



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



TALITA ALEIXO ALVES

**INVESTIGAÇÃO DE DESVIO DE QUALIDADE EM UM LOTE DE COMPRIMIDO
REVESTIDO DE RIVAROXABANA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

OURO PRETO-MG

2022

TALITA ALEIXO ALVES

**INVESTIGAÇÃO DE DESVIO DE QUALIDADE EM UM LOTE DE COMPRIMIDO
REVESTIDO DE RIVAROXABANA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais/Brasil.

Orientador: Dr. Wander de Jesus Jeremias

OURO PRETO - MG

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

A474i Alves, Talita Aleixo.
Investigação de desvio de qualidade em um lote de comprimido
revestido de Rivaroxabana em uma indústria farmacêutica. [manuscrito]
/ Talita Aleixo Alves. - 2022.
41 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientador: Prof. Dr. Wander de Jesus Jeremias.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Indústria Farmacêutica. 2. Medicamentos. 3. Controle de qualidade.
I. Jeremias, Wander de Jesus. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III.
Título.

CDU 615.012

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Talita Aleixo Alves

Investigação de Desvio de Qualidade em um Lote de Comprimido Revestido de Rivaroxabana em uma Indústria Farmacêutica

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica Generalista.

Aprovada em 20 de abril de 2022.

Membros da banca

Dr Wander de Jesus Jeremias - Orientador (Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP)
Dr André Luís Morais Ruela - (Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP)
Farmacêutica Wandicléia Rodrigues Ferreira - (Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP)

Wander de Jesus Jeremias, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 20/04/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Wander de Jesus Jeremias, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/04/2022, às 11:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0313414** e o código CRC **DC4A272A**.

Dedico este trabalho aos meus pais, Janice e Gilberto (in memoriam), por dedicarem suas vidas à realização dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por me surpreender a cada amanhecer com uma nova oportunidade de conquistar meus objetivos!

Ao professor Wander de Jesus Jeremias, minha eterna gratidão! Obrigada por ter aceitado esse desafio comigo e por ser um profissional inspirador!

Aos meus pais, Janice e Gilberto (in memoriam), por sempre acreditarem no meu potencial, me incentivarem e por cuidarem tão bem dos meus sonhos! Sem o amor incondicional de vocês, nada seria possível! Essa vitória é nossa!

À minha irmã, Tamires, por se alegrar com as minhas conquistas e por estar sempre ao meu lado!

Ao meu noivo, Gabriel, pelo amor, cuidado, companheirismo e apoio!

Aos meus sobrinhos, pelo amor puro e genuíno!

Ao time GQ, em especial ao Juliano, por todo conhecimento compartilhado e suporte durante meu período de estágio!

À Milena, Marcela e Alyne pela amizade e companheirismo!

Aos amigos Taylor, Vanessa, Paula, Luiza, Luna e Poliane por tornarem meus dias mais leves. E a todos os outros que de alguma forma contribuíram para a conclusão desta etapa.

E por fim, a minha amada República Mexicana, por ser minha segunda família e por me permitir viver os anos mais incríveis em Ouro Preto. Para sempre, a minha melhor escolha!

RESUMO

Introdução: As indústrias farmacêuticas estão em constante pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, visando inovar e atender a demanda da população, criando um ambiente altamente competitivo na economia mundial. O setor farmacêutico é um dos que mais investe em pesquisa e desenvolvimento no mundo. Além de Pesquisa e Desenvolvimento, a Garantia da Qualidade é uma das áreas consideradas mais relevantes da indústria farmacêutica. O setor de Desvio de Qualidade é essencial na área da Garantia da Qualidade. Qualquer não conformidade identificada, que possa implicar na segurança e eficácia dos produtos, é investigada por esse setor, a fim de garantir que o produto possa receber sua Decisão de Utilização (DU) e ser liberado para o mercado. **Objetivo:** Realizar a investigação de um desvio de qualidade ocorrido em um produto lançamento em uma indústria farmacêutica, com o intuito de identificar a sua causa raiz e seus possíveis impactos para o paciente e para a indústria. **Metodologia:** Foi realizada uma investigação e determinação da causa raiz de um desvio de qualidade ocorrido em um lote de Comprimido Revestido de Rivaroxabana 15 mg. Foi realizada pesquisa bibliográfica em bases de dados: Legislações publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e pelo Ministério da Saúde - MS, Procedimentos Operacionais Padrões - POP, dentre outros trabalhos e artigos científicos. **Resultados:** Após investigação, concluiu-se que a causa raiz estava relacionada à “Máquina - Peças Depreciadas/Desgastadas”, uma vez que houve a necessidade de substituição da mangueira de ar comprimido utilizada para acionamento das válvulas de entrada de vapor, pois estava furada. Em seguida, foram implementadas as Ações Corretivas e Preventivas (CAPA) e o desvio foi acompanhado por um período de 3 meses pelo Estudo que verifica a Eficiência das Ações, não havendo reincidência do desvio e concluindo que o CAPA foi efetivo. **Conclusão:** Após investigação do desvio apresentado, foi possível concluir que o mesmo não apresentava impactos para o produto e conseqüentemente para o paciente. Porém, para a indústria farmacêutica ele poderia trazer prejuízos financeiros por se tratar de um produto lançamento que só poderia ter sua decisão de utilização, posterior a conclusão da investigação.

ABSTRACT

Introduction: The pharmaceutical industries are constantly researching and developing new drugs, aiming to innovate and meet the population's demand, creating a highly competitive environment in the world economy. The pharmaceutical sector is one of the most invested in research and development in the world. In addition to Research and Development, Quality Assurance is one of the most relevant areas in the pharmaceutical industry. The Quality Deviation sector is essential in the area of Quality Assurance. Any non-conformity identified, which may imply in the safety and effectiveness of the products, is investigated by this sector, in order to ensure that the product can receive its Decision of Use (DU) and be released to the market.

Objective: To carry out the investigation of a quality deviation that occurred in a product launched in a pharmaceutical industry, in order to identify its root cause and its possible impacts for the patient and the industry.

Methodology: An investigation and determination of the root cause of a quality deviation occurred in a batch of Rivaroxaban 15 mg Coated Tablet was performed. Bibliographic research was carried out in databases: Legislation published by the National Health Surveillance Agency - ANVISA and by the Ministry of Health - MS, Standard Operating Procedures - POP, among other works and scientific articles.

Results: After investigation, it was concluded that the root cause was related to the "Machine - Depreciated / Worn Parts", since there was a need to replace the compressed air hose used to activate the steam inlet valves, as it was punctured. Then, the Corrective and Preventive Actions were implemented and the deviation was monitored for a period of 3 months by the Study that verifies the Efficiency of the Actions, with no recurrence of the deviation and concluding that the CAPA was effective.

Conclusion: After investigating the deviation presented, it was possible to conclude that it had no impact on the product and consequently on the patient. However, for the pharmaceutical industry it could bring financial losses because it is a product launch that could only have its decision to use, after the conclusion of the investigation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BPF: Boas Práticas de Fabricação

CAPA: Ação Corretiva e Ação Preventiva

CEP: Comitês de Ética em Pesquisa

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CQ: Controle de Qualidade

DCB: Denominação Comum Brasileira

DCI: Denominação Comum Internacional

DU: Decisão de Utilização

ER: Eficiência das Ações

GQ: Garantia da Qualidade

HBPM: Heparina de baixo peso molecular

HNF: Heparina Não-fracionada

MS: Ministério da Saúde

NOACs: Novos Anticoagulantes

P&D: Pesquisa e Desenvolvimento

POP: Procedimento Operacional Padrão

PTTa: Tromboplastina Parcial Ativada

STF: Supremo Tribunal Federal

TEV: Tromboembolia Venosa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Crescimento em gastos com P&D no setor farmacêutico.	11
Figura 2: Etapas para criação de medicamentos.....	14
Figura 3: Etapas do desvio de qualidade.....	22
Figura 4: 5W2H é uma ferramenta da qualidade utilizada para definir e executar atividades ou montar planos de ação.....	22
Figura 5: Evidência de Controle em Processo – Gráfico Fluxo de Ar.	27
Figura 6: Fluxo de ar – Glatt Coater®.....	33
Figura 7: Recall - Principais Industrias Farmacêuticas.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ranking dos medicamentos mais vendidos no Brasil – Canal Varejista.....	19
Tabela 2: Classificação da não conformidade para os itens “Conformidade BPx” e “Impacto no Produto”.....	25
Tabela 3: Criação do Evento no Sistema Phenix – E-CAPA	29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO PRODUTO	13
2.3 MEDICAMENTO REFERÊNCIA	15
2.4 MEDICAMENTO GENÉRICO	15
2.5 LEI DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL	15
2.6 ALTERAÇÃO DA LEI DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL	16
2.7 DESVIO DE QUALIDADE	16
2.7.1 Tipos de desvios de qualidade	16
2.7.2 Ações de desvios	17
2.8 ANTICOAGULANTES	17
2.9 XARELTO	18
2.9.1 QUEBRA DA PATENTE DO XARELTO	20
3 JUSTIFICATIVA	21
4 OBJETIVO	22
4.1 OBJETIVO GERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5 METODOLOGIA	23
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO	38
8 REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

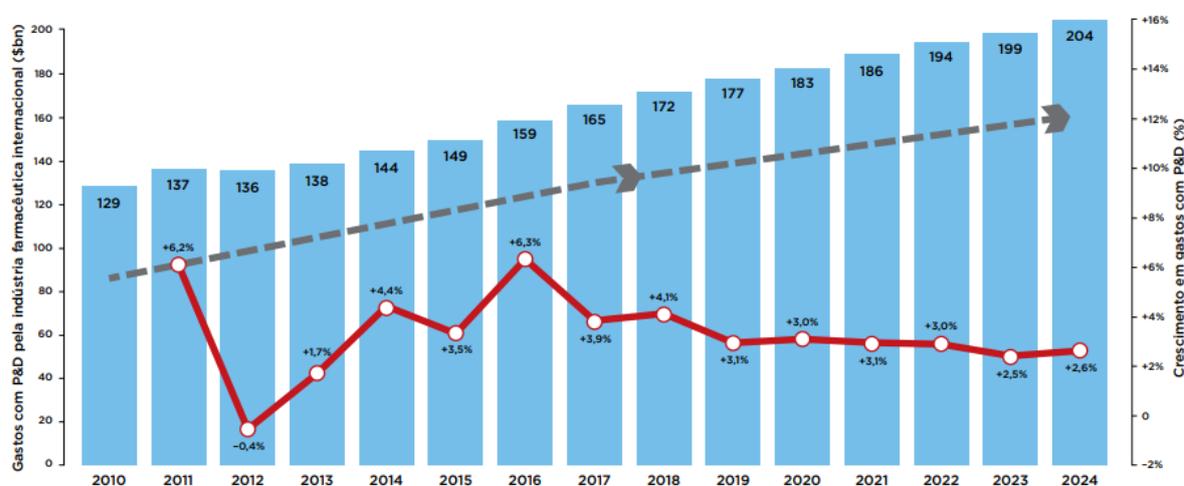
As indústrias farmacêuticas estão em constante pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, visando inovar e atender a demanda da população, criando um ambiente altamente competitivo na economia mundial.

No Brasil, as indústrias transnacionais dominam o mercado há muitos anos, porém, nos últimos anos houve mudanças importantes. Com a implementação da Lei de Patentes, (Brasil,1996) e dos Genéricos (Brasil, 1999), o mercado brasileiro começa a tomar um formato diferente: ao lado dos conglomerados transnacionais desponta uma indústria nacional forte e competitiva (HASENCLEVER, 2004).

Segundo a Interfarma: “O setor farmacêutico é um dos que mais investe em pesquisa e desenvolvimento no mundo. Foram dedicados U\$ 172 bilhões em 2018 (R\$718 bilhões) – número que deve chegar a U\$ 204 bilhões em 2024 (R\$852 bilhões). Os elevados investimentos se justificam pelo risco da inovação e pela necessidade de novas terapias, uma vez que doenças crônicas e complexas estão se tornando mais frequentes com o envelhecimento da população” (INTERFARMA, 2019). Na figura 1 pode ser visualizado o crescimento em gastos com P&D.

Figura 1: Crescimento em gastos com P&D no setor farmacêutico.

Pesquisa e Desenvolvimento



Fonte: INTERFARMA, Guia 2019.

Além do departamento de P&D, o departamento de garantia de qualidade é um dos departamentos mais relevantes da indústria farmacêutica. Está no topo da cadeia

produtiva: desde a seleção de fornecedores de insumos farmacêuticos e materiais de embalagem, passando por todas as etapas do processo de fabricação, até a liberação final do produto no mercado. A garantia da qualidade percorre todo o processo de embarques farmacêuticos, passando pela qualificação do transportador, desde a qualificação do cliente até o consumidor final, passando pelo atendimento das necessidades e reclamações desse consumidor (LEONARDI, 2020). Portanto é um setor de extrema importância no lançamento de produtos.

Sem a implantação de um sistema de qualidade claro na empresa, políticas e diretrizes consistentes com a alta direção e a conscientização do trabalho de todos que fazem parte da cadeia produtiva, é impossível garantir a necessária eficácia do processo e, portanto, o produto final (LEONARDI, 2020).

A garantia de qualidade visa garantir que os produtos da indústria farmacêutica atendem aos padrões de qualidade exigidos para que as pessoas possam utilizá-los, para isso deve cumprir todas as normas técnicas, legislação vigente, diretrizes de padrões internacionais de qualidade (LEONARDI, 2020).

O setor de Desvios de Qualidade, é um setor essencial na área da Garantia da Qualidade. Qualquer não conformidade identificada, que possa implicar na segurança e eficácia dos produtos é investigada por esse setor, a fim de garantir que o produto possa receber sua Decisão de Utilização (DU) e ser liberado para o mercado.

Além disso, o setor de Desvios de Qualidade é de extrema importância no lançamento de produtos, já que uma não conformidade pode implicar no atraso desse lançamento no mercado, e conseqüentemente gerar prejuízos para a indústria.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO PRODUTO

O primeiro passo no desenvolvimento de um novo medicamento ocorre na fase de pesquisa, onde as Indústrias Farmacêuticas frequentemente colaboram com startups, universidades e centros de pesquisa. O trabalho compreende inicialmente a busca de uma molécula promissora (*lead*), candidata a se tornar um novo medicamento, e os primeiros testes e otimização química objetivando à sua eficácia e segurança (BNDES, 2018).

O candidato a medicamento deve então passar por testes pré-clínicos em laboratório (*in vitro*) e em animais (*in vivo*) para determinar se é seguro testar em humanos. O dossiê da pesquisa é submetido às agências reguladoras e comitês de ética em pesquisa, que aprovam se o novo medicamento pode ser testado em humanos (BNDES, 2018).

A fase dos ensaios clínicos, é a mais longa e cara do processo e é dividida em três fases:

Fase 1 - testes preliminares de segurança em um pequeno grupo de voluntários saudáveis para determinar a dose mais alta que os humanos podem tolerar e a dose mais baixa que produz algum efeito;

Fase 2 - Testes de segurança e eficácia em um pequeno número de pacientes com a doença para verificar se o medicamento é realmente eficaz e determinar seu esquema de tratamento (frequência, dose). A maioria dos produtos experimentais falha neste estágio;

Fase 3 - Esta fase amplia o número de pacientes testados e avalia a eficácia comparativa do medicamento com os tratamentos existentes (ou placebo, se for o caso), com doses e regimes de tratamento estabelecidos. Nesta fase, também são mapeados os potenciais efeitos adversos e contraindicações.

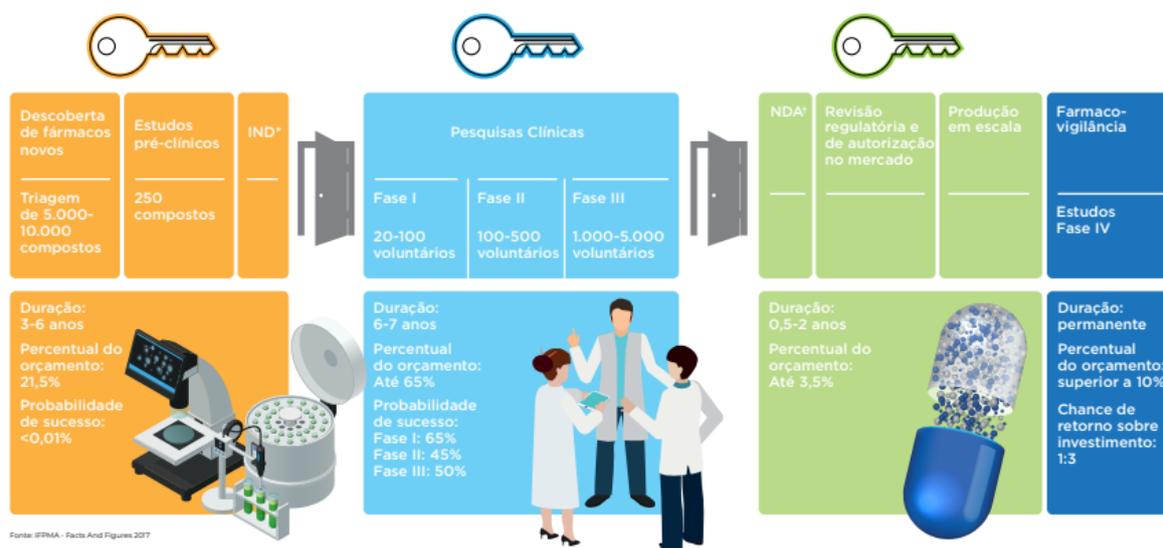
Fase 4 - Esta é a fase da farmacovigilância, na qual todo medicamento continua sendo estudado. É durante a farmacovigilância que o uso prático é avaliado. Nesta fase o medicamento será amplamente utilizado, cada vez por grupos mais diversos de pacientes. À medida que o fármaco vai sendo cada vez mais utilizado, novos usos e associações podem ser descobertos, abrindo o leque de usos. Isso requer um contato permanente entre agências regulatórias, grupos de pesquisa,

periódicos científicos, especialistas e clínicos gerais. Além disso, depois de expirado o prazo de patente, medicamentos genéricos e similares com o mesmo princípio ativo podem entrar no mercado (BNDES, 2018).

A criação de um medicamento leva 10 anos, em média, considerando todas as etapas de desenvolvimento. Os laboratórios chegam a investigar até 10 mil moléculas para que uma seja considerada segura e eficiente. Depois, os dados do estudo são apresentados aos órgãos sanitários para análise e, caso aprovado, o medicamento chega ao mercado. Alguns segmentos específicos da indústria farmacêutica, como o de medicamentos biológicos, requerem investimentos ainda mais expressivos, e chegam a superar o dobro da média (INTERFARMA, 2019). As etapas para criação de medicamentos, podem ser visualizadas na figura 2.

Figura 2: Etapas para criação de medicamentos.

Etapas para criação de medicamentos



Fonte: INTERFARMA. Guia 2019.

No Brasil, cada medicamento registrado recebe a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula, e que são respaldadas pela Agência. A Anvisa é responsável por garantir que a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento foi comprovada (ANVISA, 2022).

Além da Anvisa, monitoram todo o processo do ponto de vista ético, o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa, composto por Comitês de Ética em Pesquisa (CEP)

de cada unidade de saúde em que os testes são realizados, e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Toda pessoa que participa de um ensaio clínico deve assinar termo de consentimento, mas ainda assim não pode ser exposta a situações de risco desnecessárias (BRASIL, 2002).

2.2 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

De acordo com a RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022, Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto (BRASIL, 2022).

2.3 MEDICAMENTO REFERÊNCIA

É um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (Lei nº 9.787, de 10/02/1999).

2.4 MEDICAMENTO GENÉRICO

É um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (Lei nº 9.787, de 10/02/1999).

2.5 LEI DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Segundo a LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996, será assegurado o direito de obter a patente que lhe garanta a propriedade nas condições estabelecidas pela

lei, o autor de invenção ou modelo de utilidade. Além de assegurar a vigência da patente pelo prazo de 20 (vinte) anos e a de modelo de utilidade pelo prazo de 15 (quinze) anos contados da data de depósito.

2.6 ALTERAÇÃO DA LEI DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Em setembro de 2021 a LEI Nº 14.200 alterou a Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996 (Lei de Propriedade Industrial), para dispor sobre a licença compulsória de patentes ou de pedidos de patente nos casos de declaração de emergência nacional ou internacional ou de interesse público, ou de reconhecimento de estado de calamidade pública de âmbito nacional.

2.7 DESVIO DE QUALIDADE

De acordo com a RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022, um desvio é o não cumprimento de requisitos determinados pelo sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ou necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

Cada indústria farmacêutica possui seu próprio Procedimento Operacional Padrão (POP), que tem como objetivo padronizar os procedimentos, visando diminuir os erros, não conformidades e os desvios de qualidade. Porém, os POPs não impossibilitam que eles ocorram.

2.7.1 Tipos de desvios de qualidade

Os desvios de qualidade de medicamentos podem estar relacionados com alterações organolépticas (mudança de coloração, odor, sabor, turbidez), alterações físico-químicas (precipitação, dificuldade de dissolução, de homogeneização, fotossensibilidade, termosensibilidade), presença de sujidades e corpos estranhos, contaminação microbiológica, problemas no material de acondicionamento (vazamento, rachaduras), quebras e divisões, alterações no teor de princípio ativo, conteúdo abaixo do especificado, problemas de identificação ou informações sobre o produto, entre outros (CAON; FEIDEN; dos SANTOS, 2012; VISACRI *et al.*, 2015).

2.7.2 Ações de desvios

As ações de desvios são divididas em Ação Corretiva e a Ação Preventiva, a primeira se refere às medidas adotadas para eliminar a causa de uma não conformidade já ocorrida, com intuito de prevenir sua recorrência, enquanto a segunda é para evitar a ocorrência de uma não conformidade, buscando em último recurso, eliminar suas causas (RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022).

O sistema de Ação Corretiva e Preventiva (CAPA) é uma metodologia de trabalho na qual podem ser utilizadas diversas ferramentas, tais como de gestão da qualidade, gerenciamento de risco, identificação, avaliação e investigação de eventos passados. Trata-se de um constituinte do sistema de qualidade que, se administrado de maneira eficaz pela empresa, é um grande aliado no beneficiamento da melhoria contínua do Sistema da Qualidade Farmacêutica (BRASIL, 2022).

2.8 ANTICOAGULANTES

Os anticoagulantes utilizados na prática clínica são representados pela heparina e pelos anticoagulantes orais.

As Heparina Não-fracionada (HNF) inibem indiretamente a trombina por atuar como co-fator da antitrombina (AT), aumentando sua atividade e, conseqüentemente, seu efeito anticoagulante sob a trombina, o fator Xa, e, em menor grau, os fatores XII, XI e IXa. Possui algumas delimitações como: janela terapêutica curta, relação dose-resposta altamente variável, menor eficácia em pacientes com doenças agudas, pois muitos dos reagentes inflamatórios de fase aguda são proteínas de ligação à heparina, diminuindo sua biodisponibilidade, incapacidade de inativar a trombina ligada à fibrina, bem como o fator Xa dentro de um trombo, ou seja, um trombo pode continuar a crescer apesar do uso da heparina.

A resposta anticoagulante de uma dose padrão de HNF varia amplamente entre os pacientes, sendo necessário monitorar a resposta de cada paciente, utilizando-se o tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa) ou os níveis plasmáticos de heparina.

Além disso, o uso destas pode apresentar algumas complicações tais como: sangramento, trombocitopenia, osteoporose e necrose cutânea.

As Heparina de baixo peso molecular (HBPM) inativam o fator Xa. Porém, apresentam menor efeito sobre a trombina, por serem moléculas pequenas e incapazes de formar os complexos inativadores da trombina. Portanto, as HBPM (e fondaparinux) não causam alargamento do PTTa.

As HBPM apresentam como vantagem maior disponibilidade por via subcutânea, duração de efeito anticoagulante prolongado, permitindo 1 a 2 administrações diárias, efeito dose-resposta (atividade anti-Xa) mais previsível e com boa relação ao peso corporal. Sendo necessário seu ajuste apenas em obesos e portadores de insuficiência renal;

A Varfarina é o anticoagulante oral mais usado na prática clínica ambulatorial. Embora amplamente utilizado, seu manejo clínico não é dos mais simples, apresentando estreita janela terapêutica, grande variabilidade na relação dose-resposta e grande interação com outras drogas e alimentação. O conhecimento de suas propriedades farmacológicas, portanto, é fundamental para a correta prescrição médica.

O efeito anticoagulante da varfarina é mediado através da inibição dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (II, VII, IX e X). Este efeito da varfarina resulta na síntese de formas imunologicamente detectáveis, porém biologicamente inativas destas proteínas de coagulação.

2.9 XARELTO

O produto de nome comercial Xarelto[®] composto pelo princípio ativo rivaroxabana, pertencente a classe dos antitrombóticos, foi registrado em 20/07/2009 pela empresa química e farmacêutica alemã Bayer.

Xarelto[®] (rivaroxabana) é indicado para prevenção de derrame (AVC) e de formação de coágulo em outros vasos sanguíneos (embolia sistêmica) em pacientes adultos com arritmia cardíaca (fibrilação atrial não-valvular) que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, derrame ou ataque isquêmico transitório anteriores. Xarelto[®] (rivaroxabana) é indicado para o tratamento e prevenção de

trombose nas veias profundas, e para o tratamento e prevenção de embolia pulmonar, em adultos (Xarelto® [Bula]).

O medicamento Xarelto® é um dos líderes do ranking nacional de vendas em farmácias, como mostra a tabela 1.

Tabela 1: Ranking dos medicamentos mais vendidos no Brasil – Canal Varejista.

Rk	Medicamento	MAT DEZ'2019		MAT DEZ'2018		MAT DEZ'2017		MAT DEZ'2016		MAT DEZ'2015	
		Rk	Valor (R\$)								
1	XARELTO (BYP)	1	547.197	2	446.244	2	364.186	2	286.268	3	200.687
2	DORFLEX (S.A)	2	531.296	1	545.185	1	497.831	1	465.761	1	412.720
3	SAXENDA (N-N)	3	379.847	3	284.189	16	168.103	591	21.125	10.803	0
4	GLIFAGE XR (MCK)	4	309.314	6	246.420	8	212.131	7	202.138	5	193.750
5	NEOSALDINA (TAK)	5	277.521	4	263.089	4	246.243	4	221.005	2	210.450
6	TORSILAX (N.Q)	6	268.508	7	233.711	6	232.914	5	213.808	6	178.265
7	JARDIANCE (B.I)	7	265.826	15	196.936	26	133.614	86	77.438	561	20.219
8	NOVALGINA (S.A)	8	253.597	14	199.945	21	140.523	22	123.272	31	100.728
9	PURAN T-4 (S.A)	9	248.667	10	221.870	9	203.655	13	172.357	10	148.479
10	VICTOZA (N-N)	10	232.472	8	231.569	12	199.043	10	180.938	16	126.847
11	ARADOIS (BS2)	11	225.021	12	207.347	7	228.145	6	212.208	7	177.359
12	SELOZOK (AZN)	12	223.390	11	215.513	5	234.112	3	229.975	4	198.590
13	DEXILANT (TAK)	13	217.414	34	144.634	339	37.540	11.049	0	10.803	0
14	XIGDUO XR (AZN)	14	214.102	26	153.432	100	77.545	739	17.586	10.803	0
15	VENVANSE (TAK)	15	213.262	20	164.818	43	114.736	78	81.193	145	50.833
16	SAL DE ENO (GKC)	16	207.351	13	200.301	13	193.089	16	165.473	8	149.979
17	ALENIA (A4H)	17	203.181	16	179.639	19	155.988	17	133.980	30	101.491
18	ADDERA D3 (MF+)	18	201.706	5	252.397	3	252.708	8	194.580	19	122.085
19	PROLOPA (ROC)	19	199.087	17	174.280	18	156.922	18	129.558	34	99.345
20	VONAU (BS2)	20	189.900	20	151.971	39	118.149	61	92.834	145	66.810

Fonte: INTERFARMA, Guia 2020.

O princípio ativo rivaroxabana, pertence a um grupo de medicamentos chamados de agentes antitrombóticos, os quais impedem a formação do trombo, ou seja, impedem a coagulação do sangue no interior do vaso sanguíneo. Xarelto® (rivaroxabana) age inibindo a ação do fator de coagulação Xa (elemento necessário para a formação do coágulo) e reduz assim a tendência do sangue a formar coágulos (Xarelto®. [Bula]).

As vantagens principais dos novos anticoagulantes (NOACs) comparados aos antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) são o efeito terapêutico rápido, além de não necessitarem de monitoramento regular de anticoagulação com ajustes frequentes de dose e também terem menor interação alimentar e medicamentosa. Porém, apresenta a desvantagem de não haver antídoto específico, o que torna a

terapia com o rivaroxabana de difícil controle em casos de sobredosagem (MOURA, 2018).

2.9.1 QUEBRA DA PATENTE DO XARELTO

Com a supressão do parágrafo único do artigo 40 da lei de propriedade industrial, que permitia prazo indeterminado para patentes de medicamentos, a população em geral passa a ter acesso ao genérico do anticoagulante rivaroxabana. Um dos medicamentos mais prescritos por cardiologistas para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), trombose e embolia, chega ao mercado com preço no mínimo 35% menor (EMS, 2021).

“A recente decisão do Supremo Tribunal Federal (STF) é uma importante conquista para todos os cidadãos, que passam a ter acesso a melhores tratamentos, especialmente num momento em que vivemos uma emergência de saúde pública com aumento na demanda por diversos medicamentos”, afirma o diretor médico-científico da EMS, Roberto Amazonas (EMS, 2021).

O fim da prorrogação das patentes para além dos 20 anos abre caminho para a oferta de mais de três mil produtos na área da saúde, a preços acessíveis, dentre eles, dezenas de medicamentos de alto custo para tratamento de doenças graves (EMS, 2021).

Os genéricos são importantes aliados na ampliação do acesso da população à saúde, permitindo a adesão e a continuidade de tratamentos para diversas doenças, uma vez que o preço é, no mínimo, 35% menor do que os medicamentos de referência, podendo ser até 80% mais barato (TELES, 2022).

Este acontecimento foi um marco para as indústrias farmacêuticas, visto que se trata de um medicamento utilizado na trombopprofilaxia pós COVID-19, ou seja, as indústrias investiram no lançamento deste produto.

3 JUSTIFICATIVA

A quebra da patente do Xarelto® foi um marco para as indústrias farmacêuticas, visto que, se trata de um princípio ativo (Rivaroxabana) muito prescrito durante a pandemia, por apresentar efeitos benéficos na trombopprofilaxia pós-Covid-19, como sugeriu o ensaio multicêntrico randomizado MICHELLE, a anticoagulação prolongada com rivaroxabana em dose baixa após a hospitalização por covid-19 pode reduzir o risco de tromboembolia venosa (TEV), sem piorar o risco de sangramento, em pacientes que foram considerados de alto risco para TEV.

O estudo se faz necessário para avaliar um desvio de qualidade que foi registrado em uma indústria farmacêutica, a fim de apontar os possíveis impactos que este desvio poderia trazer para os pacientes e para a indústria farmacêutica, por se tratar de um lançamento de produto.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a investigação de um desvio de qualidade em um produto lançamento em uma indústria farmacêutica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

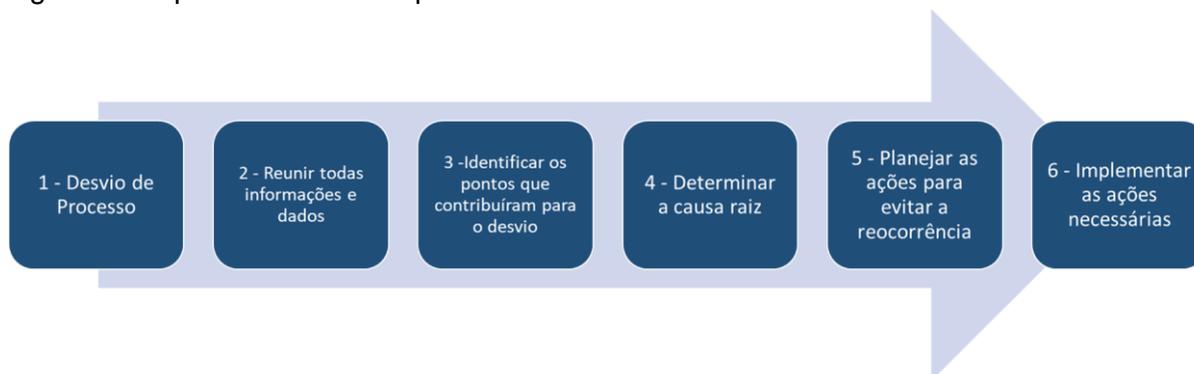
- A). Identificar a causa raiz do desvio de qualidade;
- B). Identificar os possíveis impactos que esse desvio poderia causar aos pacientes, bem como à indústria farmacêutica em questão.

5 METODOLOGIA

O presente estudo consiste de uma análise de desvio de qualidade, que ocorreu em um lote de Comprimido Revestido de Rivaroxabana 15 mg, produto este que era um lançamento na Indústria farmacêutica, a qual não terá seu nome divulgado por questões de integridade de dados. Para contextualização foi realizada pesquisa bibliográfica em bases de dados: Legislações publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e pelo Ministério da Saúde - MS, Procedimentos Operacionais Padrões - POP, dentre outros trabalhos e artigos científicos.

O desvio de qualidade foi avaliado seguindo a ordem das etapas citadas na figura 3.

Figura 3: Etapas do desvio de qualidade.



Fonte: SALGADO, William [s.d.].

Assim que identificado, imediatamente, foram analisados ainda no local, pela equipe multidisciplinar (colaborador responsável pela detecção do desvio, líder da área e GQ), os itens da ferramenta de qualidade 5W2H, semelhante ao exemplificado na figura 4.

Figura 4: 5W2H é uma ferramenta da qualidade utilizada para definir e executar atividades ou montar planos de ação.



FONTE: PIRES, 2019.

Descrição das etapas do POP da empresa:

- Quando: Data, hora e turno;
- Quem: Quem detectou e/ou quem estava envolvido;
- Onde: Área de ocorrência, sala, linha, equipamento onde ocorreu;
- Qual: Produto, Matéria Prima, Código e Lote;
- Quanto: Quantidade envolvida no evento;
- O que: Qual é o requisito (o que deveria ocorrer) e qual a não conformidade (o que aconteceu de fato)?
- Como: *Brainstorming*.

Ainda no local do evento, o desvio é previamente classificado, e identificado se este pode causar algum impacto no lote do produto. Para esta classificação foi utilizado o critério de avaliação preliminar do evento, que é realizado pelo especialista da Garantia da Qualidade, responsável por essa função na empresa, cujos parâmetros são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação da não conformidade para os itens “Conformidade BPx” e “Impacto no Produto”.

CLASSIFICAÇÃO	CONFORMIDADE BPx	IMPACTO NO PRODUTO
MENOR	O descumprimento de um procedimento ou prática BPx que resulte em uma falha. O desempenho geral ou capacidade de um sistema para operar e manter o controle não foi afetado.	Sem impacto potencial ou real em lotes.
MAIOR	Um descumprimento significativo de um procedimento, ou uma deficiência, que afeta a capacidade de cumprir com os requisitos BPx. Normalmente representa falha em mais de um controle, falta de um controle definido (preventivos ou que detectem) ou múltiplas circunstâncias de falha dentro de um sistema de qualidade.	Impacto potencial em produtos distribuídos no mercado ou impacto real em lotes não distribuídos no mercado.
CRÍTICO	Uma violação severa de legislação vigente, guias regulatórios ou expectativas regulatórias. Representa falha de múltiplos controles (preventivos ou que detectem) de um sistema de qualidade ou de múltiplos sistemas de qualidade.	Provavelmente há impacto no produto que está distribuído no mercado.

FONTE: Dados Internos da Empresa.

Após esta classificação imediata, é efetuada a criação do evento, pela área responsável pela detecção do desvio, no sistema utilizado pela empresa, no caso o Sistema Phenix Módulo E-CAPA que é um Sistema de Informação utilizado para o gerenciamento de eventos, incluindo desvios de qualidade. A criação do evento seguiu os parâmetros definidos no POP da empresa.

Etapas para preenchimento dos campos do evento:

- Título: este campo deve conter o nome do produto/material e o número do lote em que foi detectado o evento, se cabível.

- Descrição: Requisito - o que está determinado em procedimento, método de fabricação, legislação, etc.; Não conformidade - Descrever a não conformidade ocorrida utilizando a ferramenta 5W2H.
- Ações imediatas: Quais foram as ações tomadas na identificação detecção da não conformidade.
- Informação preliminar: Adicionar informações coletadas sobre o evento antes da investigação. Se aplicável, utilizar informações referentes a *Brainstorming* e Causa Raiz.
- Localização: Local onde o desvio foi detectado.
- Referências externas: Citar, se houver, a referência externa. Ex: RDC 658, ou qualquer outra referência utilizada.
- Data do evento: Data de ocorrência do evento, se conhecida.
- Data de detecção: Data de detecção do evento.
- Data de vencimento: A data do vencimento é calculada 30 dias (corridos) a partir da data de detecção.
- Operação: Selecionar operação que estava sendo realizada no momento da detecção do evento. Ex.: (Emblistamento, Revestimento, Granulação, etc).
- Arquivos: Devem ser anexados, caso necessário, fotos, evidências, e imagens que possam ser importantes para o entendimento do desvio.
- Lote: Lote afetado.
- Lote relacionado: Selecionar sim, caso necessário, ou não, caso o evento não envolva outros lotes.
- Produtos: Selecionar o produto afetado através da busca pelo número do lote.
- Evento relacionado: Selecionar um evento relacionado, quando se tratar de um desvio relacionado a uma investigação anterior, já registrada no Phenix.
- Responsável da área: Coordenação da área - responsável pela área em que o evento será investigado.
- Especialista GQ: Colaborador da Garantia da Qualidade, responsável pelo setor de desvio de qualidade, envolvido na ocorrência.

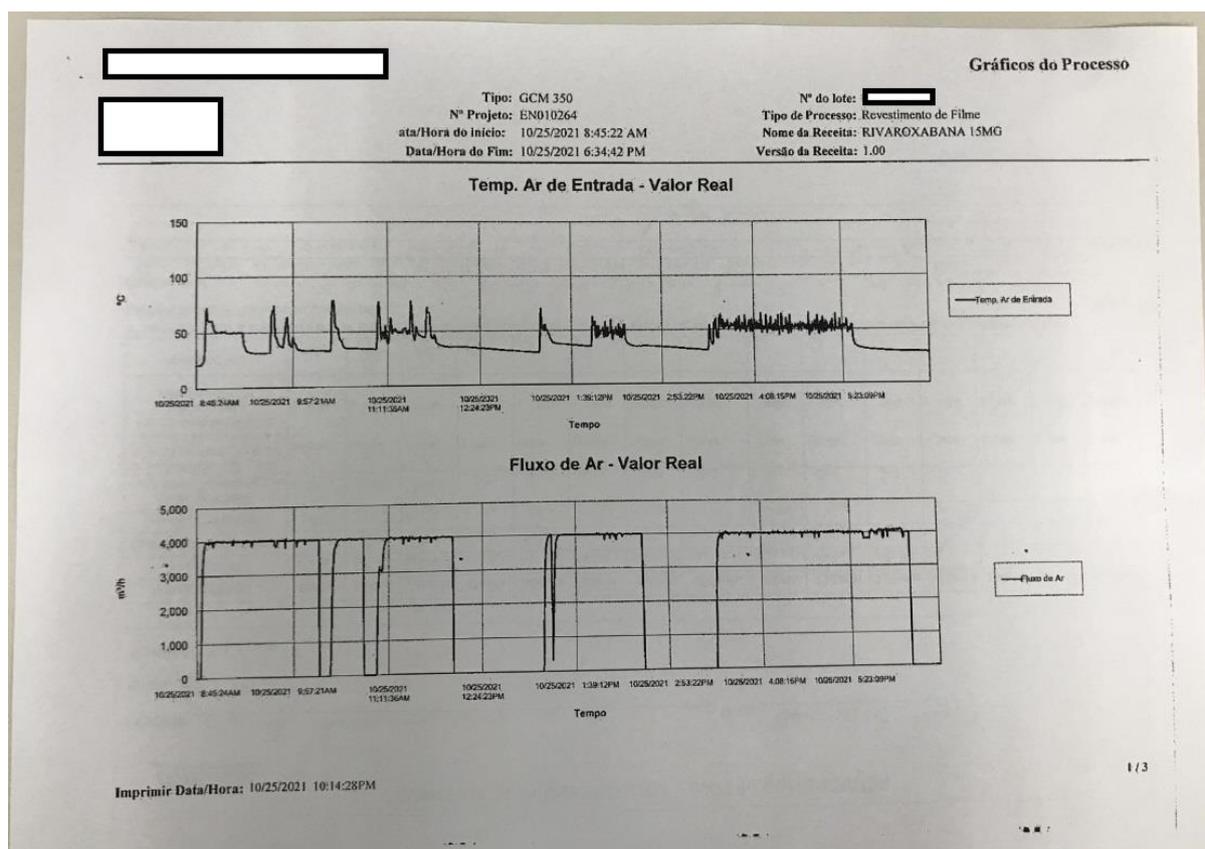
Após a criação do evento a investigação tem o prazo de 30 dias para ser concluída, sendo 20 dias destinados à área responsável pela investigação para a elaboração e envio do relatório de investigação, e 10 dias para revisão e aprovação da investigação no sistema, feito pela GQ.

Para a conclusão da investigação foi necessário relatório do setor de validação e do controle de qualidade. O especialista GQ é responsável por analisar estes relatórios, e se comprovado que eles suportam a defesa do lote em estudo, o mesmo poderá ser liberado para o mercado. E se a investigação não for suficiente o lote deverá ser descartado.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No dia 25 de outubro de 2021 durante a fase de revestimento do lote do produto Comprimido Revestido Rivaroxabana 15 mg, o processo de aplicação foi interrompido a partir das 09h 15min devido ao parâmetro de temperatura de saída do produto não estar atingindo o valor exigido na metodologia, como mostra a Figura 5.

Figura 5: Evidência de Controle em Processo – Gráfico Fluxo de Ar.



CONTROLE DE PROCESSO GLATT COATER / BOHLE COATER

Produto: Comp Rev Rivaroxabona 15mg Lote: _____

Início: 25/10/2021

Término: 25/10/2021

PARÂMETROS	0min	15min	30min	45min	60min	75min	90min	105min	120min	135min	150min	165min	180min	195min	210min
HORA/TEMPO	08:55	09:10	09:25	09:40	10:00	10:15	10:30	10:45	11:00	11:15	11:30	11:45			
TEMPERATURA PRODUTO (°C)	46.0	42.4	43.1	43.4	45.0	43.2	43.1	44.6	44.5	43.2	43.4				
PRESSÃO TAMBOR (Pa)	-148	-132	-151	-161	-174	-153	-129	-168	-199	-161	-152				
VAZÃO DA BOMBA (l/h) (RPM) (ml/min - g/min)	201	201	201	201	201	201	201	201	201	201	201				
OS PARÂMETROS: VOL. DE AR, TEMP. DE ENTRADA, TEMP. DE SAÍDA, PRESSÃO DA PISTOLA E VEL. DO TAMBOR ESTÃO DE ACORDO COM A ESPECIFICAÇÃO? **	(SIM)	(SIM)	(SIM)	(X)SIM											
REALIZADO POR	Jd	Jd	Jd	()	()	()	()	()	()	()	()				

** Se "NÃO", citar o parâmetro que se encontra fora do especificado no campo "Observações" deste anexo e acionar a liderança e a Garantia da Qualidade conforme Desvios de Qualidade".

Observações: Sem registro de parâmetro dos Dr:2sh devido parada por temperatura de saída baixa. Jd 25/10/21
Sem registro de parâmetro dos Dr:3sh devido processo interrompido por problemas com torque -
luta de durão, requisiu entrada o engenheiro de máquinas. Jd 25/10/21 Revisando o Processo de 15:40. Dario
no Jd 25/10/21

① Erro de hora Jd 25/10/21

FONTE: Dados Internos da Empresa.

Um requisito da metodologia específica, diz que na fase do revestimento, durante a etapa de aplicação do comprimido revestido Rivaroxabana 15 mg a temperatura do ar de saída deve ficar dentro da faixa de 40 a 50 °C (média 46°).

Durante o controle em processo que é realizado a cada 15 minutos, como descrito no POP da empresa, foi possível detectar, pelo operador da Glatt Coater (equipamento utilizado para o revestimento), através do gráfico emitido que a temperatura havia estava fora dos padrões especificados, uma vez que apresentou a temperatura 42.4 °C.

A ação imediata tomada foi o acionamento do líder da fabricação e do especialista GQ. Após a aplicação da ferramenta 5W2H, pelo especialista GQ foram coletadas as seguintes informações:

- Quando? Dia 25 de outubro de 2021 as 9h e 15min no primeiro turno.
- Quem? O operador da Glatt Coater.
- Onde? Na sala de revestimento na Glatt Coater.

- Qual? Comprimido Revestido de Rivaroxabana 15 mg.
- Quanto? O lote inteiro.
- O que? Requisito: A metodologia especifica que a temperatura do ar de saída deve ficar dentro da faixa de 40 a 50 °C (Média 46°C). Não conformidade: O parâmetro de temperatura de saída do produto não estava atingindo o valor exigido na metodologia.

Após a aplicação da ferramenta de qualidade 5W2H, que é uma metodologia para definir e executar atividades ou montar planos de ação, foi efetuado o descarregamento do produto do equipamento e acionada a equipe de engenharia.

A área responsável pela detecção, neste caso a Fabricação, foi responsável por criar o evento no Sistema Phenix E-CAPA, seguindo todos os parâmetros especificados no POP da empresa. Posteriormente, o especialista GQ foi responsável por confirmar a relevância e apuração dos dados registrados na abertura do evento, tais como lote, produto, equipamentos, etc, na abertura do evento e deferir o evento no Sistema.

Após a aceitação do evento, o especialista GQ registrou a análise preliminar do evento gerando o nível de desvio de qualidade como especificado na metodologia, sendo o evento investigado classificado como menor, ou seja, sem impacto real em lotes.

O evento foi criado no Sistema Phenix E-CAPA como mostra a tabela 3 abaixo:

Tabela 3: Criação do Evento no Sistema Phenix E-CAPA

RESUMO DO EVENTO	
Título do evento: Comp. Rev. Rivaroxabana 15 mg (LOTE X)	
Data de gravação do evento: 09/NOV/2021 11:58:57 UTC-03:00	Data de detecção do evento: 09/NOV/2021 23:55:00 UTC-03:00
Conformidade BPx: Menor	Impacto do produto: Menor
Nível de desvio de qualidade:	Menor

Justificativa de atualização do nível de desvio da qualidade: O item "Impacto do Produto" foi reclassificado como menor, pois o defeito no equipamento não impactou no produto. Sendo assim, o nível do desvio de qualidade foi reavaliado com menor.					
Nível inicial de desvio de qualidade: Maior					
Referências externas: N/A					
Local: MÁQUINAS					
Síte: YY					
Nível de atividade: Engenharia					
Operação: Produção de semiacabado					
Lote relacionado: Não Potencial impacto em lote: Sim					
Produto(s) e Lote(s) Envolvido(s) Potencial impacto em lote: Sim					
Nome do Produto	Status	Decisão GQ	Código de Produto	Nº do Lote	Comentário de Lote
Sem produto	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
DESCRIÇÃO DO EVENTO					
Título do evento: Comp. Rev. Rivaroxabana 15 mg (LOTE X)					
Data do evento: 25/OUT/2021 09:15:00 UTC-03:00			Data de detecção do evento: 09/NOV/2021 23:55:00 UTC-03:00		
Criador do Evento: -----					
Líder da Investigação: -----					
Descrição do evento: Requisitos: Na fase de revestimento, durante a etapa de aplicação, a metodologia de produção do Comp. Rev. Rivaroxabana 15 mg especifica que a temperatura do ar de saída deve ficar dentro da faixa de 40 a 50 °C (média de 46°C). Não conformidade: No dia 25/10/2021, durante a fase de revestimento do lote de validação X do produto Comp. Rev. Rivaroxabana 15 mg, o processo de aplicação foi interrompido a partir das 09h15min devido ao parâmetro de temperatura de saída do produto não estar atingindo o valor exigido na metodologia.					
Informação preliminar: N/A					

Ações imediatas: O produto foi descarregado do equipamento e a engenharia foi acionada.
Arquivo(s) incluso(s): Guia geral: Evidência Controle em Processo - Gráfico fluxo de ar.pdf
Comentário: Evento aceito. Favor incluir com líder de investigação: CCC.
Aceitação pelo responsável da área: ----- 10/NOV/2021 21:35:23 UTC-03:00
Arquivo(s) Incluso(s): Sem arquivo
Comentário: N/A
Aceito pelo especialista GQ: --- 10/NOV/2021 21:54:17 UTC-03:00
Arquivo(s) incluso(s): Sem arquivo
DATA DE EXPIRAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO
Data de Expiração: 09/DEZ/2021 23:55:00 UTC-03:00
Data de Expiração: 09/DEZ/2021 23:55:00 UTC-03:00
Comentário: Será emitido um relatório provisório para prosseguir com a liberação do lote, visto que o processo foi acompanhado pelas áreas de validação e farmacotécnica, e após a finalização do relatório de validação do processo e das análises do produto pelo controle de qualidade, foi certificado que não houve impacto no lote envolvido, e que estes documentos conseguem suportar a defesa do lote em questão. De toda forma, o evento seguirá aberto para investigação da ocorrência, de modo a buscar causa raiz e a criação de capas efetivos para mitigação do problema. Não será necessária a extensão do prazo final da investigação.
AVALIAÇÃO PRELIMINAR DO EVENTO
GQ Decisão GQ
Avaliação preliminar do especialista: O item "Conformidade BPx" foi classificada como menor, pois não houve descumprimento de um procedimento ou prática BPx que resulte em uma falha, pois trata-se de uma falha no equipamento. O item " Impacto do Produto " foi classificado inicialmente como maior, pois o defeito no equipamento poderia ter causado impactos no produto em questão. Sendo assim, o nível do desvio de qualidade foi avaliado como maior.
Especialista GQ: ----- 22:04:35 UTC-03:00 10/NOV/2021
CAPA necessário: Sim

Comentário: N/A	
ER necessário: Sim	
Comentário: N/A	
ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO	
Etapa de correção necessária: Não	
Etapa nº 1: Etapa de investigação	
Descrição: Investigar de forma que determine a causa raiz que levou o equipamento a falhar, propondo ações que sejam eficientes para que outros desvios como estes não ocorram novamente.	
Data de expiração: 09/DEZ/2021 23:55:00 UTC-03:00	Tipo de
etapa: Etapa de investigação	
Status(s): Feito	
Arquivo(s) incluso(s):	
Responsável: ----	Data de
finalização: 06/DEZ/2021 10:27:07 UTC-03:00	
Etapa de investigação concluída por: ----	
ANÁLISE DE CAUSA PROFUNDA	
Método(s) de Resolução: Brainstorming	
Classificação de causa profunda	
Tipo	Tipo e subtipo de evento
Meios	Equipamento de manufatura
Desvio repetido: Não	
Comentário repetido: Foi verificado o período de três meses e não foram detectadas outras ocorrências.	
Ocorrência do evento: Nunca ocorrido	
Arquivo(s) incluso(s):	
Primeira barreira: N/A	Segunda barreira: N/A
CONCLUSÃO DA INVESTIGAÇÃO	
Conforme verificado na investigação acima, conclui-se que a causa raiz está relacionada à "Máquina - Peças Depreciadas / Desgastadas", uma vez que houve a necessidade de substituição da mangueira de ar comprimido, utilizada para acionamento das válvulas de entrada de vapor, pois estava furada. Visto que se trata de um lote acompanhado pelas áreas de validação e farmacotécnica, e após a finalização do relatório de validação de processo e das análises do produto pelo controle de qualidade, foi verificado que não houve impacto no lote envolvido e que estes documentos suportam a defesa do lote em questão. Como ação preventiva, será realizada uma revisão no plano do equipamento, para incluir a verificação anual	

das condições das mangueiras de ar de alimentação da válvula de vapor Glatt Coater, uma vez que esta ocorrência não é recorrente, conforme histórico do SAP.

FONTE: Dados Internos da Empresa.

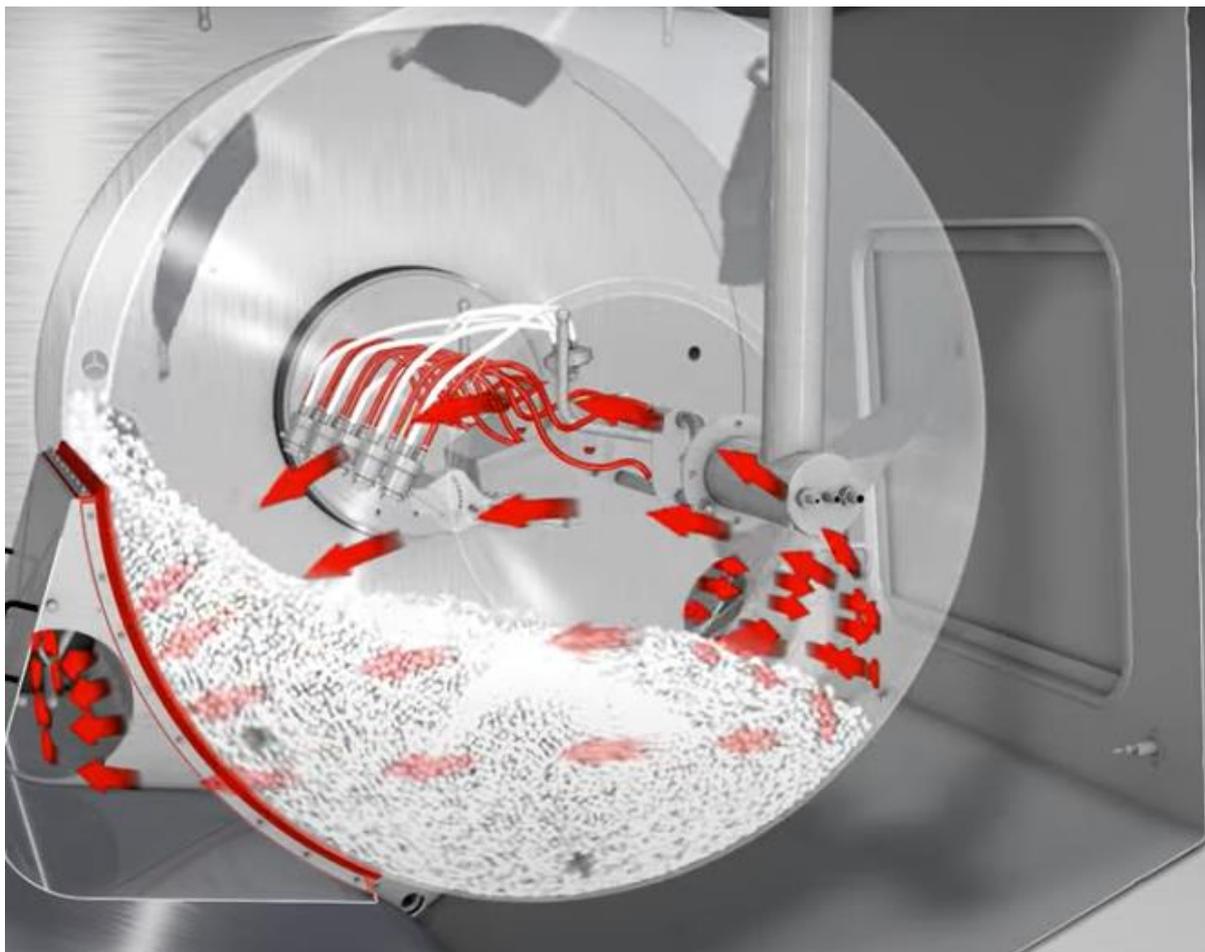
Para realização da investigação foram necessários conhecimentos multidisciplinares de modo a avaliar diferentes pontos como histórico, processos, procedimentos, registros, análises para determinar a causa raiz da não conformidade, ou seja, identificar qual ou quais fatores que contribuíram para o resultado indesejado, que se fossem eliminados ou modificados, teriam prevenido o acontecimento do mesmo.

Na etapa de investigação, foi realizada a análise da causa raiz que levou o equipamento a falhar, propondo ações que fossem eficientes para que outros desvios como estes não ocorressem novamente, a área envolvida teve um prazo de 20 dias para concluir esta etapa.

Após investigação concluiu-se que a causa raiz estava relacionada à “Máquina - Peças Depreciadas/Desgastadas”, uma vez que houve a necessidade de substituição da mangueira de ar comprimido utilizada para acionamento das válvulas de entrada de vapor, pois estava furada.

Abaixo, na figura 6 é possível visualizar o Fluxo de Ar que atua no equipamento de Revestimento - Glatt Coater®.

Figura 6: Fluxo de Ar – Glatt Coater®.



FONTE: GLATT, 2016.

O vazamento na mangueira de entrada do ar resultou na diminuição do fluxo de ar de entrada no ambiente fluidizado, onde ocorre a etapa de revestimento do produto. Isto fez com que, o fluxo interno de ar ficasse prejudicado, causando um aquecimento no ambiente interno e conseqüentemente, a diminuição da temperatura do ar na mangueira de saída.

Visto que se tratava de um produto lançamento que estava sendo acompanhado pela validação e pela farmacotécnica, e que após a finalização do relatório de validação de processo e das análises do produto pelo controle de qualidade, foi verificado que não houve impacto no lote envolvido e que estes documentos suportavam a defesa do lote em questão.

Como ação preventiva, foi realizada uma revisão no plano do equipamento, para incluir a verificação anual das condições das mangueiras de ar de alimentação da válvula de vapor do equipamento de revestimento, uma vez que esta ocorrência

não é recorrente, conforme histórico de registros de desvios no sistema utilizado pela empresa.

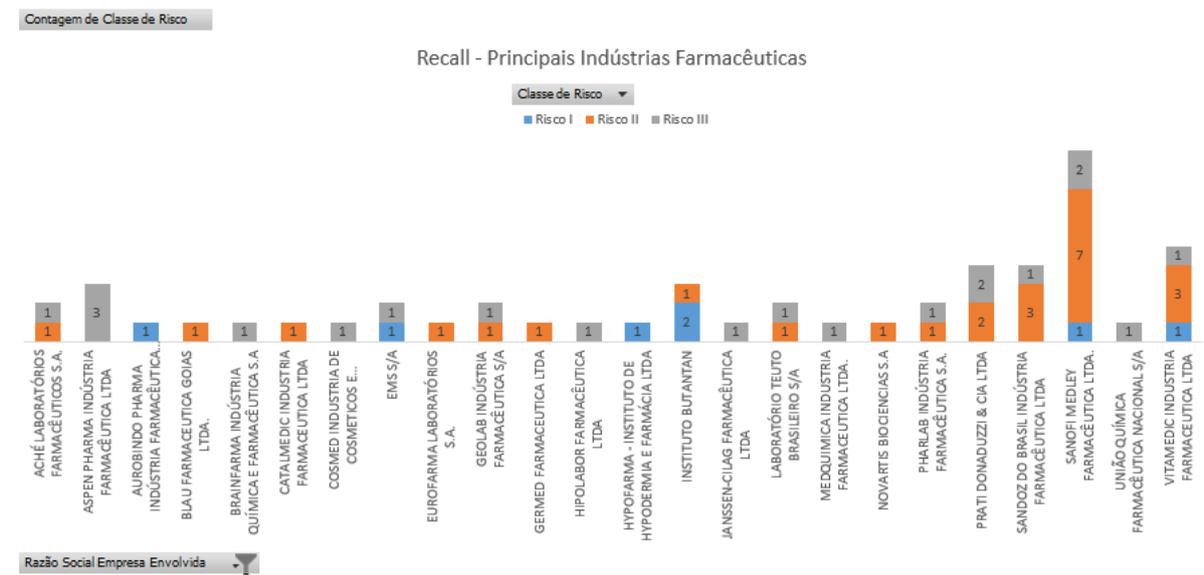
Sendo assim, após apuração dos fatos realizada pelo especialista GQ, o evento foi concluído e o lote teve sua decisão de utilização deferida, uma vez que não apresentava potencial impacto do desvio na qualidade, na segurança ou eficácia do lote.

Posteriormente a implementação do CAPA, foi realizado o Estudo de Eficiência das Ações (ER) que verifica a eficiência dos CAPAs concluídos. Foi acompanhado durante 3 meses e não houve reincidência do desvio, concluindo assim, que o CAPA foi eficiente.

Segundo notícia da FOLHA DE LONDRINA, o número de Recolhimento do Mercado (RECALL) de medicamentos aumentou 62% em 2021, em relação ao ano anterior, dentre eles os recalls obrigatórios e preventivos (ZANINI, 2022).

A figura 7 abaixo mostra o número de recalls feitos no período de 01 de janeiro de 2021 até 14 de abril de 2022 nas principais indústrias farmacêuticas, divididos pela classe de risco, sendo Classe I – baixo risco. Classe II – médio risco. Classe III – alto risco. Classe IV – máximo risco.

Figura 7: Recall – Principais Indústrias Farmacêuticas



FONTE: ANVISA, 2022.

Com base em registros de produtos com desvio de qualidade recolhidos do mercado no site da ANVISA, não foi encontrado nenhum caso de desvio de qualidade em lotes do medicamento referência Xarelto, tão pouco e em lotes de medicamentos genéricos Rivaroxabana. Também não foi encontrado nos registros de Recall no período de 01 de janeiro de 2021 até o dia 14 de abril de 2022 nenhum registro relacionado à causa raiz do desvio relatado.

Dentre os Recalls registrados neste período, estavam o recolhimento preventivo pela suposta presença de nitrosaminas, que são compostos químicos cancerígenos, recolhimento de medicamentos com divergência de informações nas embalagens primárias e secundárias, dentre outros.

7 CONCLUSÃO

As indústrias farmacêuticas precisam garantir a qualidade e segurança dos seus produtos e por se tratar de um mercado altamente competitivo, devem investir em ferramentas de qualidades e em inovações para terem credibilidade no mercado.

Os POPs reduzem as chances de ocorrência de uma não conformidade, porém, não as anulam. Portanto, as ferramentas de qualidade são essenciais para a investigação e identificação da causa raiz do desvio de qualidade.

Após investigação do desvio apresentado, foi possível concluir que o mesmo não apresentava impactos para o produto e conseqüentemente para o paciente, uma vez que ele foi classificado como “menor” e foi comprovado que se tratava de uma falha mecânica. Porém, para a indústria farmacêutica ele poderia trazer prejuízos financeiros, se tratando de um produto lançamento possível de sofrer atrasos em sua distribuição. Um lote acompanhado de desvio de qualidade só pode ser liberado após a conclusão da investigação.

Além disso, não foi encontrado na literatura nenhum desvio registrado com a mesma causa raiz, assim como também não foi registrado nenhum recall do produto referência e do produto genérico. Sendo assim, o produto teve sua decisão de utilização deferida e sem nenhum impacto na pureza, segurança e eficácia do produto.

8 REFERÊNCIAS

ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

BNDES. Como surge um novo medicamento? BNDES 1-1, **BNDES** - O banco nacional do desenvolvimento, 13 abr. 2018. Disponível em: <https://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/conhecimento/noticias/noticia/novos-medicamentos-cgee>. Acesso em: 4 mar. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO RDC Nº 658**, de 30, março 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 7 abr. 2022.

BRASIL. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Agências Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília, DF, 14 mar. 1996. Não paginado. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm. Acesso em 15 abr. 2022.

BRASIL. Lei no 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Agências Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília, DF, 10 fev. 1999. Não paginado. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm. Acesso em 06 abr. 2022.

BRASIL. LEI Nº 14.200 DE 02 DE SETEMBRO DE 2021. Altera a Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996 (Lei de Propriedade Industrial), para dispor sobre a licença compulsória de patentes ou de pedidos de patente nos casos de declaração de emergência nacional ou internacional ou de interesse público, ou de reconhecimento de estado de calamidade pública de âmbito nacional. **Agências Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília, DF, 02 set. 2021. Não paginado. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.200-de-2-de-setembro-de-2021-342651440>. Acesso em 15 abr. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Série CNS – Cadernos Técnicos Série A. Normas e Manuais Técnicos; n.133. **MANUAL OPERACIONAL PARA COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA**, Brasília - DF, ano 2002. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/biblioteca/livros/Manual_ceps.pdf. Acesso em: 14 abr. 2022.

CAON, S.; FEIDEN, I. R.; SANTOS, M. A. D. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 3, n. 1, p. 23-26, 2012.

EMS. EMS lança genérico do anticoagulante mais prescrito no brasil e amplia o acesso da população a tratamento. **EMS**, [S. l.], p. 1-1, 13 maio 2021. Disponível em:

<https://www.ems.com.br/ems-lanca-generico-do-anticoagulante-mais-prescrito-no-brasil-e-amplia-o-acess-release,1602.html#:~:text=O%20fim%20da%20prorroga%C3%A7%C3%A3o%20das,para%20tratamento%20de%20doen%C3%A7as%20graves>. Acesso em: 6 abr. 2022.

GLATT. Tablet Coating Technology. YouTube: GLATT, 08/03/2016. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=SXEduweiViw>. Acesso em: 16 abr. 2022.

HASENCLEVER, Lia. O mercado de medicamentos genéricos no Brasil. **Simpósio Franco-Brasileiro** “O Novo Direito da Propriedade Intelectual no Domínio da Saúde e dos Seres Vivos (implicações para o acesso aos medicamentos anti-retrovirais)”. Brasília, junho 2004.

INTERFARMA. Guia 2019. **Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa**. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>. Acesso em 03 abr. 2022.

INTERFARMA. Guia 2020. **Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa**. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>. Acesso em 03 abr. 2022.

LAGOEIRO, Bruno. Principais orientações na prescrição de anticoagulantes. Portal **PEBMED**. O maior portal de atualização em Medicina no Brasil. 19 out. 2018. Disponível em: <https://pebmed.com.br/principais-orientacoes-na-prescricao-de-anticoagulantes/>. Acesso em: 14 abr. 2022.

LEONARDI, EGLE. Como funciona a garantia da qualidade na indústria farmacêutica. **Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade - ICTQ**, 2020. Disponível em: <https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/251-como-funciona-a-garantia-da-qualidade-na-industria-farmaceutica>. Acesso em: 6 abr. 2022.

MOURA, Eduardo. Conduta de emergência em sangramentos pelos novos anticoagulantes. **PEBMED - O maior portal de atualização em Medicina no Brasil**, [S. l.], p. 1-1, 18 out. 2018. Disponível em: <https://pebmed.com.br/conduta-de-emergencia-em-sangramentos-pelos-novos-anticoagulantes/>. Acesso em: 14 abr. 2022.

PIRES, RAPHAEL. Aprenda a usar a matriz 5W2H nos jobs e tarefas da sua agência. **Rockcontent**, Blog, p. 1-1, 17 maio 2019. Disponível em: <https://rockcontent.com/br/blog/o-que-e-5w2h/#:~:text=5W2H%20quer%20dizer%205%20Ws,para%20a%20ag%C3%Aancia%20por%20exemplo>. Acesso em: 7 abr. 2022.

RAMACCIOTTI, Eduardo *et al.* Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **PUBMED**, [s. l.], 15 dez. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/34921756/>. Acesso em: 14 abr. 2022.

SALGADO, William. Não Conformidades - Como analisar causa raiz. **GuestQual**. [s.d.] Disponível em: <https://www.gestqual.com.br/como-realizar-a-analise-de-causa-raiz-de-uma-nao-conformidade/> Acesso em: 29 mar. 2022.

STUTZ, Vinícius J.; NUNES, Carlos P. NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS COMPARADOS COM A VARFARINA NA FA: Use of new oral anticoagulants compared to warfarin in atrial fibrillation. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, [S. l.], v. 1, p. 1-10, 2019. Disponível em: <http://unifeso.edu.br/revista/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/viewFile/1602/688>. Acesso em: 14 abr. 2022.

TELES, Jacqueline. Primeiro genérico após quebra de patente pelo STF já está nas farmácias. ABCFARMA A Conexão entre Informação, Indústria e Comércio, **ABCFARMA**, 27 maio de 2021. Disponível em: <https://site.abcfarma.org.br/primeiro-generico-apos-quebra-de-patente-pelo-stf-ja-esta-nas-farmacias/>. Acesso em: 4 abr. 2022.

XARELTO® rivaroxabana. [Bula]. São Paulo. **Bayer**. Disponível em: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/2021-03/Xarelto%2015%20mg%2020%20mg_Bula%20Paciente.pdf. Acesso em: 4 mar. 2022.

ZANINI, Fábio. Recall de medicamentos aumenta 62% em 2021. **Folha de Londrina**, [S. l.], p. Não paginado, 14 mar. 2022. Disponível em: <https://www.folhadelondrina.com.br/ultimas-noticias/recall-de-medicamentos-aumenta-62-em-2021-3180244e.html>. Acesso em: 16 abr. 2022.