

## A avaliação de risco sanitário como ferramenta para a realização de inspeção em fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos

Ana Luiza Chieffi e Isabel de Lelis Andrade Moraes

Núcleo de Farmacovigilância. Divisão Técnica de Produtos Relacionados à Saúde (Ditep). Centro de Vigilância Sanitária. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Brasil.

### Introdução

A partir da Constituição Federal de 1988, a Saúde tornou-se um direito social, juntamente com a alimentação, o trabalho, a moradia, o lazer, a segurança, a previdência social, a proteção à maternidade e à infância e a assistência aos desamparados. O Sistema Único de Saúde (SUS), criado a partir da Constituição, é constituído por ações e serviços públicos de saúde, integrando uma rede regionalizada e hierarquizada, e organizado de acordo com as diretrizes: descentralização, com direção única em cada esfera de governo; atendimento integral, com prioridade para as atividades preventivas, sem prejuízo dos serviços assistenciais e participação da comunidade. Compete ao SUS, atualmente por meio do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde da população e intervir nos problemas sanitários decorrentes da produção de bens e prestação de serviços. O controle sanitário da fabricação de medicamentos e insumos farmacêuticos é parte desta competência do SNVS, legalmente instituída pela Constituição de 1988, e regulada pela Lei 8.080/90.

Neste sentido, com objetivo de garantir a qualidade dos medicamentos, em 1995 foi instituído o Programa Nacional de

Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas (PNIF). Esse Programa tinha a finalidade de executar inspeções para avaliar a qualidade do processo de produção de produtos farmacêuticos e farmoquímicos. As inspeções realizadas por inspetores das diferentes unidades federativas, capacitados pelo Ministério da Saúde, serviriam para subsidiar a emissão ou cancelamento de licença de funcionamento e o processo de registro de produtos, além de efetuar vigilância sanitária em nível nacional e no âmbito do Mercosul. Nesse mesmo ano, foram publicados regulamentos referentes às Boas Práticas de Fabricação (BPF) para produção de medicamentos e Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), e criados roteiros de inspeção para fiscalização de tais atividades. Tais normas foram elaboradas a partir de conceitos e recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), com o intuito de disciplinar o campo produtivo do setor farmacêutico no Brasil e no Mercosul. A vivência do PNIF no Estado de São Paulo permitiu, sob a coordenação do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVS/SP), a estruturação de corpo de inspetores estaduais capacitados e aptos a realizarem inspeções para verificação do cumprimento das BPF nas empresas instaladas no território paulista.

Uma das diretrizes do SUS é a descentralização político-administrativa, com direção única em cada esfera de governo, com ênfase na descentralização dos serviços para os municípios. O que significou, até o final da década de 1990, um amplo processo de descentralização das ações de vigilância Sanitária no Estado de São Paulo, levando a responsabilidade sanitária ao ente municipal. Destaca-se que, na capital, esse processo se manteve sob a responsabilidade sanitária estadual e, em 2012, houve a descentralização.

Apesar do processo de descentralização político-administrativa normatizado pelo SUS, foi necessária a continuidade do apoio técnico estadual às inspeções em fabricantes de medicamentos e IFA, sob a coordenação do CVS/SP, para atender às diretrizes do PNIF.

Vale considerar que o maior número de fabricantes se encontra instalado neste estado. O parque farmacêutico é representado por aproximadamente 130 fabricantes de medicamentos e 35 fabricantes de insumos farmacêuticos ativos, correspondendo a 70% e 50% do parque nacional, respectivamente. No caso específico desses fabricantes, apesar da descentralização da emissão da licença sanitária e dos demais procedimentos administrativos, para os municípios que possuem estabelecimento fabril, as inspeções contaram com a participação de inspetores estaduais na composição das equipes inspetoras.

Atualmente, a verificação do cumprimento de BPF para fabricantes de medicamentos e IFA é realizada com base nas RDC

nº 17/2010 e nº 69/2014, ambas não possuem mais roteiros. Assim, o técnico trabalha com os conceitos estabelecidos nas normas técnicas para avaliação do impacto das não conformidades verificadas durante as inspeções.

No final da década de 1990, criada a Anvisa, esta instituiu o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). Nesse momento, foi necessário organizar o processo de inspeção para atender aos pleitos do CBPF das empresas. Por consequência, observa-se uma desvalorização da licença de funcionamento e a duplicidade de critérios e conceitos que culminaram na caracterização de dois tipos de inspeção com olhares diferentes. Uma inspeção para subsidiar a emissão da licença de funcionamento, que contava com uma equipe constituída por técnicos municipais, e outra para subsidiar a concessão do CBPF, com equipe de técnicos municipais, estaduais e federais. O processo de inspeção ficou fragilizado no SNVS pela duplicidade de ações e discrepância entre os níveis de expertise dos inspetores envolvidos.

O SNVS tem sido objeto de avaliações a fim de ter suas funções regulatórias qualificadas por organizações internacionais, como: OMS, em 2008, na fabricação de vacinas e imunobiológicos; Organização Panamericana da Saúde (Opas), em 2010, na fabricação de medicamentos; União Europeia (UE), em 2013, na fabricação de IFA; e a candidatura para participação do Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), em 2014. Este último, órgão multinacional que agrega atualmente 43 organismos sanitários de diferentes países, e representa uma referência internacional na harmonização e

regulamentação de práticas relacionadas à indústria farmacêutica. Essas qualificações ocorrem por meio de auditorias para verificação da harmonização e padronização das ações, independentemente do ente do SNVS executor da ação.

Como procedimentos preparatórios para auditoria da Opas em 2010, a Anvisa convocou representantes do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e do Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde (Conasems). Como resultado, foi constituído um “Grupo de Trabalho Tripartite”, instituído pela Portaria nº 511/2010, que legitimou o processo. O objetivo foi a elaboração de documentos e Procedimentos Operacionais Padrão (POP) para harmonização do processo de inspeção sanitária, para verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação.

Nesse mesmo ano, no âmbito do Sistema Estadual de Vigilância Sanitária (Sevisa), o CVS/SP ampliou a discussão com representantes dos Grupos de Vigilância Sanitária (GVS) e os gestores e técnicos das vigilâncias sanitárias municipais, onde estão instaladas indústrias de medicamentos, e coordenou a construção de um fluxo de trabalho referente ao processo de inspeção e avaliação e encaminhamento do relatório de inspeção de fabricantes de medicamentos pelo CVS/SP à Anvisa.

O resultado dos trabalhos do Grupo Tripartite foi a publicação da RDC Anvisa nº 47/2011. Essa RDC foi o primeiro documento no âmbito do SNVS que trata de um Sistema da Garantia da Qualidade (SGQ) para as ações de Vigilância Sanitária e instituiu o Manual

de Garantia da Qualidade para assegurar que os padrões de qualidade adequados sejam harmonizados, implantados e mantidos. Posteriormente, essa normativa foi substituída pela RDC 34/2013.

A adoção de um sistema de qualidade por todos os entes do SNVS garante consistência às ações executadas e, conseqüentemente, o reconhecimento do SNVS como um órgão que atende aos padrões regulatórios estabelecidos internacionalmente.

Em 2013, o CVS/SP, incentivado pela instituição dos documentos da qualidade no SNVS, e frente à necessidade de preparação para receber a auditoria da UE, elaborou e aprovou os documentos da Gestão da Qualidade em Vigilância Sanitária. Atualmente, como resultado dos trabalhos, o CVS/SP conta com 14 POP harmonizados, sendo estes relacionados a elementos gerais do Sistema de Gestão da Qualidade, bem como a operacionalização das atividades de inspeção em fabricantes de medicamentos, IFA e Produtos para Saúde.

A auditoria da UE teve como finalidade estreitar as relações internacionais para exportação de IFA para a Europa. O processo de auditoria durou dois anos, e foi realizado em duas etapas. O Brasil foi aprovado com condições na auditoria da UE, que incluem assegurar que os Sistemas da Garantia da Qualidade de estados e municípios sejam operantes.

Em relatório conclusivo, as autoridades europeias apontaram, entre outras questões, a divergência entre as inspeções que subsidiam a licença de funcionamento

e a emissão do CBPF. Estabeleceram, ainda, a necessidade de garantir que a frequência, duração e conteúdo de inspeções de verificação de BPF nos estabelecimentos produtores de IFA devam ser baseados em uma avaliação de risco com equivalente efeito ao disposto nos Procedimentos da Comunidade Europeia. Identificou que o atual modelo de descentralização não atende de maneira eficiente o controle sanitário dos estabelecimentos fabris. Salienta-se que aproximadamente 60% desses estabelecimentos estão localizados em municípios de pequeno e médio porte. Tendo em vista a inviabilidade de manutenção de corpo técnico especializado e apto para a realização das ações pelo município, a ação da vigilância sanitária estadual é imprescindível. Cumpre esclarecer que o município que dispõe de um único estabelecimento fabril não possibilita a prática necessária para o desenvolvimento da expertise requerida para o processo de inspeção. Embora o processo de descentralização da vigilância sanitária esteja avançado, a realidade demonstra que há necessidade de assegurar que as ações de maior complexidade sejam efetivas e eficazes.

Outro apontamento foi a necessidade de garantir que os SGQ das autoridades estaduais e municipais responsáveis pelo controle e aplicação de BPF em fabricantes de IFA estejam implementadas e operando com um efeito equivalente às disposições dos procedimentos da UE.

O processo de auditoria foi um catalisador para iniciar mudança no processo de trabalho da Vigilância Sanitária. Neste sentido, a Anvisa elaborou estratégia de planejamento com a definição da

frequência, duração e escopo das inspeções para verificação do cumprimento das BPF baseada no risco sanitário atribuído aos fabricantes. A ferramenta construída foi fundamentada em documentos do PIC/S e da Comunidade Europeia.

A análise de risco permite categorizar os estabelecimentos farmacêuticos de acordo com seu índice de risco, possibilitando definir a frequência da inspeção. O índice de risco é determinado por meio da combinação do risco intrínseco, com o risco regulatório do estabelecimento. Sendo o risco intrínseco inerente da complexidade das instalações, processos e produtos de um determinado estabelecimento, combinado com a criticidade potencial da falta destes produtos para o SUS. O risco regulatório é uma estimativa, baseada nos dados da última inspeção, que reflete o nível de cumprimento das BPF.

A utilização dessa nova ferramenta possibilitou que a avaliação desses estabelecimentos deixasse de ser subjetiva e permitisse a classificação deles de forma harmonizada pelos entes do SNVS, em Satisfatória, Exigência ou Insatisfatória, fortalecendo, assim, as ações do sistema.

Para fins de planejamento de inspeções, foi criado também um procedimento que padroniza a categorização das não conformidades encontradas nas empresas durante a inspeção. Essa categorização permite o agrupamento de estabelecimentos de acordo com seus riscos regulatórios, ou seja, de acordo com o grau de atendimento das BPF.

A partir desses novos procedimentos, os fabricantes de medicamentos e IFA

situados no Estado de São Paulo foram classificados com base no Risco Sanitário Associado (Índice de Risco). Esse novo procedimento possibilitou o agrupamento dos estabelecimentos de acordo com o grau de cumprimento das BPF, e viabilizou o planejamento das inspeções com enfoque no risco sanitário. Assim, o Índice de

Risco A, corresponde a um índice de risco baixo e frequência reduzida de inspeção (de 24 a 36 meses); B, corresponde a um índice de risco médio e frequência moderada de inspeção (de 12 a 24 meses) e C, corresponde a um índice de risco alto e frequência intensiva de inspeção ( $\geq 12$  meses), tabela 1.

**Tabela 1.** Categorização de fabricantes de medicamentos e IFA. Estado de São Paulo, 2015

Índice de Risco	Tipo de fabricante	
	Medicamentos**	IFA
A	44	11
B	20	14
C	14	8
Sem categorização*	04	2
Total	82	35

\*empresas interdidas ou no início de suas atividades.

\*\*não constam as empresas situadas na cidade de São Paulo.

A categorização possibilitou a previsão e a elaboração de plano anual para o agendamento de inspeção única para verificação do cumprimento de BPF, que subsidiará tanto a concessão da licença de funcionamento quanto do CBPF em todos os fabricantes de medicamentos do Estado de São Paulo.

A primeira experiência de definição de Índice de Risco dos estabelecimentos fabricantes de medicamento e IFA foi realizada pelo CVS/SP, com apoio da Anvisa no início de 2015, tendo como resultado a distribuição dos fabricantes paulistas nas categorias A, B e C, conforme tabela 1.

## Conclusão

Destacamos como grande avanço no processo de trabalho da Vigilância Sanitária do estado de São Paulo a harmonização da conduta com a realização de inspeção única, com duração e escopo definidos em procedimentos padronizados pelo SNVS, para subsidiar a concessão da emissão da licença de funcionamento e do CBPF.

Ressaltamos a mudança de paradigma no processo de trabalho com definição da frequência das inspeções com base no risco sanitário. A ferramenta possibilitou um olhar diferenciado da Vigilância Sanitária, com

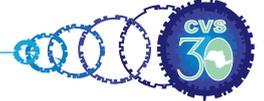
a frequência intensiva de inspeção para os estabelecimentos com índice de risco alto e diminuição da frequência de inspeção nos estabelecimentos com índice de risco baixo, e com isso a otimização da utilização dos recursos disponíveis.

Contudo, para o alcance da excelência no Sevisa, ainda há desafios a serem superados, como: criação de unidade dedicada no CVS/SP para o gerenciamento do SGQ; a estruturação de equipe centralizada de inspetores estaduais sob coordenação do CVS/SP para realização das inspeções em fabricantes de medicamentos e IFA e avaliação de relatório por par técnico.

---

#### Bibliografia Consultada

1. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. São Paulo: Imesp: 1988.
2. Brasil. Lei n.º 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, 20 de setembro de 1990.
3. Brasil. Portaria SVS/MS nº 17, de 03 de Março de 1995.
4. Brasil. Portaria SVS/MS nº 15 de 06 de Março de 1995.
5. Brasil. Portaria SVS/MS nº 16 de 06 de Abril de 1995.
6. Brasil. RDC Anvisa nº 17/2010. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme o Anexo I da presente Resolução.
7. Brasil. RDC Anvisa nº 69/2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
8. Resolução nº 460, de 14 de setembro de 1999.
9. Portaria Anvisa nº 511/2010.
10. Resolução RDC Anvisa 47/2011.
11. Resolução RDC 34/2013. Institui os procedimentos, programas e documentos padronizados, a serem adotados no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para padronização das atividades de inspeção em empresas de medicamentos, produtos para a saúde e insumos farmacêuticos e envio dos relatórios pelo sistema CANAIS.
12. Site CVS. <http://www.cvs.saude.sp.gov.br> (acessado em 15/06/2016)
13. Anvisa. COMPILADO DE PROCEDIMENTOS DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2015. Revisão 005. Superintendência de Inspeção Sanitária, Anvisa. [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Compilado%20Procedimentos%20SNVS%20Vers%C3%A3o%20005%20\(1\).pdf](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Compilado%20Procedimentos%20SNVS%20Vers%C3%A3o%20005%20(1).pdf) (acessado em 30/05/2016)



14. PI 037-1 – A recommended model for risk-based inspection planning in the GMP environment. Pharmaceutical Inspection Convention PIC/S, Janeiro/2012.
  
15. INS/GMP/499073/2006 - compilations of community procedures document - a model for risk-based planning for inspections of pharmaceutical manufacturers. EMA, Junho/2013.