano (numeração seqüencial e ano); data de recebimento da amostra; situação da amostra (aberta ou fechada); nome do produto; ensaios realizados (análise documental, análise física, química e físico-química, análise microbiológica, análise macroscópica/microscópica, análise toxicológica/farmacológica); conclusão dos ensaios (satisfatório, insatisfatório ou não se aplica) e avaliação final da amostra (satisfatório, insatisfatório, não se aplica ou em branco). O fato dos dados referentes às modalidades de análises terem sido disponibilizados sob a forma de tabela impediu o estabelecimento de relação entre as modalidades de análises realizadas e a avaliação final. Os dados referentes a programas da ANVISA para monitoramento de medicamentos do projeto Z (validação dos medicamentos registrados), medicamentos parenterais de grande volume e medicamentos manipulados, correspondem ao período de 1999 a 2002.

As classificações **em branco** e **não se aplica**, constantes dos bancos de dados significam, respectivamente, ausência de avaliação final até a data da coleta dos dados e laudo analítico sem valor legal acompanhado de proibição de publicidade, propaganda ou fins comerciais, correspondendo tais laudos única e exclusivamente à amostra encaminhada ao laboratório.

4.2 Método

Os procedimentos metodológicos deste estudo orientam-se, basicamente, pelos pressupostos da pesquisa quantitativa – ainda que se recorra à utilização de dados quantitativos – apoiada em sistemas oficiais de monitoramento da qualidade de medicamentos. A definição do método e a escolha das instituições decorreram da experiência profissional do pesquisador, corroborando com a importância da intimidade do pesquisador com o objeto pesquisado, decantada pelos teóricos da pesquisa qualitativa. O período estudado e o material disponibilizado foram definidos pelas instituições selecionadas.

4.2.1 Tratamento e sistematização dos dados

Entende-se por *tratamento* a recepção e o exame reflexivo dos dados coletados visando sua *sistematização* e esta, como a reordenação com base em critérios estabelecidos.

Adotaram-se, para análise do material, os procedimentos a seguir:

- a) revisão da literatura para introdução do tema a ser desenvolvido;
- b) avaliação da aplicação da legislação sanitária; dos desvios da qualidade; da representatividade e da conformidade.

Mediante utilização da planilha eletrônica *EXCEL* para categorização dos dados analíticos constantes dos bancos de dados das instituições selecionadas, foram elaborados relatórios estatísticos relacionando informações contidas nos referidos bancos, posteriormente convertidos em tabelas e gráficos.

4.2.1.1 Análise e interpretação dos dados

Considera-se análise a decomposição de um determinado conjunto de dados visando ao exame detalhado de cada uma de suas partes, com intuito de conhecer sua natureza, suas dimensões e as possíveis relações e correlações entre estas partes; e por interpretação, o processo intelectual pelo qual o pesquisador, recorrendo ao seu sistema de significações subjetivas chega a novas possibilidades em relação ao objeto estudado. Foi sob essa óptica que se procedeu à análise e interpretação dos dados cujos resultados expõem-se a seguir.

4.2.1.2 Forma de apresentação dos resultados

Em correspondência ao seu desenvolvimento, este trabalho apresenta-se em três etapas distintas, porém interligadas, como seguem.

Etapas 1

a) Das modalidades de análise

A etapa inicial deste trabalho estudou as modalidades verificadas nos bancos de dados – previstas e não previstas na legislação sanitária – com relação ao tipo de análise realizada nas amostras de medicamentos.

Consideram-se os dados dos dois bancos selecionados em separado e em conjunto, como base para a respectiva discussão.

Etapas 2

b) Dos ensaios analíticos

A diversidade dos ensaios analíticos, verificada nos bancos de dados escolhidos, conduziu à categorização dos mesmos em cinco grupos: análise documental; análise física, química e físico-química; análise microbiológica; análise macroscópica/microscópica; análise toxicológica/farmacológica.

Dados referentes aos ensaios analíticos realizados nas amostras de medicamentos evidenciaram resultados – satisfatórios e insatisfatórios – os quais, alicerçaram a discussão correspondente a esta etapa

Etapa 3

c) Das amostras analisadas

Do mesmo modo que nas etapas anteriores, os dados dos dois bancos selecionados foram analisados primeiramente em separado e posteriormente conjugados. Estes resultados embasam a discussão desta etapa.

Assim, o estudo dos resultados das modalidades de análise, dos ensaios analíticos e das amostras analisadas, subsidiaram, respectivamente, as avaliações da aplicação da legislação sanitária, dos desvios da qualidade e da representatividade e conformidade.

A Figura 1 representa graficamente a síntese do estudo desenvolvido.

Figura 1. Fluxograma das etapas metodológicas da avaliação da qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz

5. RESULTADOS

5.1 Das modalidades de análise

As modalidades de análises pesquisadas nos Sistemas de Gerenciamentos de Amostras dos bancos de dados do INCQS/RJ e IAL/SP são constituídas de dois tipos: previstas na legislação sanitária e não previstas na legislação sanitária. Apresentam-se a seguir os resultados destas modalidades de análises.

5.1.1 Previstas na legislação sanitária

As modalidades de análises previstas na legislação sanitária, citadas na introdução desse trabalho, são as análises prévias, as de controle e as análises fiscais; esta última quando a avaliação final é considerada insatisfatória, dá direito ao detentor do registro do medicamento de solicitar outra análise, denominada de análise de contra prova. Sendo o resultado da análise fiscal contra prova contrário ao do resultado da análise fiscal, conduz a uma nova análise fiscal; denominada de análise fiscal testemunho, que define a avaliação final do produto em análise.

5.1.1.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/RJ

A Tabela 1 apresenta as classificações obtidas como avaliação final: satisfatória, insatisfatória, não aplicável e em branco, atribuídas às amostras dos medicamentos analisadas, segundo as modalidades de análises previstas na legislação sanitária.

Tabela 1. Número e percentagem das avaliações finais atribuídas às amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, no período estudado, segundo as modalidades de análises previstas na legislação sanitária.

AVALIAÇÃO FINAL										
MODALIDADE DE ANÁLISES	INSATISFATÓRIA		SATISFATÓRIA		NÃO SE APLICA		EM BRANCO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
PRÉVIA	607	50,88	427	35,79	75	6,29	84	7,04	1.193	100,00
CONTROLE	-	-	01	100,00	-	-	-	-	01	100,00
FISCAL	153	34,46	291	65,54	-	-	-	-	444	100,00
FISCAL / CONTRAPROVA	05	55,56	04	44,44	-	-	-	-	09	100,00
FISCAL / TESTEMUNHO	-	-	02	100,00	-	-	-	-	02	100,00
TOTAL	765	46,39	725	345,78	75	4,55	84	5,09	1.649	100,00

Das modalidades de análises previstas na legislação sanitária, constata-se que o Sistema de Gerenciamento de Amostras - SGA do INCQS/RJ, no período de 1995 a 2001, registra: 1.193 análises na modalidade *análise prévia*; 1 análise na modalidade de *análise de controle*; 444 na modalidade de *análise fiscal*. Destas últimas resultaram 9 análises da modalidade *análise fiscal contra prova*, das quais decorreram 2 análises na modalidade *fiscal testemunho*. Das modalidades previstas, destacam-se os resultados que seguem.

a) análise prévia

A Tabela 2 evidencia quantitativamente as modalidades de análises realizadas em amostras de medicamentos no INCQS/RJ, agrupando as modalidades em prevista e não previstas na legislação sanitária.

Tabela 2. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, segundo as modalidades de análises, no período de 1995 a 2001.

MODALIDADES DE ANÁLISES		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
PREVISTAS	PRÉVIA	50	4,19	259	21,71	279	23,386	559	46,86	46	3,86	0	0	0	0	1.193	100,00
	CONTROLE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	01	100,00	0	0	1	100,00
	FISCAL	0	0	0	0	0	0	0	0	104	23,42	198	44,59	142	31,98	444	100,00
	FISCAL / CONTRAPROVA	0	0	0	0	0	0	1	11,11	02	22,22	6	66,67	0	0	9	100,00
	FISCAL / TESTEMUNHO	0	0	0	0	0	0	1	50,00	01	50,00	0	0	0	0	2	100,00
NÃO PREVISTAS	ESPECIAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	01	100,00	1	100,00
	ESTUDO COLABORATIVO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	60,00	04	40,00	10	100,00
	ORIENTAÇÃO	0	0	0	0	0	0	0	0	23	21,70	71	66,98	12	11,32	106	100,00
	TOTAL	50	2,83	259	14,67	279	15,80	561	31,77	176	9,97	282	15,97	159	9,00	1.766	100,00

Do total de amostras de medicamentos submetidas à modalidade de *análise prévia* no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ, 427 amostras foram consideradas *satisfatórias* na avaliação final e 607 *insatisfatórias*, o que representa, respectivamente, 35,79% e 50,88%. As demais amostras foram enquadradas em *não se aplica* ou *em branco*, conforme registro na Tabela 1.

Os registros do SGA demonstram aumento progressivo na quantidade das análises prévias de 1995 até o ano de 1998, quando são registradas 559 análises, o que representa 46,86% do total de análises desta modalidade, no período do estudo.

A Tabela 3 apresenta a avaliação final das amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, segundo as modalidades de análises. Observa-se que das 50 amostras constantes da modalidade de análise prévia, analisadas em 1995, 10 foram consideradas *satisfatórias* em sua avaliação final e 36 foram consideradas *insatisfatórias*, o que representa 20,00% e 72,00%, respectivamente; em 1996, verifica-se aumento na quantidade de amostras analisadas — 259 amostras analisadas, representando mais de 200% em relação à quantidade analisada no ano anterior; das 259 amostras analisadas, 97 obtiveram avaliação final *satisfatória*, representando 37,45%, e 118 amostras foram avaliadas como *insatisfatórias*, que representam 45,55%. No ano posterior houve pequeno aumento no número de produtos analisados: 279 amostras; destas, 115 foram consideradas *satisfatórias* e 132 *insatisfatórias*, representando 46,6% e 53,4%, respectivamente, em relação ao total de análises realizadas. Destaca-se que até 1997 todos os ensaios realizados em amostras de medicamentos pertenciam à modalidade prevista na legislação: *análise prévia*.

Em 1998, verifica-se no SGA, pela primeira vez, o registro de uma *análise fiscal contra prova* e de uma *análise fiscal testemunho*, modalidades também previstas na legislação sanitária. Este número — duas amostras analisadas — é quantitativamente insignificante em relação ao total do ano nesta modalidade: 559 amostras de medicamentos analisadas, representando o dobro do ano anterior. Conforme evidenciados na Tabela 3,

predominaram ainda os resultados insatisfatórios na avaliação final, correspondendo a 313 amostras de medicamentos.

Já para 1999, a Tabela 3 registra 46 amostras analisadas na modalidade análise prévia, quantidade aproximada e inferior ao total de análises registradas no primeiro ano do período estudado. No ano de 1999, verifica-se inversão dos resultados das avaliações finais, predominando a condição *satisfatória*, atribuída a 8 amostras de medicamentos satisfatórias. Constata-se ainda, nos anos posteriores, ausência de análise na modalidade prévia, conforme a Tabela 3.

b) análise de controle

A modalidade de análise de controle prevista na legislação sanitária é aquela realizada em produto sob regime de vigilância sanitária depois de entregue ao consumo e que tem como função verificar a conformidade do produto com a fórmula original registrada no órgão oficial de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

No levantamento dos registros do SGA do INCQS/RJ observa-se que somente 1 produto foi analisado no período estudado, em 2000, o que representa 0,36% do total de amostras de medicamentos analisadas neste ano e 0,06% do total das modalidades, sendo sua avaliação final considerada *satisfatória*, conforme demonstra a Tabela 6.

c) análise fiscal

Considerando ser a modalidade de análise fiscal à análise de rotina do sistema que verifica a conformidade de produtos, no caso os medicamentos, e também uma das análises previstas na legislação sanitária, observa-se que nos anos de 1995, 1996, 1997 e 1998 não constam no Sistema de Gerenciamento de Amostras do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde INCQS/RJ nenhum produto analisado nesta modalidade, conforme Tabela 3.

Observa-se, no ano de 1998, 1 análise fiscal contra-prova e 1 análise fiscal testemunho, embora não exista registro da análise fiscal condenatória anterior correspondente, conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, nas diversas modalidades de análises em relação à avaliação final, no período estudado.

AVALIAÇÃO FINAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
ANO	CONTROLE			ESPECIAL			FISCAL			FISCAL / CONTRAPROVA			ORIENTAÇÃO			FISCAL / TESTEMUNHO			PRÉVIA						TOTAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	Nº	%	Nº	SAT.	INSAT.	Nº	%	Nº	SAT.	INSAT.	Nº	%	Nº	SAT.	INSAT.	Nº	%	Nº	SAT.	INSAT.	Nº	%	Nº	SAT.	INSAT.	Nº	%	Nº	SAT.	INSAT.	Nº	%	Nº	SAT.	INSAT.	TOTAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
1995	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0</

Somente em 1999 aparecem 104 análises fiscais, sendo 41 consideradas na sua avaliação final como insatisfatórias e 63 *satisfatórias*, o que representa 59,09% do total de 176 amostras analisadas nesta modalidade. Também neste ano foram requeridas 02 análises de contra prova sendo as duas consideradas *satisfatórias*, o que representa 20% do total de análises fiscais realizadas no período estudado.

Somente 2 análises fiscais testemunha constam do banco de dados do SGA no período estudado: 1 em 1998 e 1 em 1999, apresentando, ambas, avaliações finais satisfatórias.

Em 2000, constata-se 6 análises fiscais contra prova: 5 após avaliação final *insatisfatória* e 1 *satisfatória*. Neste mesmo ano observa-se pequeno aumento na quantidade de amostras analisadas na modalidade fiscal: 198 análises, sendo a maioria — 129 amostras de medicamentos — avaliada como *satisfatória*.

Em 2001, decresce o número de análises realizadas nesta modalidade: 159 amostras de medicamentos, mantendo-se constante a predominância da avaliação final *satisfatória*.

Destaca-se, ainda, pela observação da Tabela 3, a predominância da avaliação final *satisfatória* na modalidade análise fiscal: das 444 amostras de medicamentos registradas durante o período estudado, 291 obtiveram avaliação final *satisfatória*, o que corresponde a 34,46% do total.

5.1.1.2 Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP

As observações destacadas do levantamento das modalidades de análise realizadas no IAL/SP, quando se consideram as análises previstas e as não previstas na legislação sanitária, também contribuem para a avaliação dos medicamentos analisados no período estudado. No banco formado com os dados do SGA do IAL/SP, foram consideradas as modalidades de análises previstas e não previstas na legislação sanitária.

As modalidades de análises previstas e não previstas na legislação sanitária são demonstradas na Tabela 5, conforme segue: 422 análises foram realizadas em 1999, que representa 19,64% da quantidade total realizadas; 648 foram realizadas em 2000, representando 30,15%; 545 análises foram realizadas em 2001, o que representa 25,36% e 533 análises foram realizadas em 2002, representando 24,80% do total das modalidades de análises previstas e não previstas realizadas no período entre 1999 e 2002. Das modalidades de análises previstas na legislação sanitária, constata-se que o Sistema de Gerenciamento de Amostras - SGA do IAL/SP, no período de 1999 a 2002, registra: 1 análise na modalidade *análise prévia*; 24 análises na modalidade de *análise de controle*; 771 na modalidade de *análise fiscal*. Destas últimas resultaram 8 análises da modalidade *análise fiscal contra prova*. Das modalidades previstas, destacam-se os resultados que seguem.

a) análise prévia

Somente 1 amostra na modalidade de *análise prévia* foi realizada no período de 1999 a 2002, no IAL/SP, exatamente em 2000, conforme demonstra a Tabela 3, que representa 0,04% do total de amostras analisadas nas modalidades previstas na legislação sanitária.

b) análise de controle

A modalidade de análise de controle prevista na legislação sanitária, conforme já descrita, é a análise efetuada em produto sob regime de vigilância sanitária, após entrega ao consumo e cuja função é comprovar a conformidade do produto com a fórmula original registrada no órgão oficial de vigilância sanitária do Ministério da Saúde. No levantamento dos registros do SGA do IAL/SP, observa-se que 24 produtos foram analisados no período estudado, assim distribuídos: 15 produtos em 2000, o que representa 62,50% do total de amostras de medicamentos analisadas neste ano; 6 produtos em 2001, o que representa 25,00% do total de amostras de

ano; 3 produtos em 2002, representando 12,50% do total de amostras analisadas no período, conforme a Tabela 15.

c) análise fiscal

Com relação a esta modalidade, a qual, prevista na legislação sanitária, é a análise utilizada rotineiramente para verificação da conformidade de produtos – no caso presente, os medicamentos – observa-se que nos anos de 1999, 2000, 2001 e 2002, constam no Sistema de Gerenciamento de Amostras do Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP) 771 produtos analisados, conforme Tabela 4. Verifica-se, no ano de 1999, 79 análises fiscais, representando 10,25% do total de análises nesta modalidade; 215 análises em 2000, o que representa 27,89%; 195 análises no ano de 2001 representando 25,29% e 282 análises realizadas em 2002 que, percentualmente, representa 36,58% das análises realizadas no período, conforme demonstra a Tabela 4. Observa-se ainda que nos anos de 1999 e 2000 foram realizadas, respectivamente, 2 e 6 análises fiscais contra prova, que totalizaram 8 análises desta modalidade realizada no período estudado.

A Figura 2 apresenta o esquema gráfico das modalidades previstas na legislação sanitária, realizada no IAL/SP, no período estudado.

Figura 2. Percentagem de análises realizadas no IAL/SP, no período de 1999 a 2002, segundo as modalidades previstas na legislação sanitária nacional.

5.1.1.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP

Observa-se que, nos anos estudados e coincidentes, quando conjugados os dados dos dois Institutos, nas modalidades de análises previstas na legislação sanitária, os seguintes resultados: em 1999, foram realizadas 234 análises, representando percentualmente 25,46%; em 2000, realizaram-se 442 análises, representando 48,10%; em 2001, foram realizadas 243 análises, o que representa, em termos percentuais, 26,44% do total de amostras analisadas nas modalidades de análises previstas na legislação sanitária. A mesma tabela evidencia 47 amostras analisadas na modalidade de análise prévia; 22 amostras analisadas na modalidade de análise de controle; 933 amostras analisadas na modalidade de análise fiscal; 16 amostras analisadas na modalidade de análise fiscal contra prova e 1 amostra analisada na modalidade de análise fiscal testemunho.

a) análise prévia

As análises prévias realizadas no período coincidente, 1999 a 2001, nos laboratórios INCQS/RJ e IAL/SP, estão assim distribuídas: 46 amostras foram realizadas em 1999, uma em 2000, não foram realizadas, em 2001, análises nesta modalidade; 47 amostras na modalidade de análise prévia foram realizadas no período coincidente.

b) análise de controle

Nesta modalidade em todo o período foram realizadas 22 amostras, 16 em 2000 e 6 amostras em 2001, representando, respectivamente, 72,73% e 27,27%.

c) análise fiscal

Ocorreram 933 análises fiscais no período coincidente dos bancos de dados constituídos, destas 183 (19,61%) foram efetuadas em 1999, em 2000 foram realizadas 413 análises nesta modalidade, representando 44,26%; em

2001 foram realizadas 337 amostras. Houve 4 desdobramentos de análises fiscais em 1999 e 12 em 2000, não ocorrendo nenhuma análise de contra prova em 2001.

A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos em número e percentagem das modalidades de análises realizadas nas amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ e IAL/SP, por ano, dentro do período estudado e coincidente.

Tabela 4. Conjugação do número de amostras analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, nos anos de 1999 a 2001, coincidentes dentro do período estudado.

ANO	1999		2000		2001		TOTAL	
Modalidade de análise	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Prévia	46	97,87	01	2,12	-	-	47	100,00
Controle	-	-	16	72,73	06	27,27	22	100,00
Fiscal	183	19,61	413	44,26	337	36,12	933	100,00
Fiscal contra-prova	04	25,00	12	75,00	-	-	6	100,00
Fiscal testemunho	01	100,00	-	-	-	-	1	100,00
Total	234	25,46	442	48,10	243	26,44	1.019	100,00

5.1.2 Não previstas na legislação sanitária

5.1.2.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS/RJ

A Tabela 5 evidencia as avaliações finais referentes às amostras de medicamento, analisadas no INCQS/RJ, no período estudado, segundo as modalidades correspondentes, não previstas na legislação sanitária.

Tabela 5. Número e percentagem das amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, no período estudado, não prevista na legislação sanitária, segundo avaliações finais.

AVALIAÇÃO FINAL											
NÃO PREVISTAS	MODALIDADE DE ANÁLISES	INSATISFATÓRIA		SATISFATÓRIA		NÃO SE APLICA		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	ESPECIAL	-	-	01	100,00	-	-	-	-	01	100,00
	ESTUDO COLABORATIVO	-	-	-	-	10	100,00	-	-	10	100,00
	ORIENTAÇÃO/ CONFORMIDADE	74	69,81	32	30,19	-	-	-	-	106	100,00
	TOTAL	74	63,25	33	130,19	10	8,55	0	-	117	100,00

No processo de verificação das conformidades das especificações de registros dos produtos sob vigilância sanitária não são previstas na legislação sanitária algumas modalidades de análises efetuadas no INCQS/RJ e IAL/SP, registradas nos respectivos SGA: análise especial; estudos colaborativos e análise de orientação/conformidade. Os resultados conjugados, sistematizados, são apresentados a seguir.

a) análise especial

Esta modalidade é de iniciativa do INCQS/RJ, efetuada em amostras de insumos ou produtos, que visa atender a programas de pesquisa e de desenvolvimento de metodologias analíticas, estabelecimentos de materiais de referência ou outras relacionados à missão e funções do Instituto.

Durante o período deste estudo (1995 a 2001) verificou-se uma única análise, realizada em 2001, a qual obteve avaliação final satisfatória, o que representa 0,51 % do total das amostras analisadas no ano e 0,057% do total das amostras analisadas em todo o período estudado. A Tabela 6 evidencia esta modalidade de análise.

b) análise de orientação/conformidade

É aquela análise efetuada em amostra de insumo ou de produto encaminhado por órgão público responsável pela execução de programa nacional ou regional de saúde, conceito este, adotado pelo INCQS/RJ.

Nos resultados observados no SGA, com referência a esta modalidade, a Tabela 5 apresenta, nos anos de 1999, 2000 e 2001, respectivamente, 23, 71 e 12 amostras, as quais correspondem, em relação ao total de amostras analisadas em cada ano, a 21,69%, 66,98% e 11,32%.

c) estudo colaborativo

Esta modalidade corresponde à análise efetuada em amostras de insumos ou produtos. Tem por finalidade a validação interlaboratorial de metodologias analíticas, visando avaliar sua proficiência.

Nas Tabelas 5 observam-se 10 amostras de medicamentos analisados no período estudado: 6 amostras no ano de 2000 e 4 amostras no ano de 2001, representando, respectivamente, 60,00 % e 40,00 % do total. Os resultados parciais são verificados nas Tabelas 9 e 10.

5.1.2.2 Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP

Com referência às modalidades de análises não previstas na legislação sanitária, constantes do SGA do IAL/SP, fica evidenciado que a modalidade de análise de orientação é a única presente, não sendo constatadas as modalidades de análises especiais e as de estudos colaborativos, que se evidencia nos dados referentes ao do INCQS/RJ.

a) análise de orientação/conformidade

Aquela efetuada em amostras de insumos ou produtos, encaminhadas por empresas privadas para verificação da conformidade de seus produtos. Conceito este adotado pelo Instituto Adolfo Lutz IAL/SP.

Nos resultados observados no SGA, com referência a esta modalidade de análise, a Tabela 10 apresenta: 1.345 amostras analisadas no período estudado; 341 análises foram realizadas em 1999; 412 em 2000; 344 foram realizadas em 2001 e 248 análises nesta modalidade foram realizadas em 2002, representando, os seguintes percentuais: 25,35% em 1999; 30,63% em 2000; 25,58% em 2001 e 18,44% no último ano do período estudado que corresponde a 2002. Observa-se, ainda, que 1.345 representam 62,59% de amostras realizadas no período estudado, nesta modalidade de análise.

Tabela 6. Número e percentagem das amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, no período estudado, segundo as modalidades de análises previstas e não previstas na legislação sanitária.

MODALIDADES		1999		2000		2001		2002		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
PREVISTAS	PRÉVIA	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
	CONTROLE	0	0,00	15	62,50	6	25,00	3	12,50	24	100,00
	FISCAL	79	10,25	215	27,89	195	25,29	282	36,58	771	100,00
	FISCAL / CONTRAPROVA	02	25,00	6	75,00	0	0,00	0	0,00	8	100,00
NÃO PREVISTAS	ORIENTAÇÃO	341	25,35	412	30,63	344	25,58	248	18,44	1.345	100,00
	TOTAL	422	19,64	648	30,15	545	25,36	533	24,80	2.149	100,00

A Figura 3 evidencia o número e percentagem de amostras de medicamentos analisados no IAL/SP, no período estudado, segundo a modalidade correspondente.

Figura 3. Percentual de análises das modalidades previstas e não previstas na legislação sanitária, realizadas no IAL/SP, no período de 1999 a 2002.

Outro resultado evidenciado na Tabela 6 refere-se à quantidade de amostras realizadas na modalidade de análise de orientação, análise não prevista na legislação sanitária, ser maior que o somatório das amostras realizadas no período estudado das análises previstas na legislação sanitária: 1.345 amostras de análise de orientação e 804 amostras analisadas nas modalidades previstas na legislação sanitária. A Figura 3 representa graficamente o percentual de amostras analisadas nas modalidades de previstas e não previstas na legislação sanitária, no IAL/SP, no período estudado.

5.1.2.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP

A Tabela 7 conjuga número e percentagem de amostras analisadas na modalidade de análises não prevista na legislação sanitária no período coincidente dos bancos de dados do INCQS/RJ e IAL/SP. Observa-se a realização de 1.214 análises nas modalidades não previstas; 364 (29,98%) foram realizadas em 1999; 489 (40,28%) realizadas em 2000 e 356 (29,59%) realizadas em 2001.

Tabela 7. Conjugação do número e percentagem de amostras analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP nas modalidades não previstas na legislação sanitária, no período coincidente.

ANO	1999		2000		2001		Total	
Modalidade de análise	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Especial	-	-	-	-	01	100,00	01	100,00
Estudo	-	-	06	60,00	04	40,00	10	100,00
Colaborativos								
Orientação/Conformidade	364	30,25	483	47,21	356	29,59	1203	100,00
Total	364	29,98	489	40,28	361	29,74	1214	100,00

a) análise especial

Com relação à modalidade de análise especial, já descrita anteriormente, quando observado no período estudado e coincidente, dos respectivos bancos de dados, somente aparece no SGA do INCQS/RJ, conforme demonstra anteriormente a Tabela 2 e, em consequência, também demonstra a Tabela 7.

b) análise de orientação/conformidade

A modalidade de análise de orientação/conformidade realizada no período coincidente dos bancos de dados sistematizados apresenta uma particularidade em função dos conceitos usados pelos laboratórios utilizados

como fonte para a realização deste trabalho, conceitos estes já descritos anteriormente. Neste sentido, descreve-se além os dados conjugados constantes da Tabela 7, os resultados da modalidade em questão separadamente constantes das Tabelas 5 e 6.

Na Tabela A evidencia-se, no período estudado e coincidente, a realização de 1.203 amostras de medicamentos analisadas na modalidade de orientação/conformidade; 364 foram realizadas em 1999, representando 30,25%; em 2000 foram realizadas 483, que representa 47,21% e em 2001 as amostras, analisadas nesta modalidade foram 356 amostras, representando 29,59% do total de análise na modalidade de orientação/conformidade. Nas Tabelas 5 e 6 apresentam-se os resultados individuais de cada laboratório em relação às análises de orientação/conformidade, assim, no INCQS/RJ, foram realizadas nos anos, de 1999, 2000 e 2001, 23, 71 e 12 amostras de análises de orientação/conformidade, respectivamente, e no IAL/SP, nestes mesmos anos, foram realizadas: 341, 412 e 344, respectivamente, totalizando 1.097 amostras nesta modalidade, o que representa 91,19% das amostras analisadas na modalidade de orientação/conformidade no período coincidente de 1999 a 2001.

c) estudo colaborativo

A modalidade de estudos colaborativos, assim como a especial, aparece somente no SGA do INCQS/RJ, apresentando os seguintes resultados: 6 amostras foram analisadas em 2000 e 4 foram analisadas em 2001, representando, respectivamente, 60,00% e 40,00% do total de amostras analisadas no período estudado e coincidente, conforme demonstra a Tabela 7.

5.2 Dos ensaios analíticos

5.2.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/RJ

5.2.1.1 Análise documental

Os ensaios de análises documentais referem-se à análise do relatório técnico apresentado para concessão ou alteração do registro e à verificação da conformidade dos dados apresentados na embalagem primária e secundária do produto com os dados arquivados no órgão de vigilância sanitária.

A Tabela 8 evidencia os resultados dos ensaios analíticos documentais.

Tabela 8. Número e percentual de ensaios analíticos documentais realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		(EM BRANCO)		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
DOCUMENTAL	ANÁLISE DE DOCUMENTAÇÃO	33	41,25	30	37,50	17	21,25	-	-	80	100,00
	ANÁLISE DE EMBALAGEM	07	100,00	-	-	-	-	-	-	07	100,00
	ANÁLISE DE PROTOCOLO	-	-	-	-	-	-	01	100,00	01	100,00
	ANÁLISE DE RÓTULO	577	41,87	12	0,87	787	57,11	02	0,15	1.378	100,00
	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	04	0,29	526	37,63	861	61,59	07	0,50	1.398	100,00
	TOTAL	621	21,68	568	19,83	1.665	58,14	10	0,35	2.864	100,00

Nota-se a ausência do registro das análises de bulas. No período estudado foram realizadas 2.864 análises de ensaio documental, 7 análises de embalagens, 1.378 análises de rótulos. Das análises de rótulo, 787 foram consideradas satisfatórias e 577 insatisfatórias.

Do total das análises de ensaios documentais realizados no INCQS/RJ, 1.665 foram consideradas satisfatórias, 621 insatisfatórias, em 568 *não se aplicaram* às avaliações finais e 10 ficaram *em branco*.

5.2.1.2 Análise física, química e físico-química

Vários são os ensaios físicos, químicos e físico-químicos realizados nos medicamentos para avaliar suas conformidades com as especificações correspondentes. Alguns deles, já padronizados, são realizados em todos os medicamentos que passam pelo crivo do controle de qualidade oficial; outros, específicos para determinados produtos, visam a pesquisa de algum tipo de contaminante químico.

Levando isto em consideração, procurou-se tratar os dados constantes do banco de dados do sistema de gerenciamento de amostra do INCQS/RJ, agrupando os de maior interesse para este estudo.

A Tabela 9 apresenta os ensaios analíticos e seus resultados. Desta tabela destacam-se alguns resultados pelo fato de representarem ensaios analíticos não específicos que podem ser considerados básicos para a avaliação da qualidade dos medicamentos.

Tabela 9. Número e percentagem de ensaios analíticos físicos, químicos e físico-químicos realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		(EM BRANCO)		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
FÍSICA, QUÍMICA E FÍSICO-QUÍMICA	ÁCIDO SALICÍLICO LIVRE	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	ANÁLISE ELETROFORÉTICA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ASPECTO	203	13,92	17	1,17	1235	84,71	03	0,21	1.458	100,00
	DENSIDADE	-	-	-	-	07	100,00	-	-	07	100,00
	DESINTEGRAÇÃO	02	8,33	-	-	22	91,67	-	-	24	100,00
	DETERMINAÇÃO DO PTT	-	-	01	10,00	09	90,00	-	-	10	100,00
	DETERMINAÇÃO DO TAP	-	-	01	10,00	09	90,00	-	-	10	100,00
	DISSOLUÇÃO	50	15,20	01	0,30	278	84,50	-	-	329	100,00
	FRIABILIDADE	-	-	-	-	04	100,00	-	-	04	100,00
	IDENTIFICAÇÃO	13	0,89	11	0,75	1441	98,16	03	0,20	1.468	100,00
	INFUSÃO ENDOVENOSA CONTÍNUA	-	-	08	88,89	-	-	01	11,11	09	100,00
	LIMITE DE 4- EPIANIDROTETRACICLINA	-	-	-	-	05	100,00	-	-	05	100,00
	LIMITE DO ÁCIDO 4- CLORO-5-SULFAMOIL- ANTRANÍLICO	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	OSMOLARIDADE	-	-	12	100,00	-	-	-	-	12	100,00
	PESO MÉDIO	32	3,66	15	1,71	826	94,40	02	0,23	875	100,00
	pH	23	3,91	03	0,51	561	95,41	01	0,17	588	100,00
	RAZÃO DE DENSIDADES OPTICAS	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ROTAÇÃO ANGULAR	-	-	01	100,00	-	-	-	-	01	100,00
	TEOR DO PRINCÍPIO ATIVO	118	6,48	141	7,74	1.561	85,72	01	0,05	1.821	100,00

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		(EM BRANCO)		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	29	12,50	07	3,02	196	84,48	-		232	100,00
	VOLUME MÉDIO	08	2,20	-	-	353	97,25	02	0,55	363	100,00
	TOTAL	478	6,62	218	3,02	6.513	90,18	13	0,18	7.222	100,00

Os resultados são referentes aos ensaios analíticos: aspecto, identificação, pH, variação de peso, teor de princípio ativo e volume médio. Em todos estes ensaios predominaram resultados satisfatórios. Salienta-se o valor aproximado de 14% de resultados insatisfatórios quanto ao aspecto apresentado pelas amostras de medicamentos. Considerando a variação de peso e o volume médio, ensaios equivalentes para as formas farmacêutica sólida e líquida, respectivamente, ressaltam-se comparativamente seus resultados satisfatórios acima de 90,00%, embora a variação de peso avizinha-se dos 90,00% e o volume médio aproxime-se mais dos 100,00%. Os ensaios para identificação do medicamento e verificação do pH registram resultados satisfatórios na faixa de 95 a 98,00% e insatisfatórios entre, aproximadamente, 1 e 4,00%. Em relação à verificação do teor de princípio ativo, 85% das amostras de medicamentos analisadas obtiveram resultado satisfatório; dos 15% restantes, aproximadamente estavam insatisfatórios; percentagem maior, cerca de 8%, foi considerada não aplicável; apenas 1 amostra, que corresponde a 0,05% do total das amostras analisadas em todo o período estudado, recebeu a classificação em branco.

Do total de 7.222 ensaios realizados no período estudado, 6.513, que representam 90,11%, obtiveram avaliação final satisfatória. O teor de princípio ativo 1.821 corresponde ao maior índice de ensaios realizados no período, vindo em seguida os demais índices: identificação, 1.468; aspecto, 1.458; peso médio, 875; pH, 588; volume médio, 363 e uniformidade de conteúdo, realizado por 232 vezes. Observa-se também, nesta Tabela, o

pequeno número de análise de alguns ensaios como: densidade; desintegração e friabilidade.

5.2.1.3 Análise microbiológica

A Tabela 10 apresenta o número e a percentagem de ensaios analíticos microbiológicos realizados no INCQS/RJ, no período de 1995 a 2001.

Tabela 10. Número e percentagem de ensaios microbiológicos realizados no período de 1995 a 2001 no INCQS/RJ.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
MICROBIOLÓGICO	CONTAGEM DE MICROORGANISMO	09	4,31	-	-	192	91,87	08	3,83	209	100,00
	ESTERILIDADE	13	2,04	06	0,94	605	94,83	14	2,19	638	100,00
	PESQUISA DE MICROORGANISMO	03	0,34	01	0,11	853	95,95	32	3,60	889	100,00
	POTÊNCIA	31	29,25	09	8,49	66	62,26	-	-	106	100,00
	TOTAL	56	3,04	16	0,87	1716	93,16	54	2,93	1842	100,00

Os ensaios microbiológicos realizados no período de 1995 a 2001, como contagem de microorganismo, esterilidade, pesquisa de microorganismo e potência, evidenciados na Tabela 10, demonstram que foram realizados 1.842 ensaios microbiológicos em medicamentos, sendo 209 de contagens de microorganismos, 638 de ensaios de esterilidades, 889 de pesquisas de microorganismos e 106 ensaios de potência. Observam-se 56 ensaios microbiológicos insatisfatórios, que significam 3,04% do total analisado, e 1.716 ensaios satisfatórios, representando 93,16 %.

5.2.1.4 Análise toxicológica/farmacológica

As análises toxicológicas/farmacológicas são análises realizadas que utilizam material biológico visando identificar ações tóxicas desses produtos, relacionando-as com possíveis efeitos indesejáveis que causam algum tipo de agravo à saúde humana.

A Tabela 11 apresenta os ensaios toxicológicos e farmacológicos realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ.

Tabela 11. Número e percentagem de ensaios toxicológicos/farmacológicos realizados no período de 1995 a 2001, no INCQS/RJ.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOXICOLÓGICA/FARMACOLÓGICA	AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA	-	-	03	100,00	-	-	-	-	03	100,00
	ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	AVALIAÇÃO DE REAÇÃO LOCAL	-	-	04	100,00	-	-	-	-	04	100,00
	CITOTOXICIDADE "IN VITRO"	-	-	-	-	57	98,28	01	1,72	58	100,00
	IRRITAÇÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA	02	100,00	-	-	-	-	-	-	02	100,00
	IRRITAÇÃO OCULAR	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	PESQUISA DE 2,6 DIMETIL ANILINA	-	-	29	100,00	-	-	-	-	29	100,00
	PESQUISA DE CONTAMINANTE	04	0,97	319	77,62	86	20,92	02	0,49	411	100,00
	PESQUISA DE ELEMENTOS HISTOLÓGICOS	01	33,33	-	-	02	66,67	-	-	03	100,00
	PIROGÊNIO	04	1,72	-	-	226	97,41	02	0,86	232	100,00
	TOXICIDADE AGUDA SISTÊMICA	-	-	03	16,67	10	55,56	05	27,78	18	100,00
	TOXICIDADE INESPECÍFICA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	TOXICIDADE INTRA- TECAL	-	-	-	-	16	100,00	-	-	16	100,00
	TOTAL	11	1,41	358	45,84	402	51,47	10	1,28	781	100,00

Demonstra esta tabela terem sido realizadas 781, sendo 402, ou seja, 51,47% consideradas satisfatórias e 11 consideradas insatisfatórias, representando 1,40% dos totais de análises neste ensaio analíticos. Observa-se ainda que foram realizados 232 ensaios para identificação de pirogênio, dos quais 226 foram considerados satisfatórios, o que representa 97,41%, e 4 considerados insatisfatórios, representando 1,72%.

A Figura 4 representa graficamente os percentuais dos ensaios analíticos documentais, físicos, químicos, físico-químicos e toxicológicos/farmacológicos, realizados no INCQS/RJ, no período estudado.

Figura 4. Percentual de ensaios analíticos: documental; físico, químico e físico-químico; toxicológico/farmacológico, realizados no INCQS/RJ, no período estudado de 1995 a 2001.

Observa-se, na Figura 4, os dados percentuais referentes aos ensaios analíticos: ensaios documentais, 22,54%; físicos, químicos e físico-químicos, 57,00%; ensaios microbiológicos, 14,49% e os ensaios toxicológicos/farmacológicos que representam o percentual de 6,00%.

5.2.2 Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP

5.2.2.1 Análise documental

As análises documentais, realizadas em amostras analisadas no IAL/SP, foram sistematizadas e apresentam-se na Tabela 12, que evidência os resultados destes ensaios analíticos.

Tabela 12. Número e percentual de ensaios analíticos documentais realizados no período de 1999 a 2002, no IAL/SP.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
DOCUMENTAL	ANÁLISE DE EMBALAGEM	-	-	-	-	01	100,00	01	100,00
	ANÁLISE DE RÓTULO	238	71,26	01	0,30	95	28,44	334	100,00
	DESCRIÇÃO DE PRODUTO	01	2,04	46	93,88	02	4,08	49	100,00
	TOTAL	239	62,24	47	12,24	98	25,52	384	100,00

Nota-se a ausência também no IAL/SP do registro das análises de bulas. No período estudado foram realizadas 384 análises de ensaio documental, 1 análise de embalagem, 334 análises de rótulos; das análises de rótulo, 95 foram consideradas satisfatórias e 238 insatisfatórias, que representa percentualmente 71,26% do total analisado.

Do total das análises de ensaios documentais realizados no IAL/SP, 98 foram consideradas satisfatórias, 239 insatisfatórias, em 47 não se aplicaram às avaliações finais.

5.2.2.2 Análise física, química e físico-química

Para avaliar suas conformidades com as especificações correspondentes, são realizados em todos os medicamentos que passam pelo crivo do controle de qualidade oficial vários ensaios físicos, químicos e físico-químicos. Alguns deles, já padronizados e outros, específicos para determinados produtos, visam a pesquisa de algum tipo de contaminante químicos.

A Tabela 13 apresenta os ensaios analíticos físicos, químicos e físico-químicos realizados no IAL/SP, no período estudado de 1999 a 2001, levando-se em consideração as conclusões finais dos mesmos.

Tabela 13. Número e percentagem de ensaios analíticos físicos, químicos e físico-químicos realizados no IAL/SP, no período estudado de 1999 a 2002, segundo suas conclusões finais.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
FÍSICA, QUÍMICA E FÍSICO-QUÍMICA	ACIDEZ	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ÁCIDO ASCÓRBICO	-	-	-	-	02	100,00	-	-	02	100,00
	ÁGUA	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	ALCOOL ETÍLICO	01	20,00	02	40,00	02	40,00	-	-	05	100,00
	AMÔ	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ANÁLISE CROMATOGRÁFICA	07	4,67	44	29,33	99	66,00	-	-	150	100,00
	ASPECTO	87	7,40	138	11,74	948	80,68	02	0,17	1.175	100,00
	CINZAS TOTAIS	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	COMPOSIÇÃO PROTÉICA	01	33,33	-	-	02	66,67	-	-	03	100,00
	DESINTEGRAÇÃO	-	-	-	-	39	100,00	-	-	39	100,00
	DISSOLUÇÃO	06	6,74	01	1,12	82	92,13	-	-	89	100,00
	DUREZA	-	-	-	-	27	100,00	-	-	27	100,00

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	FRIABILIDADE	-	-	-	-	25	100,00	-	-	25	100,00
	IDENTIFICAÇÃO	38	2,59	132	9,00	1297	88,41	-	-	1.467	100,00
	IMPUREZAS	01	100,00	-	-	-	-	-	-	01	100,00
	PERDA POR DESSECAÇÃO	01	12,50	-	-	07	87,50	-	-	08	100,00
	PESO MÉDIO	57	3,90	423	28,93	982	67,17	-	-	1.462	100,00
	pH	13	5,20	42	16,80	195	78,00	-	-	250	100,00
	RESÍDUO PELA INCINERAÇÃO	-	-	-	-	02	100,00	-	-	02	100,00
	RESSUSPENSIBILIDADE	02	66,67	-	-	01	33,33	-	-	03	100,00
	ROTAÇÃO ESPECÍFICA	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	SUSPENSIBILIDADE	03	13,04	-	-	20	86,96	-	-	23	100,00
	TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO	74	7,79	19	2,00	857	90,21	-	-	950	100,00
	TESTE DE ASPIRAÇÃO E EXTRUSÃO	01	100,00	-	-	-	-	-	-	01	100,00
	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	05	3,60	01	0,72	133	95,68	-	-	139	100,00
	VOLUME MÉDIO	01	0,49	64	31,22	140	68,29	-	-	205	100,00
	TOTAL	298	4,93	866	14,32	4.879	80,72	02	0,03	6.035	100,00

Do total de 6.048 ensaios realizados no período estudado, 4.882 que representam 80,72%, obtiveram a conclusão final satisfatória; 298 do total obtiveram a conclusão insatisfatória. O ensaio de identificação corresponde ao maior índice de ensaios realizados no período, 1.467, vindo em seguida os demais índices: peso médio 1.462; aspecto 1.172; teor de princípio ativo, 950; pH 250; volume médio 205 e uniformidade de conteúdo realizado por 139 vezes, entre outros.

5.2.2.3 Análise microbiológica

A Tabela 14 apresenta o número e percentagem de ensaios analíticos microbiológicos realizados no IAL/SP, no período de 1999 a 2002.

Tabela 14. Número e percentagem de ensaios microbiológicos realizados no IAL/SP, no período de 1999 a 2002, segundo a avaliação final.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
MICROBIOLÓGICO	CONTAGEM DE MICROORGANISMO	05	3,76	-	-	127	95,49	01	0,75	133	100,00
	ESTERILIDADE	03	1,64	03	1,64	177	96,72	-	-	183	100,00
	PESQUISA DE MICROORGANISMO	01	0,98	04	3,92	97	95,10	-	-	102	100,00
	POTÊNCIA	-	-	-	-	15	100,00	-	-	15	100,00
	TOTAL	09	2,08	07	1,62	416	96,07	01	0,23	433	100,00

Os ensaios microbiológicos realizados no período de 1999 a 2002, como contagem de microorganismo, esterilidade, pesquisa de microorganismo e potência, evidenciados na Tabela 14, demonstram que foram realizados 433 ensaios microbiológicos em medicamentos, sendo 133 de contagens de microorganismos, 183 de ensaios de esterilidades, 102 de pesquisas de microorganismos e 15 ensaios de potência. Observa-se que houve somente 9 ensaios microbiológicos insatisfatórios, que significam 2,07% do total analisado, e 416 ensaios satisfatórios, representando 96,07%.

5.2.2.4 Análise macroscópica/microscópica

As análises macroscópicas e microscópicas verificam nos produtos analisados itens visíveis e invisíveis a olho nu, como sujidades, insetos, tecidos histológicos e colorações impróprias. A Tabela 15 apresenta os resultados obtidos do SGA do IAL/SP, no período estudado.

Tabela 15. Número e percentagem de ensaios macroscópicos e microscópicos realizados no IAL/SP, no período de 1999 a 2002, segundo sua conclusão final.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		(EM BRANCO)		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
MACROSCÓPICA E MICROSCÓPICA	ANÁLISE MACROSCÓPICA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ANÁLISE MICROSCÓPICA	12	18,18	35	53,03	19	28,79	-	-	66	100,00
	TOTAL	12	17,91	35	52,24	20	29,85	-	-	67	100,00

Observa-se a realização de 67 ensaios macroscópicos e microscópicos; 20 ensaios foram considerados em suas conclusões como satisfatórios; 12 foram considerados insatisfatórios. Evidencia-se o resultado referente às conclusões em que não se aplicavam com um número superior aos dados anteriormente citados, 35 ensaios.

5.2.2.5 Análise toxicológica/farmacológica

Vários tipos de agravo à saúde são causados por medicamentos, os quais são pesquisados utilizando-se material biológico. Os ensaios analíticos toxicológicos/farmacológicos são utilizados para identificá-los. A Tabela 16

apresenta os ensaios toxicológicos e farmacológicos realizados no período de 1999 a 2002, no IAL/SP.

Tabela 16. Número e percentagem de ensaios toxicológicos e farmacológicos realizados no período de 1999 a 2002, no IAL/SP.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOXICOLÓGICO/FARMACOLÓGICO	IRRITAÇÃO OCULAR	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	IRRITAÇÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA	-	-	01	11,11	08	88,89	-	-	09	100,00
	PESQUISA DE CONTAMINANTE	02	3,33	24	40,00	34	56,67	-	-	60	100,00
	PIROGÊNIO	11	10,19	02	1,85	95	87,96	-	-	108	100,00
	TOXICIDADE AGUDA SISTÊMICA	-	-	05	50,00	05	50,00	-	-	10	100,00
	TOTAL	13	6,91	32	17,02	143	76,06	-	-	188	100,00

Os resultados obtidos na sistematização dos dados do SGA do IAL/SP, relacionados aos ensaios toxicológicos/farmacológicos, são apontados como se segue: 188 ensaios analíticos foram realizados no período estudado; 143 obtiveram conclusão satisfatória, representando 76,06% do total no período; 13 ensaios toxicológicos/farmacológicos foram realizados obtendo conclusões insatisfatórias.

A Figura 5 representa graficamente os percentuais dos ensaios analíticos documentais, físicos, químicos e físico-químicos e toxicológicas/farmacológicos, realizados no IAL/SP, no período estudado.

Figura 5. Percentual dos ensaios analíticos documental, físico, químico e físico-químico.

Observa-se, na Figura 4, os dados percentuais referentes aos ensaios analíticos: ensaios documentais, 22,54%; físicos, químicos e físico-químicos, 57,00%; ensaios microbiológicos, 14,49% e os ensaios toxicológicos/farmacológicos, que representam o percentual de 6,00 %.

5.2.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP

5.2.3.1 Análise documental

As análises documentais, realizadas em amostras analisadas no INCQS/RJ e IAL/SP, foram conjugadas e se apresentam na Tabela 17, que evidencia os resultados destes ensaios analíticos, segundo suas conclusões.

Tabela 17. Número e percentagem de ensaios documentais conjugados, realizadas no INCQS/RJ e IAL/SP, no período estudado, segundo sua conclusão.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		(EM BRANCO)		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
DOCUMENTAL	ANÁLISE DE DOCUMENTAÇÃO	33	41,25	30	37,50	17	21,25	-	-	80	100,00
	ANÁLISE DE EMBALAGEM	07	87,50	-	-	01	12,50	-	-	08	100,00
	ANÁLISE DE PROTOCOLO	-	-	-	-	-	-	01	100,00	01	100,00
	ANÁLISE DE RÓTULO	815	47,61	13	0,76	882	51,52	02	0,12	1.712	100,00
	DESCRIÇÃO DE PRODUTO	05	0,35	572	39,53	863	59,64	07	0,48	1.447	100,00
	TOTAL	860	26,48	615	18,93	1.763	54,28	10	0,31	3.248	100,00

Os ensaios documentais referem-se à análise de documentos técnicos previstos na legislação sanitária que direcionam as informações necessárias às especificações dos produtos registrados. Os dados demonstrados evidenciam os seguintes resultados: 3.248 ensaios documentais foram realizados quando conjugados os dados dos respectivos bancos de dados; destes 1.763 obtiveram nas suas conclusões a condição de satisfatórios, representando percentualmente 54,28%; 860 obtiveram conclusões insatisfatórias, que representa 26,48%. Os ensaios cuja conclusão não se aplicavam que foram apresenta 615, o que representa cerca de 20,00% do total de ensaios realizados nos dois bancos de dados.

5.2.3.2 Análise física, química e físico-química

A Tabela 18 apresenta os ensaios analíticos e seus resultados conjugados. Destacam-se alguns resultados por representarem ensaios analíticos não específicos que podem ser considerados básicos para a avaliação da qualidade dos medicamentos.

Tabela 18. Número e percentagem de ensaios analíticos físicos, químicos e físico-químicos conjugados, realizados no período estudado, segundo suas conclusões finais.

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
FÍSICA, QUÍMICA E FÍSICO-QUÍMICA	ACIDEZ	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ÁCIDO ASCÓRBICO	-	-	-	-	02	100,00	-	-	02	100,00
	ÁCIDO SALICÍLICO LIVRE	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	ÁGUA	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	ALCOOL ETÍLICO	01	-	02	100,00	02	-	-	-	05	100,00
	AMÔNIA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ANÁLISE CROMATOGRÁFICA	07	4,67	44	29,33	99	66,00	-	-	150	100,00
	ANÁLISE ELETROFORÉTICA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	ASPECTO	290	11,01	155	5,89	2.183	82,91	05	0,19	2.633	100,00
	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTISSÉPTICA	-	-	-	-	13	100,00	-	-	13	100,00
	CINZAS TOTAIS	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	COMPOSIÇÃO PROTÉICA	01	33,33	-	-	02	66,67	-	-	03	100,00

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	DENSIDADE	-	-	-	-	07	100,00	-	-	07	100,00
	DESINTEGRAÇÃO	02	3,17	-	-	61	96,83	-	-	63	100,00
	DETERMINAÇÃO DO PTT	-	-	01	10,00	09	90,00	-	-	10	100,00
	DETERMINAÇÃO DO TAP	-	-	01	10,00	09	90,00	-	-	10	100,00
	DISSOLUÇÃO	56	13,40	02	0,48	360	86,12	-	-	418	100,00
	DUREZA	-	-	-	-	27	100,00	-	-	27	100,00
	FRIABILIDADE	-	-	-	-	29	100,00	-	-	29	100,00
	IDENTIFICAÇÃO	51	1,74	143	4,87	2738	93,29	03	0,10	2.935	100,00
	IMPUREZAS	01	100,00	-	-	-	-	-	-	01	100,00
	INFUSÃO ENDOVENOSA CONTÍNUA	-	-	08	88,89	-	-	01	11,11	09	100,00
	LIMITE DE 4- EPIANIDROTETRACICLINA	-	-	-	-	05	100,00	-	-	05	100,00
	LIMITE DO ÁCIDO 4- CLORO-5-SULFAMOIL- ANTRANÍLICO	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	OSMOLARIDADE	-	-	12	100,00	-	-	-	-	12	100,00
	PERDA POR DESSECAÇÃO	01	12,50	-	-	07	87,50	-	-	08	100,00
	PESO MÉDIO	89	3,81	438	18,74	1808	77,36	02	0,09	2.337	100,00
	pH	36	4,30	45	5,37	756	90,21	01	0,12	838	100,00
	RAZÃO DE DENSIDADES ÓPTICAS	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00

TIPO ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	RESÍDUO PELA INCINERAÇÃO	-	-	-	-	02	100,00	-	-	02	100,00
	RESSUSPENSIBILIDADE	02	66,67	-	-	01	33,33	-	-	03	100,00
	ROTAÇÃO ANGULAR	-	-	01	100,00	-	-	-	-	01	100,00
	ROTAÇÃO ESPECÍFICA	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	SUSPENSIBILIDADE	03	13,04	-	-	20	86,96	-	-	23	100,00
	TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO	192	6,93	160	5,77	2418	87,26	01	0,04	2.771	100,00
	TESTE DE ASPIRAÇÃO E EXTRUSÃO	01	100,00	-	-	-	-	-	-	01	100,00
	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	34	9,16	08	2,16	329	88,68	-	-	371	100,00
	VOLUME MÉDIO	09	1,58	64	11,27	493	86,80	02	0,35	568	100,00
	TOTAL	776	5,85	1.084	8,17	11.395	85,87	15	0,11	13.270	100,00

Do total de 13.270 ensaios realizados nos períodos estudados e conjugados, 11.395, que representam 85,87%, obtiveram conclusão satisfatória; 776 ensaios obtiveram conclusão insatisfatória, o que representa percentualmente 5,85 %. Chama atenção a quantidade de ensaios com conclusão “não se aplicava”, que apresenta valor maior que os ensaios com conclusões insatisfatórias. A identificação de produto nos dados conjugados corresponde ao maior índice de ensaios realizados nos dois períodos.

Os resultados destacados se referem aos ensaios analíticos: identificação, aspecto, pH, teor de princípio ativo, variação de peso e volume médio. Em todos estes ensaios predominam resultados satisfatórios. Destaca-se o valor aproximado de 11,01% de resultados insatisfatórios

quanto ao aspecto apresentados pelas amostras de medicamentos. Os ensaios para identificação do medicamento e verificação do pH registram resultados satisfatórios (acima de 90%) e insatisfatórios entre, aproximadamente, 01 e 5,00%. Considerando a variação de peso e o volume médio, ensaios equivalentes para as formas farmacêuticas sólida e líquida, respectivamente, ressaltam-se, comparativamente seus resultados satisfatórios acima de 90,00%, embora a variação de peso avizinha-se dos 90,00% e o volume médio aproxime-se mais dos 100,00%. Em relação à verificação do teor de princípio ativo, 87,26% das amostras conjugadas de medicamentos analisadas obtiveram resultado satisfatório; os 6,09% restantes estavam insatisfatórios; percentagem maior, cerca de 5%, foi considerada não aplicável; apenas 15 amostras, que corresponde a 0,11% do total das amostras analisadas em todo o período estudado, não receberam classificação, ou seja, até então não haviam sido concluídas.

5.2.3.3 Análise microbiológica

A Tabela 19 apresenta os resultados dos ensaios conjugados realizados nos períodos estudados, segundo suas conclusões.

Tabela 19. Número e percentagem de ensaios microbiológicos conjugados, realizados no período estudado de 1995 a 2002, segundo suas conclusões finais.

TIPO DE ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
MICROBIOLÓGIC	CONTAGEM DE MICROORGANISMO	14	4,09	-	-	319	93,27	09	2,63	342	100,00
	ESTERILIDADE	16	1,95	09	1,10	782	95,25	14	1,71	821	100,00
	PESQUISA DE MICROORGANISMO	04	0,40	05	0,50	950	95,86	32	3,23	991	100,00
	POTÊNCIA	31	25,62	09	7,44	81	66,94	-	-	121	100,00
TOTAL		65	2,86	23	1,01	2132	93,71	55	2,42	2275	100,00

Da conjugação dos ensaios microbiológicos destaca-se o fato de que a maioria apresenta conclusão satisfatória (93,71%).

5.2.3.4 Análise toxicológica/farmacológica

A Tabela 20 evidencia os resultados conjugados dos ensaios analíticos toxicológicos/farmacológicos realizados nos períodos coincidentes dos dados estudados.

Demonstra a Tabela 20 ter sido realizados 969 ensaios, sendo 545, ou seja, 56,24%, consideradas satisfatórias e 24 consideradas insatisfatórias, representando 2,48% dos totais de análises. Observa-se ainda que foram realizados 340 ensaios com conclusão “não se aplicava” que representa 40,25% destes ensaios; o maior índice de notificações observadas nos ensaios toxicológicos/farmacológicos foi relacionado na pesquisa de contaminantes, com 471 ensaios, que obtiveram 120 ensaios com conclusões satisfatórias e 343 com suas conclusões que não se aplicavam; seguido pelo ensaio de identificação de pirogênio com 340 ensaios realizados, dos quais 321 foram como satisfatórios, o que representa 94,41% e 15 considerados insatisfatórios, representando 4,41%.

Tabela 20. Número e percentagem de ensaios conjugados toxicológicos e farmacológicos realizados no período de 1999 a 2001, no INCQS/RJ e IAL/SP, segundo suas conclusões.

TIPO DE ANÁLISE	NOME ENSAIO	INSATISFATÓRIO		NÃO SE APLICA		SATISFATÓRIO		EM BRANCO		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOXICOLÓGICO/FARMACOLÓGICO	AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA	-	-	03	100,00	-	-	-	-	03	100,00
	ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	AVALIAÇÃO DE REAÇÃO LOCAL	-	-	04	100,00	-	-	-	-	04	100,00
	CITOTOXICIDADE "IN VITRO"	-	-	-	-	57	98,28	01	1,72	58	100,00
	IRRITAÇÃO OCULAR	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	IRRITAÇÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA	02	18,18	01	9,09	08	72,73	-	-	11	100,00
	IRRITAÇÃO OCULAR	-	-	-	-	03	100,00	-	-	03	100,00
	PESQUISA DE 2,6 DIMETIL ANILINA	-	-	29	100,00	-	-	-	-	29	100,00
	PESQUISA DE CONTAMINANTES	06	1,27	343	72,82	120	25,48	02	0,42	471	100,00
	PESQUISA DE ELEMENTOS HISTOLÓGICOS	01	33,33	-	-	02	66,67	-	-	03	100,00
	PIROGÊNIO	15	4,41	02	0,59	321	94,41	02	0,59	340	100,00
	TOXICIDADE AGUDA SISTÊMICA	-	-	08	28,57	15	53,57	05	17,86	28	100,00
	TOXICIDADE INESPECÍFICA	-	-	-	-	01	100,00	-	-	01	100,00
	TOXICIDADE INTRA - TECAL	-	-	-	-	16	100,00	-	-	16	100,00
	TOTAL	24	2,48	390	40,25	545	56,24	10	1,03	969	100,00

A Figura 6 representa graficamente os percentuais dos ensaios analíticos conjugados.

Figura 6. Percentual de ensaios analíticos conjugados: documentais; macroscópicos/microscópicos; físicos, químicos e físico-químicos; toxicológicos/farmacológicos, realizados no INCQS/RJ e IAL/SP no período estudado de 1995 a 2002.

Observa-se na Figura 6 os dados percentuais referentes aos ensaios analíticos: ensaios documentais 16,38%; macroscópicos e microscópicos 0,34%; físicos, químicos e físico-químicos 66,92%; ensaios microbiológicos 11,47% e os ensaios toxicológicos/farmacológicos, que apresentam os percentuais de 4,89%.

5.3. Das amostras analisadas

5.3.1 Em quantidade

O estudo da quantidade das amostras analisadas considera a representatividade para subsídio da avaliação da representatividade.

5.3.1.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/RJ

Da análise do banco de dados do Sistema de Gerenciamentos de Amostras – SGA do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – (INCQS/RJ), referente a medicamentos, apresentam-se resultados para subsídio da avaliação da qualidade dos medicamentos entregues ao consumo no Brasil, levando-se em consideração os números de amostras analisadas. A Tabela 21 demonstra a quantidade de amostras analisadas no INCQS/RJ, no período estudado (de 1995 a 2001).

Tabela 21. Número de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, no período de 1995 a 2001.

ANO	Nº	%
1995	50	2,83
1996	259	14,67
1997	279	15,80
1998	561	31,77
1999	176	9,97
2000	282	15,97
2001	159	9,00
TOTAL	1.766	100,00

A Tabela 21 apresenta crescimento no número de amostras analisadas no INCQS/RJ, no período estudado até a ano de 1998: em 1996 foi analisada quantidade superior a cinco vezes o ano de 1995; em 1998 o total de amostras foi de, aproximadamente, o dobro das analisadas em 1997. Em relação a 1998 — ano que registrou o maior número de amostras analisadas — houve diminuição de 68,63% em 1999; de 49,73% em 2000; de 71,66% em 2001. Evidencia também que nos quatros primeiros anos do período estudado o número de produtos analisados cresceu mais de dez vezes, passando de 50 medicamentos analisados no ano de 1995 para 561

em 1998; do total de amostras deste período, aproximadamente um terço foi analisado no ano de 1998.

A Figura 7 representa graficamente o aumento progressivo do número de medicamentos analisados nos anos de 1995, 1996, 1997 e 1998 e a oscilação verificada a partir deste último ano.

Figura 7. Evolução do número de amostras analisadas no INCQS/RJ, no período de 1995 a 2001.

A Figura 8 facilita a visualização da quantidade de amostras analisadas por ano no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde INCQS/RJ, durante o período estudado.

Figura 8. Percentual de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, em cada ano do período estudado (1995 a 2001).

Chamam atenção os dois valores percentuais extremos: 3% e 31%, respectivamente, 1995 e 1998, que parecem estar relacionados a fatores ocorridos no desenvolvimento das ações de vigilância sanitária no período, um deles, ao fato de ser o INCQS/RJ responsável pela execução das ações exclusivas da modalidade prévia, o que justifica o percentual baixo de análise realizada em 1995. O outro ponto é o fato de estar em curso, à época e em pleno desenvolvimento, o Programa Nacional de Inspeção em Indústria Farmacêutica e Farmoquímica, aumentando consideravelmente a quantidade de amostras analisadas em 1998.

5.3.1.2 Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP

Da análise do banco de dados do Sistema de Gerenciamentos de Amostras – SGA do Instituto Adolfo Lutz – (IAL/SP), referente a medicamentos, apresentam-se resultados para subsídio da avaliação da qualidade dos medicamentos entregues ao consumo no Brasil, levando-se

em consideração os números de amostras analisadas, as modalidades de análises e os ensaios analíticos.

A Tabela 22 demonstra a quantidade de amostras analisadas no IAL/SP, no período estudado (de 1999 a 2002)

Tabela 22. Número de amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, no período de 1999 a 2002.

ANO	QTDE	%
1999	231	20,75
2000	385	34,59
2001	309	27,76
2002	188	16,89
TOTAL	1.113	100,00

Das 1.113 amostras analisadas no período de 1999 a 2002, 231 (20,75%) amostras de medicamentos foram analisadas em 1999; 385 (34,59%) foram em 2000; 309 (27,76%), em 2001, e 188 (16,89%) em 2002. Observa-se que o número de produtos analisados decresceu a partir de 2000.

A Figura 9 representa graficamente o número de medicamentos analisados nos anos de 1999, 2000, 2001 e 2002 e a diminuição verificada a partir de 2000.

Figura 9. Evolução do número de amostras analisadas no IAL/SP, no período de 1999 a 2002.

A Figura 10 facilita a visualização do percentual de amostras analisadas por ano no Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP, durante o período estudado.

Figura 10. Percentual de amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, em cada ano do período estudado (1999 a 2002).

A Figura 10 representa graficamente os dados percentuais de amostras de medicamentos analisados no IAL/SP: 21% do total das amostras analisadas em 1999; 34% em 2000; 28% foram analisadas em 2001 e 17% em 2002. Chama atenção o valor percentual: 17%, de 2002, que representa 50% do percentual registrado no ano de 2000 (34%), assim como, a diminuição das quantidades de amostras analisadas.

5.3.1.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP

Da análise dos bancos de dados do Sistema de Gerenciamentos de Amostras – SGA do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – (INCQS/RJ) e do Instituto Adolfo Lutz – (IAL/SP), referentes a medicamentos, apresentam-se os resultados dos dados analíticos conjugados, para subsídio da avaliação da qualidade dos medicamentos,

levando-se em consideração os números de amostras analisadas, as modalidades de análises e os ensaios analíticos.

A Tabela 23 demonstra os números e percentagens dos dados conjugados das amostras de medicamentos analisados no INCQS/RJ e IAL/SP, no período estudado (1995 a 2002).

Tabela 23. Número e percentagem dos dados conjugados de amostras de medicamentos analisados no INCQS/RJ e IAL/SP, no período de 1995 a 2002.

ANO	IAL-SP		INCQS-RJ		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1995	-	-	50	100,00	50	100,00
1996	-	-	259	100,00	259	100,00
1997	-	-	279	100,00	279	100,00
1998	-	-	561	100,00	561	100,00
1999	231	56,76	176	43,24	407	100,00
2000	385	57,72	282	42,28	667	100,00
2001	309	66,03	159	33,97	468	100,00
2002	188	100,00	-	-	188	100,00
TOTAL	1.113	38,66	1.766	61,34	2.879	100,00

A Tabela 23 apresenta a conjugação dos dados dos SGA do INCQS/RJ e IAL/SP. Considerando que os períodos dos dados disponibilizados pelos dois institutos não são totalmente coincidentes, apresentam-se os resultados dos períodos que coincidem: 2.879 somam a quantidade de amostras analisadas no período de 1995 a 2002 nos dois

institutos; 1.532 foram analisadas nos períodos coincidentes de 1999 a 2001, representando 53,21% do total de amostras analisadas nos dois institutos nos períodos estudados. Observa-se que no ano de 1999 os resultados conjugados chegam a 407 amostras analisadas enquanto que, no ano anterior, no INCQS/RJ, foram analisadas 561 amostras.

A Figura 11 representa graficamente a quantidade de amostras conjugadas, analisadas no período coincidente de 1999 a 2002. O INCQS/RJ realizou 61% das análises conjugadas no período estudado, enquanto o IAL/SP, realizou 39% delas.

Figura 11. Percentagem de amostras conjugadas, analisadas no INCQS/RJ e IAL/SP, no período de 1999 a 2002.

5.3.2 Em qualidade

A avaliação final dos produtos analisados nos laboratórios selecionados para este estudo define a condição do mesmo quanto a sua qualidade e sua conformidade com a fórmula registrada no órgão de Vigilância Sanitária.

5.3.2.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/RJ

A Tabela 24 apresenta a avaliação final dos medicamentos analisados no INCQS/RJ durante o período estudado (de 1995 a 2001).

Tabela 24. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, segundo a avaliação final.

AVALIAÇÃO FINAL									
ANO	INSATISFATÓRIA		SATISFATÓRIA		NÃO SE APLICA		EM BRANCO		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº %
1995	36	76,60	10	21,28	01	2,13	3	6,00	50 100
1996	118	48,16	97	39,59	30	12,24	14	5,41	259 100
1997	132	47,48	115	41,37	31	11,15	01	0,36	279 100
1998	313	59,39	202	38,33	12	2,28	34	6,06	561 100
1999	57	39,58	86	59,72	01	0,69	32	18,18	176 100
2000	131	46,45	145	51,42	06	2,13	-	-	282 100
2001	52	32,70	103	64,78	04	2,52	-	-	159 100
TOTAL	839	47,51	758	42,92	85	4,81	84	4,75	1766 100

As 1.766 amostras de medicamentos analisados no período estudado, encontram-se assim distribuídas, conforme suas avaliações finais: 758 amostras *satisfatórias*, o que corresponde a 42,92%, e 839 amostras *insatisfatórias*, o que corresponde a 47,51% da quantidade total analisada no período estudado. Deste total, 85 amostras correspondentes a 4,81% não obtiveram avaliação final, ausência classificada como *em branco*; às

restantes 84 amostras (4,07%) desta avaliação final foram consideradas *não se aplica*. A Figura 12 representa graficamente os dados percentuais que se referem às diferentes classificações de avaliação final constantes da Tabela 24.

Figura 12. Percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS, em relação à avaliação final, no período estudado.

Verifica-se o predomínio da avaliação final insatisfatória nos anos de 1995 a 1998: dos 1.023 medicamentos analisados neste período 424 (41,44%) foram considerados *satisfatórios* e 599 (58,55%) foram considerados *insatisfatórios*; nos anos subseqüentes, constata-se inversão na condição das amostras analisadas, passaram a predominar a avaliação final satisfatória.

Do período de predominância *satisfatória* (1999 a 2001), no ano de 2000, a percentagem de amostras com avaliação final *insatisfatória* (46,45%) em relação à quantidade de amostras analisadas durante o ano é maior do que as percentagens registradas nos anos anterior e posterior avizinhando-

se de 50%. Percentagens muito próximas (48,16% e 47,48%) são verificadas, respectivamente, nos anos de 1996 e 1997, pertencentes ao período no qual predominava a avaliação final *insatisfatória*. Neste período, é o ano de 1998 que registra a maior percentagem de avaliações finais *insatisfatórias* em relação a quantidade de amostras analisadas durante aquele ano: 59,39%, superando o somatório dos anos anteriores e posteriores do período estudado.

5.3.2.2 Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP

A Tabela 25 apresenta a avaliação final dos medicamentos analisados no IAL/SP durante o período estudado (de 1999 a 2002).

Tabela 25. Número e percentagem de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ, segundo a avaliação final.

AVALIAÇÃO FINAL								
ANO	INSATISFATÓRIA		SATISFATÓRIA		NÃO SE APLICA		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1999	64	27,71	133	57,58	34	14,72	231	100,00
2000	66	17,14	274	71,17	45	11,69	385	100,00
2001	111	35,92	176	56,96	22	7,12	309	100,00
2002	57	30,32	116	61,70	15	7,98	188	100,00
TOTAL	298	26,77	699	62,80	116	10,42	1113	100,00

As 1.113 amostras de medicamentos analisadas no período estudado encontram-se assim distribuídas, conforme suas avaliações finais: 699 amostras *satisfatórias*, o que corresponde a 62,80%, e 298 amostras *insatisfatórias*, o que corresponde a 26,77%. Às restantes 116 amostras correspondentes 10,42%, nas quais a avaliação final foi considerada *não aplicável*.

A Figura 13 representa graficamente os dados percentuais que se referem às diferentes classificações de avaliação final constantes da Tabela 25.

Figura 13. Percentagem de amostras de medicamentos analisadas no IAL/SP, em relação à avaliação final, no período estudado.

Os resultados obtidos do banco de dados do SGA do IAL/SP oferecem informações importantes e valiosas para avaliação da qualidade dos medicamentos produzidos no país, mesmo considerando a quantidade bastante insignificante em comparação com a quantidade de produtos comercializados no país, discussão comentada na terceira parte dos resultados quando tratam dos dados resultantes dos dois bancos de dados avaliados.

Nota-se a diminuição da quantidade de amostras analisadas no Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP), mesmo quando se sabe que a cada ano que se passa aumenta mais o volume de medicamentos produzido e comercializado no Brasil. Considerando-se que o LACEN – SP conta com 14 técnicos de nível superior, constata-se que cada técnico analisou cerca de 80 amostra de medicamento no período estudado, ou seja, 20 amostras por ano, 1,6 por mês. O referido LACEN possui o maior quadro de funcionários de todos os LACEN do país, não sendo considerado o quadro técnico do INCQS/RJ.

5.3.2.3 Conjugação dos bancos de dados: INCQS/RJ e IAL/SP

A Tabela 26 apresenta a avaliação final dos medicamentos analisados no INCQS/RJ e IAL/SP, durante o período estudado (de 1999 a 2002).

Tabela 26. Número e percentagem da conjugação de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, segundo a avaliação final.

AVALIAÇÃO FINAL										
ANO	INSATISFATÓRIA		SATISFATÓRIA		NÃO SE APLICA		EM BRANCO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1995	36	72,00	10	20,00	01	2,00	03	6,00	50	100,00
1996	118	45,56	97	37,45	30	11,58	14	5,41	259	100,00
1997	132	47,31	115	41,22	31	11,11	01	0,36	279	100,00
1998	313	55,79	202	36,01	12	2,14	34	6,06	561	100,00
1999	121	29,73	219	53,81	35	8,60	32	7,86	407	100,00
2000	197	29,54	419	62,82	51	7,65	-	-	667	100,00
2001	163	34,83	279	59,62	26	5,56	-	-	468	100,00
2002	57	30,32	116	61,70	15	7,98	-	-	188	100,00
TOTAL	1.137	39,49	1.457	50,61	201	6,98	84	2,92	2.879	100,00

As 2.879 amostras de medicamentos analisados no período estudado, encontram-se assim distribuídas, conforme suas avaliações finais: 1.457 amostras *satisfatórias*, o que corresponde a 50,61%, e 1.137 amostras *insatisfatórias*, o que corresponde a 39,49%. Deste total, 84 amostras correspondentes a 2,92% que não obtiveram avaliação final, ausência classificada como *em branco*; para as restantes 201 amostras (6,98%), a avaliação final foi considerada *não aplicável*.

A Figura 7 representa graficamente os dados percentuais que se referem às diferentes classificações de avaliação final constantes da Tabela 13.

Figura 14. Percentagem da conjugação de amostras de medicamentos analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, em relação à avaliação final, no período estudado.

A Tabela 27 apresenta os períodos coincidentes conjugados estudados dos bancos de dados obtidos do INCQS/RJ e IAL/SP, que diferencia da Tabela anterior, por não considera dados referentes às avaliações finais em branco e não se aplica dos anos não coincidentes; demonstra maior exatidão dos resultados extraídos dos SGA correspondentes.

Tabela 27. Número e percentagem de amostras analisadas conjugadas do INCQS/RJ e IAL/SP, no período coincidente estudado, segundo a avaliação final.

ANO	AVALIAÇÃO FINAL									
	INSATISFA- TÓRIA		SATISFATÓ- RIA		NÃO SE APLICA		EM BRANCO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1999	121	29,73	219	53,81	35	8,60	32	7,86	407	100,00
2000	197	29,54	419	62,82	51	7,65	-	-	667	100,00
2001	163	34,83	279	59,62	26	5,56	-	-	468	100,00
TOTAL	481	31,19	917	59,46	112	7,26	32	2,07	1542	100,00

As 1.542 amostras de medicamentos analisados no período conjugado e coincidente encontram-se assim distribuídas, conforme suas avaliações finais: 917 amostras *satisfatórias*, o que corresponde a 59,71%, e 481 amostras *insatisfatórias*, o que corresponde a 31,19%. Deste total, 32 amostras correspondentes a 1,85% que não obtiveram avaliação final, ausência classificada como *em branco*; para as restantes 127 amostras (7,34%) a avaliação final foi considerada *não aplicável*.

Ainda na Tabela 27 apresentam-se os resultados conjugados das amostras com avaliações finais satisfatórias e insatisfatórias em 1999 foram realizadas 407 análises de medicamentos, 219 (53,81%) obtiveram suas avaliações finais satisfatórias e 121 (29,73%) insatisfatórias; em 2000 foram analisadas 667 amostras de medicamentos, representando um acréscimo de cerca de 15% em relação ao ano de 1999, ficando assim distribuídos seus resultados em relação às avaliações satisfatórias e insatisfatórias, respectivamente, 419 (62,82%) e 197 (29,54%); em 2001 foram analisadas

468 amostras, 279 (59,62%) obtiveram avaliação final satisfatórias e 163 (34,83) insatisfatórias.

A Figura 15 apresenta graficamente o percentual de amostras analisadas conjugadas realizadas nos períodos coincidentes, dos bancos de dados do INCQS/RJ e IAL/SP.

Figura 15. Percentual de amostras conjugadas analisadas no INCQS/RJ e no IAL/SP, no período coincidente estudado.

6. DISCUSSÃO

Vários são os resultados obtidos neste trabalho que merecem uma discussão aprofundada, entretanto, destacam-se aqueles que podem suscitar interesse e contribuir para melhorar o entendimento e a efetividade do sistema oficial de controle de qualidade de medicamento no Brasil.

6.1 Avaliação da aplicação da Legislação Sanitária

Conforme explicitada anteriormente, a legislação sanitária brasileira estabelece os tipos de modalidades de análises a serem utilizados pelos laboratórios oficiais de controle de qualidade em saúde, da Rede Nacional, com o objetivo de avaliar a qualidade dos mesmos, quando expostos ao consumo. Neste sentido, pretende-se discutir os resultados das sistematizações dos bancos de dados, visando à obtenção do nível de aplicabilidade destes regulamentos.

De imediato, observa-se, pelos dados descritos, que as instituições selecionadas para este estudo não se restringem ao estabelecido na legislação, tendo em vista apresentarem em seus respectivos SGA modalidades de análises não previstas na legislação, como análises especiais, análises de estudos colaborativos e análises de orientação/conformidade.

De maneira geral, o INCQS/RJ demonstra, nos resultados obtidos, a tentativa de executar uma de suas atribuições quando apresenta uma quantidade considerável de análise prévia, levando-se em conta ser a mesma efetuada em medicamentos para verificar se os mesmos podem ser objeto de registro junto ao órgão competente do Ministério da Saúde. Nesta modalidade de análise, conforme os resultados, foram analisadas 1.193 amostras, obtendo-se aprovação 427 amostras, o que significa a eventual possibilidade destes produtos serem registrados e comercializados. Por outro lado, 607 produtos não obtiveram aval para serem registrados ou comercializados no país. Não se levou em conta mais 159 amostras cujas

avaliação final foi não se aplicava, ou não foram avaliados, ficando em branco.

Sabe-se, por experiência própria, que a autoridade sanitária brasileira não solicita, quando da avaliação dos registros de produtos, este tipo de modalidade de análise, não se utilizando deste pressuposto, para reforçar ou dirimir dúvidas, quanto à qualidade, eficácia e segurança dos mesmos, concedendo ou denegando a solicitação de concessão de registro.

Chama a atenção, os resultados verificados, quando se refere à modalidade de análise de controle, que é efetuada em produtos após entregues ao consumo, considerando ser obrigatório, por parte das empresas responsáveis pelo produto, a comunicação dentro no prazo de 30 dias à autoridade sanitária competente. (Artigo 152 do Decreto 79.094/77). da data e local da entrega do produto ao consumo. Somente uma amostra foi analisada nesta modalidade no período estudado no laboratório do INCQS/RJ. Isto leva a imaginar que, ou os detentores de registro de produtos recém comercializados não estão informando às autoridades sanitárias a colocação dos mesmos no mercado ou o laboratório cuja atribuição prevê a efetivação deste tipo de modalidade de análise não cumpre com sua função estabelecida em lei.

Sabe-se que em países nos quais o sistema de vigilância sanitária funciona efetivamente, que a modalidade de análise de controle se transforma em instrumento principal para assegurar a conformidade da qualidade dos medicamentos sujeitos a este regime. Dito isto, os dados demonstram falta de fiscalização dos produtos comercializados no Brasil, considerando que a análise de controle indica a conformidade do produto produzido em escala industrial, com as especificações do mesmo aprovadas no ato do registro, indicando que, caso haja qualquer irregularidade posteriormente no produto, o motivo será por falha no processo produtivo, causas fortuitas na fabricação ou alterações propositais.

Outros dados se destacam, quando se avaliam as modalidades de análises fiscais e seus desdobramentos; fiscais contra-prova e fiscais testemunhos, evidenciados nos resultados do INCQS/RJ, o qual tem a incumbência de dirimir dúvidas concernentes a resultados analíticos contraditórios, dentro do sistema oficial de controle de qualidade de produtos, observando-se que uma quantidade mínima de análises destes tipos foram efetuadas no período estudado.

Notadamente, as quantidades de análises das modalidades fiscais existentes no Sistema de Gerenciamento de Amostras deste laboratório demonstram, a princípio, que em algum momento a instituição em questão desenvolvia sua verdadeira atribuição, passando em seguida, a exercer outra atribuição, talvez no sentido de prover atribuições inerentes aos outros LACEN, tendo em vista que uma grande quantidade de laboratórios que compõem a Rede de Laboratórios Oficiais de Controle de Qualidade em Saúde não desenvolve as atividades de controle dos medicamentos comercializados no país.

Importante destacar, na discussão, o fato do INCQS/RJ efetuar alguns tipos de modalidades de análises não previstas na legislação sanitária, porém justificáveis, haja vista os conceitos e funções atribuídas às mesmas. Especialmente quando se trata da modalidade de análise de orientação/conformidade, em que se atribuem conceitos conflitantes com as atribuições dos laboratórios componentes do sistema de Vigilância Sanitária, quando o INCQS/RJ entende como modalidade de análise de orientação: “aquela cujo requerente é o órgão oficial responsável por programas oficiais de saúde” e a modalidade de análise de conformidade “aquela requerida pelo fabricante ou distribuidor por exigência oficial” (Portaria SVS 2.814/98).

Fica evidente a dúbia atribuição dos laboratórios oficiais de controle de qualidade. Ora assume o papel de órgão fiscalizador da qualidade dos medicamentos comercializados e distribuídos para o consumo e ora atende as necessidades dos produtores.

Passa também, esta discussão, pela utilização deste tipo de modalidade de análise para manutenção dos próprios laboratórios, que por

muitas das vezes, não conseguem manter continuamente suas atividades e nem tão pouco garantir a evolução científica e tecnológica de pessoal e equipamentos, necessários para cumprir sua função institucional.

A comprovação das observações acima está evidenciada na quantidade de amostras analisadas na modalidade de orientação/conformidade encontrada no SGA do IAL/SP, em detrimento da quantidade de análises nas modalidades fiscais, efetuada no período estudado nesta instituição, evidenciado anteriormente nos resultados.

Vale salientar que os recursos orçamentários destinados aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública são, na maioria das vezes, escassos, não suprimindo as necessidades dos mesmos.

6.2 Avaliação dos desvios da qualidade

Os ensaios analíticos determinam os desvios da qualidade, encontrados nos produtos comercializados e distribuídos no país. Nas avaliações efetuadas, nos bancos de dados estudados e sistematizados, são vários os ensaios que chamam a atenção, merecendo uma discussão.

Primeiramente, nota-se a falta de dados nos Sistemas de Gerenciamento de Amostras dos dois laboratórios estudados, de avaliação de um dos itens referentes aos ensaios documentais, qual seja, análise de bulas, componente legal de produtos farmacêuticos que presta informação técnicas a profissionais e pacientes, podendo em caso de falta de informações corretas e precisas causar danos graves aos usuários de medicamento. Cita-se aqui trabalho publicado na Revista de Saúde Pública em fevereiro de 2002, quando SIMARA e colaboradores, em seu trabalho “Bulas de medicamentos como instrumentos de informação técnico-científica”, concluíram que 91,4% e 97,0% das bulas foram consideradas insatisfatórias, devido a informações incompletas e incorretas.

Fator este que, corroborado com o alto índice de ensaios de rótulos com conclusão insatisfatória, determina a necessidade das autoridades

responsáveis pela fiscalização das empresas produtoras de medicamentos estabelecerem procedimentos reparadores, visando coibir a falta de informação correta e evitar prejuízo à população usuária de medicamento.

Constata-se, na avaliação dos demais ensaios efetuados nas amostras de medicamentos analisados nos dois laboratórios, um índice bastante satisfatório, na maioria dos ensaios analíticos, tanto relacionados às análises físicas, químicas e físico-químicas, quanto para os ensaios analíticos microbiológicos e toxicológicos/farmacológicos, mesmo diante da inexistência de padronização das metodologias utilizadas nos ensaios analíticos realizados em medicamentos, pelos diversos laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratório Oficial de Controle de Qualidade em Saúde, fato este não possível de ser constatado, por falta de dados no material utilizado para este trabalho de dissertação.

6.3 Avaliação da representatividade e da conformidade

A quantidade das amostras de medicamentos avaliados nos dois bancos de dados representa amostragem significativa neste trabalho, tendo em vista, serem os dois maiores laboratórios em atividade no país exercendo as atividades de controle de qualidade em produtos para a saúde, entre eles os medicamentos. Ainda que levando-se em consideração ser o INCQS/RJ diferenciado nas atribuições, o mesmo atende às demandas para o produto em discussão.

Entretanto, observa-se uma diminuição da qualidade de amostras analisadas no Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP, mesmo sabendo-se que a cada ano aumenta a quantidade de medicamentos produzidos e comercializados no Brasil.

Evidências foram constatadas, quando se observa a melhoria da incidência nos dados relacionados à avaliação final satisfatória dos medicamentos analisados em ambos laboratórios, a partir do ano de 1998, em função da ocorrência no Brasil do projeto movimento desenvolvido pela

então Secretária de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Inspeção em Indústria Farmacêutica e Farmoquímica - PNIFF, de inspecionar as indústrias farmacêuticas, pressupondo a melhoria das empresas produtoras de medicamentos quanto à utilização das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, introduzidas no país em 1995.

7. CONCLUSÃO

A busca de dados e informações relacionadas à qualidade de medicamentos, em geral, é bastante intensa pelos profissionais de saúde e consumidores interessados em diminuir os riscos inerentes a utilização dos mesmos. Vários são os temas pesquisados nestas buscas, dentre estes, destaca-se as literaturas médicas, os formulários e compêndios farmacêuticos e até mesmos os balcões de farmácias e drogarias. Cabe registrar que não se tem no Brasil dados diretamente relacionados ao controle analítico oficial destes produtos.

Diante dos dados avaliados componentes deste estudo, ficam evidenciadas constatações conclusivas:

- que o percentual de medicamentos avaliados oficialmente é insuficiente para definir a qualidade dos medicamentos comercializados no país;
- que os ensaios analíticos documentais reprovam um percentual considerável dos medicamentos comercializados e distribuídos;
- que faltam critérios padronizados no desenvolvimento das ações relacionadas ao controle de qualidade de medicamentos no país;
- faz-se necessária a revisão do sistema oficial de controle de qualidade de medicamentos comercializados e distribuídos no Brasil, objetivando-se a reestruturação dos laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios de Controle de Qualidade em Saúde.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. **Constituição da República Federativa do Brasil**. 13ª ed. Câmara dos Deputados, Coordenação de Publicações, 2000.

Brasil - **Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990**. "Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde e a organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências". Diário Oficial da União. Brasília, 20 de setembro de 1990.

Brasil. **Introdução da Farmacopéia Brasileira**, 4ª Edição, 1929.

COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária: Defesa e Proteção da Saúde**. São Paulo, 1998 [Tese de Doutorado – Faculdade de Saúde Pública da USP].

COSTA, E. A. **A Vigilância Sanitária e a Saúde do Consumidor**. In. Rouquayrol. Epidemiologia e Saúde, 4ª ed. Rio de Janeiro, 1993.

LUCCHESI, G. **Sistema Nacional de Vigilância Sanitária**. In Bonfim JRA; Mercucci, VL e Organizadores. A Construção da Política de Medicamentos. São Paulo, HUCITEC, 1997, p. 98-102.

LUCCHESI, G. **Burocracia e Política de Saúde**. In Teixeira, SF. Reforma Sanitária Em Busca de uma Teoria. São Paulo, Cortez Abrasco, 1989.

MACHADO, É. P. **Avaliação crítica do regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 2002.

Ministério da Saúde. **Lei 6.360**, de 23 de setembro de 1976. “Dispõe sobre os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei número 5.991, de 17 de dezembro de 1973, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética e outros, às normas de Vigilância Sanitária”. **Diário Oficial da União**.

Ministério da Saúde. **Lei 5.991**, de 17 de dezembro de 1973. **Diário Oficial da União**.

Ministério da Saúde. **Lei 6.437**, de 20 de agosto de 1977. **Diário Oficial da União**.

Ministério da Saúde. **Decreto 79.094**, de 5 de janeiro de 1977, publicado no D.O.U. de 07/01/77. “Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos”. **Diário Oficial da União**.

RESENDE, A. M. **Administra é Educar ou..... Deseducar**. Educação & Sociedade, 1979; 1(2):25-35.

ROZENFELD, S. [Organizadora]. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Ed. Fiocruz/ Educação à distância/ESNP.2000. p. 257-300.

SANTORO, M. I. R. M. **Introdução ao controle de qualidade de medicamentos**. São Paulo: Atheneu: Editora da Universidade de São Paulo, 1988.

Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria 15**, de 3 de março de 1995. “Institui o Guia de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmoquímicos”. **Diário Oficial da União**.Brasília, 9 de março 1995.

Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria 16**, de 04 de abril de 1995. "Institui o Guia de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos". Diário Oficial da União. Brasília, 9 de abril de 1995.

Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria 17**, de 3 de março de 1995. "Institui o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímica (PNIFF)". Diário Oficial da União. Brasília, 9 de abril de 1995.

VERNENGO, M. J. **Utilizacion de las normas farmacopeicas em el controle de los medicamentos**. Buenos Aires, 1994.