

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO, PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
Instituto de Tecnologia em Fármacos
Fundação Oswaldo Cruz

Bruno de Biscuccia Ferreira Cesar

**Análise do Gerenciamento do Controle de Mudanças em
uma Empresa Multinacional Farmacêutica**

Rio de Janeiro

2014

BRUNO DE BISCUCCIA FERREIRA CESAR

**Análise do Gerenciamento do Controle de Mudanças em uma
Empresa Multinacional Farmacêutica**

Dissertação de Mestrado apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães

Rio de Janeiro

2014

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

C421a Cesar, Bruno de Biscuccia Ferreira.

Análise do gerenciamento do controle de mudanças em uma empresa multinacional farmacêutica. / Bruno de Biscuccia Ferreira Cesar. – Rio de Janeiro, 2014.

xvi, 83f. il : 30 cm.

Orientador: Jorge Lima Magalhães

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2014.

Bibliografia: f. 77-83

1. Indústria Farmacêutica. 2. Controle de Mudança. 3. ANVISA.
4. Gestão da Inovação. 5. Gestão do Conhecimento. 6. Título

CDD 615.1

BRUNO DE BISCUCCIA FERREIRA CESAR

Análise do Gerenciamento do Controle de Mudanças em uma Empresa Multinacional Farmacêutica

Dissertação de Mestrado apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Aprovado em _____.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães (Presidente da Banca – Orientador)
(Farmanguinhos / FIOCRUZ)

Prof.^a Emérita Dr.^a Adelaide Maria de Souza Antunes
(Instituto Nacional de Propriedade Industrial / INPI e UFRJ)

Prof.^a Dr.^a Suzana Borschiver
(EQ / UFRJ)

Prof.^a Dr.^a Wanise Borges Gouvea Barroso
(Farmanguinhos / FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2014

DEDICATÓRIA

Juju, Sophia e Chiara, meus amores, sem vocês nada disso seria possível. Obrigado pelo apoio, carinho e compreensão. Essa vitória não é só minha, é nossa!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades. Aos meus pais que foram o instrumento para concretizar o precioso dom que recebi do universo: “a vida”.

À minha amada esposa Juliana, pelo carinho, dedicação, paciência e incentivo.

Às minhas duas pérolas preciosas: Sophia e Chiara, por compreender minhas ausências e omissões.

A todos os amigos e familiares que compartilharam da minha caminhada e àqueles que mesmo distantes torceram por mim.

À minha empresa, por me proporcionar um sonho que parecia impossível.

À Farmanguinhos / FIOCRUZ, por disponibilizar toda sua magnífica estrutura e corpo docente.

Aos meus colegas de turma, por quem tive o prazer de conviver por pouco mais de dois anos, compartilhando experiências profissionais, incentivos e momentos fantásticos.

Ao Prof. Dr. Fernando Medina, por ter iniciado, com muita atenção e generosidade, a orientação desta dissertação.

À Prof.^a Dr.^a Erika Martins de Carvalho, por entender as dificuldades enfrentadas ao longo destes dois anos e meio de luta, por ter me feito acreditar que era possível dar a volta por cima, e principalmente por ter me colocado nas mãos de um grande orientador.

Ao Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães, por abraçar uma causa praticamente impossível, e em pouquíssimo tempo hábil, ter conseguido me orientar com muito empenho e dedicação, abrindo mão, por muitas vezes, de sua agenda profissional atribulada, e dos momentos em famílias, inclusive nos finais de semana.

Aos demais professores da instituição, que dedicaram seu tempo e sabedoria para que minha formação acadêmica fosse um aprendizado de vida.

Finalmente, a todos que fizeram parte desta longa e salutar jornada, meu muito obrigado!

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.”

Abraham Lincoln

RESUMO

CESAR, Bruno de Biscuccia Ferreira. *Estratégia para o Gerenciamento do Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica*. 2014. 67f. Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

A indústria farmacêutica apresenta-se, no contexto do cenário globalizado atual, relevantemente dinâmica e inovadora. Tal dinâmica está estritamente relacionada às mudanças de tecnologias empregadas pelas empresas que vem sendo, ao longo das últimas décadas, flexíveis o suficiente para se adaptarem à nova realidade das práticas empresariais, refletidas em ganhos financeiros maiores, em menores intervalos de tempo. Perante este panorama recente e promissor, o componente “qualidade” encontra-se intrínseco em todas as etapas produtivas, desde a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novos fármacos até a obtenção e disponibilização do medicamento propriamente dito. Este processo de monitoramento da qualidade é regido, quer seja por organismos internacionais, como *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), entre outros, bem como por nacionais, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no caso do Brasil. As normas estabelecidas pela ANVISA para o mercado industrial farmacêutico nacional estão descritas, atualmente, através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de Abril de 2010. Dentre outras diretrizes, a melhoria contínua é um dos principais pilares abordados por esta legislação, na qual atividades relacionadas ao armazenamento, produção, distribuição, entre outras, ligadas direta ou indiretamente ao fluxo de manufatura de medicamentos, passam por constantes alterações, à medida que novos conhecimentos científicos e atributos regulatórios são contemplados. Muitas vezes, a busca por ações de melhorias contínuas podem culminar em resultados inesperados, em razão da falta de planejamento e análise robusta das possíveis conseqüências e impactos destas aos processos. Em geral, mudanças estão sempre ocorrendo dentro das organizações, também em razão de falhas de processo e desvios de qualidade. Neste sentido, a RDC 17 ratifica o conceito de controle de mudanças, ferramenta de qualidade que possui a finalidade de assegurar que um determinado produto ou processo não sofrerá mudanças capazes de afetar sua segurança, qualidade e eficácia. O controle de mudanças é um elemento-chave das Boas Práticas de Fabricação, sendo considerado um dos mais críticos na indústria farmacêutica, por sua complexidade e decorrência, uma vez que procedimentos de controle de mudanças inadequados podem trazer diversos prejuízos e inconvenientes. A sistemática de gerenciamento destas mudanças possuem natureza preventiva e visam atuar diretamente na manutenção dos parâmetros de qualidade, custos e exposição regulatória, correlacionados às indústrias farmacêuticas. Assim, essa dissertação objetiva avaliar e mensurar a importância da relação entre Gerenciamento do Controle de Mudanças e riscos associados à qualidade, exposição regulatória e custos da qualidade na indústria farmacêutica, bem como apresentar os resultados provenientes do estudo de caso.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica. Controle de Mudança. Gestão do Conhecimento. Gestão da Inovação. ANVISA.

ABSTRACT

CESAR, Bruno de Biscuccia Ferreira. Estratégias for the management of the Change Control in the Pharmaceutical Industry. 2014. 67f. Professional Master Thesis in Management, Reserch and Development in the Pharmaceutical Industry – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

The pharmaceutical industry presents itself, in the context of the current global scenario, relevantly dynamic and innovative. Such dynamic is strictly related to changes of technologies applied by companies, that have been, over the last decades, flexible enough to adapt to the new reality of business practices. Towards this recent and promising panorama, component "quality" is inherent in all production stages, from Research and Development (R&D) of new drugs to acquisition and availability of the drug itself. This process of quality monitoring is governed either by international organizations, such as Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), among others, as well as the national entities, like Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), in the Brazil case. Standards established by ANVISA for the national pharmaceutical industrial market are described nowadays by the Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) number 17 of 2010. Among other guidelines, continuous improvement is one of the main pillars covered by this legislation, in which activities related to storage, production, distribution, among other things, directly or indirectly linked to the flow of manufacturing drugs, undergo constant change as new scientific knowledge and regulatory attributes are contemplated. Often, the quest for continuous improvement actions may culminate in unexpected results, due to the lack of planning and robust analysis of the possible consequences and impacts of these processes. In a way, changes are always occurring within organizations, also because of process deviations and quality failures. In this sense, the RDC 17 ratifies the concept of change control, quality tool that has the purpose of ensuring that a particular product or process does not suffer changes that could affect, negatively, safety, quality and efficacy. Change control is a key element of the Good Manufacturing Practices and is considered one of the most critical in the pharmaceutical industry, and due to its complexity, since inadequate control procedures change can bring many losses and inconveniences. The systematic management of these changes have a preventive nature, and are intended to act directly on maintenance of quality parameters, costs and regulatory exposure, correlated to pharmaceutical industries.

Keywords: Pharmaceutical Industry. Change Control. Knowledge Management. Innovation Management. ANVISA.

Sumário

APRESENTAÇÃO	xvi
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Objetivos 10	
1.1.1. Objetivos Gerais 10	
1.1.2. Objetivos Específicos 10	
1.2. Metodologia 10	
2. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	14
2.1. Cenário Global 14	
2.2. Cenário Nacional 21	
3. QUALIDADE	25
3.1. Gestão da Qualidade 25	
3.1.1. Boas Práticas de Fabricação para a Indústria Farmacêutica 26	
3.1.1.1. Garantia da Qualidade 28	
3.2. Mudanças na Indústria Farmacêutica 29	
3.2.1. Gerenciamento dos Riscos para Controle de Mudanças 29	
4. CONTROLE DE MUDANÇA	33
4.1. Pré-Requisitos 33	
4.2. Requisitos 34	
4.2.1. Responsabilidades por Área 35	
4.2.2. Comitê de Mudanças 36	
4.2.3. Etapas do Fluxo de Controle de Mudanças 37	
4.2.4. Funcionamento do Sistema 41	
4.3. Relação entre gerenciamento de controle de mudanças e riscos associados 44	
4.3.1. Riscos associados à qualidade dos produtos farmacêuticos 44	
4.3.2. Riscos associados à exposição regulatória 45	
4.3.3. Riscos associados ao custo da qualidade 47	

5. ESTUDO DE CASO DO GERENCIAMENTO DE CONTROLE DE MUDANÇAS EM UMA INDÚSTRIA MULTINACIONAL FARMACÊUTICA.....	49
5.1. Resultados associados à qualidade dos produtos farmacêuticos	63
5.1.1. Desvios de Qualidade	63
5.1.2. Reclamações Técnicas	64
5.1.3. Recolhimento de Produtos	65
5.1.4. Produto devolvido	66
5.1.5. Reprocesso	67
5.1.6. Produto Rejeitado	68
5.2. Resultados associados à exposição regulatória	69
5.3. Resultados associados ao custo da qualidade	72
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação ilustrativa da produção industrial farmacêutica no fim do século XIX.....	15
Figura 2 – Representação ilustrativa da evolução dos conceitos de qualidade ao longo da história.....	25
Figura 3 – Representação ilustrativa das etapas previstas de um fluxo de Controle de Mudanças.....	38
Figura 4 – Representação ilustrativa das vantagens e desvantagens do formulário em papel de Controle de Mudanças.....	42
Figura 5 – Representação ilustrativa das vantagens e desvantagens do formulário eletrônico de Controle de Mudanças.....	43
Figura 6 – Principais atividades relacionadas ao gerenciamento de Controle de Mudanças.....	50
Figura 7 – Exemplo de Controle de Mudança e Planos de Ação.....	62
Figura 8 – Conclusão do relatório de renovação do CBPF, no ano de 2010.....	70
Figura 9 – Conclusão do relatório de renovação do CBPF, no ano de 2010, após cumprimento de exigência.....	70
Figura 10 – Conclusão do relatório de renovação do CBPF, no ano de 2012.....	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Contribuição, em dólares, para o crescimento do Mercado Farmacêutico Global.....	4
Gráfico 2 – Desenvolvimento de novas moléculas, representado por país.....	5
Gráfico 3 – <i>Ranking</i> de investimentos em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), por setor industrial.....	17
Gráfico 4 – Montante investido em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), em bilhões de dólares.....	17
Gráfico 5 – Faturamento anual, em bilhões de dólares, e crescimento percentual, entre os anos de 2008 e 2017 (estimativa).....	18
Gráfico 6 – Margem de lucro líquida das onze maiores indústrias farmacêuticas do mundo, em bilhões de dólares, acumulada entre os anos de 2003 e 2012.....	20
Gráfico 7 – Mercado farmacêutico regional.....	21
Gráfico 8 – Faturamento do Mercado Farmacêutico - Brasil.....	23
Gráfico 9 – Custo Total da Qualidade.....	48
Gráfico 10 – Percentual de desvios abertos por ano.....	63
Gráfico 11 – Número de Reclamações Técnicas recebidas, por ano, em partes por milhão (ppm).....	64
Gráfico 12 – Percentual de devoluções recebidas por ano.....	66
Gráfico 13 – Número de lotes reprocessados por ano, em percentagem.....	67
Gráfico 14 – Número de lotes rejeitados por ano, em percentagem.....	68

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Ranking do Mercado Farmacêutico Global.....	7
--	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Desenvolvimento de novas moléculas, representado por país, em segmentos farmacêuticos.....	6
Tabela 2 – Margem de lucro líquida das onze maiores indústrias farmacêuticas do mundo, em bilhões de dólares, acumulada entre os anos de 2003 e 2012.....	19
Tabela 3 – Custo de Produção de um lote de produto terminado.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CEME	Central de Medicamentos
CIS	Complexo Econômico e Industrial da Saúde
CM	Controle de Mudanças
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Instituto Oswaldo Cruz
FMEA	Análise de Modo e Efeito de Falha
FMECA	Análises de Modos, Efeitos e Criticidade das Falhas
FTA	Árvore de Análise de Falhas
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
GQ	Garantia da Qualidade
GQT	Gestão da Qualidade Total
HCAN	<i>Health Care for America Now</i>
HACCP	Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle
HAZOP	Análise de Operabilidade de Perigos
HIV	<i>Human Immunodeficiency virus</i>
HMP	Histórico de Mudanças do Produto

ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IMS	<i>Intercontinental Marketing Services</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LAQI	<i>Latin American Quality Institute</i>
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
OMS	Organização Mundial da Saúde
PHA	Análise Preliminar de Perigo
PMV	Plano Mestre de Validação
POP	Procedimento de Operação Padrão
PPM	Partes por Milhão
P&D	Pesquisa & Desenvolvimento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPP	Revisão Periódica de Produtos
R&D	<i>Research and Development</i>
SAC	Serviço de Atendimento ao Cliente
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINDUSFARMA	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
VISA	Vigilância Sanitária
TQM	<i>Total Quality Management</i>
UF	Unidade Farmacêutica
WHA	<i>World Health Assembly</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica teve origem nas revoluções que remontam os séculos XVIII e XIX: a revolução intelectual e industrial ocorridas na Europa e Inglaterra respectivamente (ACHILLADELIS, 1999). Nestes períodos as revoluções foram catalisadas através de tecnologias desenvolvidas por cientistas capacitados diante dos mistérios do mundo natural. Naquela época as grandes pandemias, que assolavam as populações, serviram de fomento para questões de saúde pública. Deu-se assim o isolamento de princípios ativos, iniciado desde a era de Paracelsus (1493-1541), perpassando a descoberta da morfina, o desenvolvimento da farmacologia, as políticas públicas de saúde e respectivos avanços médicos, bem como o advento da industrialização (MAGALHÃES et al, 2012)

Achilladelis *et al.* (1999) ressaltaram que, no período entre o início de produção industrial das substâncias químicas ativas isoladas na Europa do século XIX e o pós-guerra (Segunda Guerra Mundial), a indústria farmacêutica passou por um grande crescimento. Os Estados Unidos passaram a liderar o processo de crescimento da indústria farmacêutica mundial, cujo ambiente institucional gerou grande fluxo de inovações tecnológicas, contribuindo com a manutenção da posição de liderança da indústria americana mesmo após a reconstrução europeia.

O cenário mundial após a Segunda Guerra serviu de berço para a empresa farmacêutica moderna, com incremento da competitividade das empresas através de estratégias de internacionalização de suas atividades. As indústrias conquistaram posição de liderança no desenvolvimento das estruturas corporativas e práticas de marketing e vendas. Tal fato garantiu o retorno dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento e a lucratividade da indústria farmacêutica em todo o mundo.

O mercado farmacêutico pode ser descrito como complexo e sujeito a peculiaridades de políticas públicas e industrial de cada país. Os produtos desta indústria por sua vez, são distribuídos em várias classes terapêuticas e com uma grande variedade de apresentações ao consumidor final (JACOBZONE, 2000).

Os medicamentos são produtos elaborados com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. São formas farmacêuticas

tecnicamente acabadas que contêm o fármaco, geralmente associado com excipientes farmacotécnicos (BRASIL, 1999).

De acordo com a categoria registrada, as apresentações¹ dos medicamentos são estabelecidas por cada laboratório autorizado a comercializar o produto, que segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA²), podem ser classificadas em:

- Medicamento de Referência³: Produto inovador, registrado junto ao órgão federal responsável pela vigilância sanitária (ANVISA) e comercializados no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente.
- Medicamento Genérico: similar ao de referência, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária, além dos testes de biodisponibilidade⁴ e equivalência farmacêutica⁵;
- Medicamento Similar⁶: produto que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente⁷ ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

¹ Forma pela qual os medicamentos são produzidos e comercializados. Exemplo: comprimidos, cápsulas, cremes, pomadas, injetáveis etc.

² Agência Nacional de Vigilância Sanitária criada pela Lei nº. 9.782/99.

³ No Brasil, a patente de um medicamento inovador é válida por 20 anos.

⁴ A biodisponibilidade relaciona-se à quantidade e à velocidade de absorção do princípio ativo do medicamento para a corrente sanguínea. Quando dois medicamentos apresentam a mesma biodisponibilidade no organismo, sua eficácia clínica é considerada comparável (ANVISA, 2007).

⁵ Dois produtos são farmacêuticamente equivalentes, se contêm a mesma quantidade da mesma substância ativa, na mesma forma farmacêutica, se tem padrões idênticos ou comparáveis e se estão indicados para administração pela mesma via. Entretanto, equivalência farmacêutica não necessariamente acarreta equivalência terapêutica, tendo em vista que as diferenças nos excipientes e/ou no processo de fabricação podem conduzir a diferenças no desempenho do produto.

⁶ Com as Resoluções RDC nº.134, de 29 de maio de 2003 e 17 de 02/03/2007 da ANVISA, as empresas tiveram de adequar-se às novas exigências para medicamentos similares, dentre elas, a obrigatoriedade de testes de equivalência farmacêutica para a renovação do registro.

⁷ São medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

As vendas farmacêuticas globais totais, no ano de 2013, alcançaram cerca de US\$ 980 bilhões, com perspectivas de ultrapassar US\$ 1 trilhão em 2014, e US\$ 1,2 trilhões em 2016. Alguns dos motivos desse cenário são o crescimento de vendas de medicamentos genéricos, frente aos de referência e similares, e o forte crescimento do mercado *pharmerging*⁸, como visualizado no gráfico 1, destacado em vermelho. O gráfico sinaliza o percentual da representatividade financeira, em dólares, para cada país / região, relativa aos anos de estudo. Percebe-se que os países integrantes do cenário *pharmerging*, indicados pelas cores azul-claro, verde-escuro e roxo, possuem uma representatividade considerável nos últimos anos, frente aos demais países estudados. O termo *pharmerging*, segundo a IMS Health (*Intercontinental Marketing Services*), é a nova classificação adotada para definir os 17 mercados emergentes, de alto potencial em crescimento farmacêutico. É previsto que a expansão no faturamento farmacêutico seja em torno de US\$ 90 bilhões e que permitirá desta forma, um crescimento anual de 48% na economia mundial. Ainda é indicado no estudo mudanças significativas no cenário econômico global e de saúde, incluindo aumento dos níveis de acesso e financiamento à saúde (IMS HEALTH, 2014).

Este cenário situa-se como o grande protagonizador desse sucesso nos últimos tempos, onde se estima um crescimento em vendas, até 2020, na ordem de 48%, correspondente ao montante de US\$ 90 bilhões no mercado *pharmerging*. Quando se analisa isoladamente o Brasil, a tendência em faturamento também é crescente, com vendas de aproximadamente de US\$ 25 bilhões e no ranking mundial caminha para a quarta posição até 2015 (IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, 2013; MAGALHAES, JL; ANTUNES, AMS; BOECHAT, N, 2012).

⁸ Termo criado pelo IMS Health para definir os mercados emergentes com elevado potencial de crescimento na indústria farmacêutica. Dentre os países que fazem parte, encontram-se o BRIC (Brasil, Rússia, Índia e China), Indonésia, Tailândia, México etc.

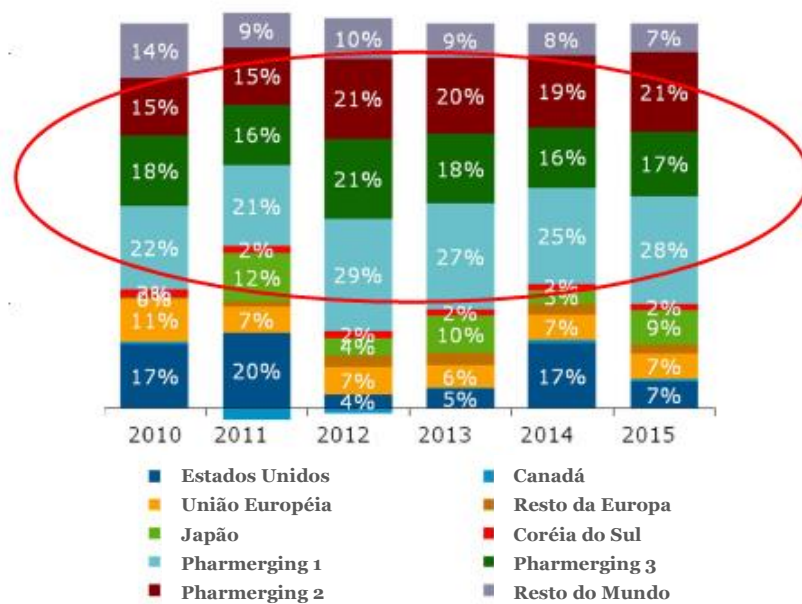


Gráfico 1: Contribuição, em dólares, para o crescimento do Mercado Farmacêutico Global.
 Fonte: IMS Institute for Healthcare Informatics, 2012.

A indústria farmacêutica é dinâmica e inovadora e a sua dinâmica está associada às mudanças nas tecnologias empregadas pelas empresas que foram flexíveis o suficiente para se adaptar à nova realidade das práticas empresariais (ACHILLADELIS E ANTONAKIS, 2001).

Esta afirmação pode ser confirmada pelo fato de que hoje existem medicamentos para quase todas as enfermidades, além de estarem cada vez mais seguros e eficazes, contribuindo para a melhoria da expectativa e qualidade de vida. Este cenário vem se fortalecendo na agenda governamental e na sociedade, refletindo em uma atenção farmacêutica mais consistente.

O mercado farmacêutico brasileiro de medicamentos é dominado por empresas internacionais (60%), com plantas de produção e/ou formulação instalada no país. As empresas com capital nacional são responsáveis por cerca de 40% desse setor. O crescimento das empresas brasileiras deu-se ao longo dos últimos anos, pelo aumento do consumo de genéricos no país (lei de genéricos de 1999), e pelo esforço de modernização, refletida no aumento de investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) no país (PALMEIRA, 2012). No gráfico 2, observa-se a representatividade do Brasil, dentro do mercado *pharmerging*, no contexto de desenvolvimento de novas moléculas. O eixo das ordenadas (y) traz a informação

da percentagem de novas moléculas disponíveis em cada mercado, traduzidas como *New Molecular Entities* (NME), enquanto o eixo das abcissas (x) mostra os países em estudo, separados em Desenvolvidos (*Developed*) e Emergentes (*pharmerging*). As barras em roxo representam a disponibilidade de NME desenvolvidas entre os anos de 2006 e 2010, no ano de 2011, enquanto as barras em amarelo mostram a disponibilidade prevista destas mesmas moléculas, no ano de 2016, por país.

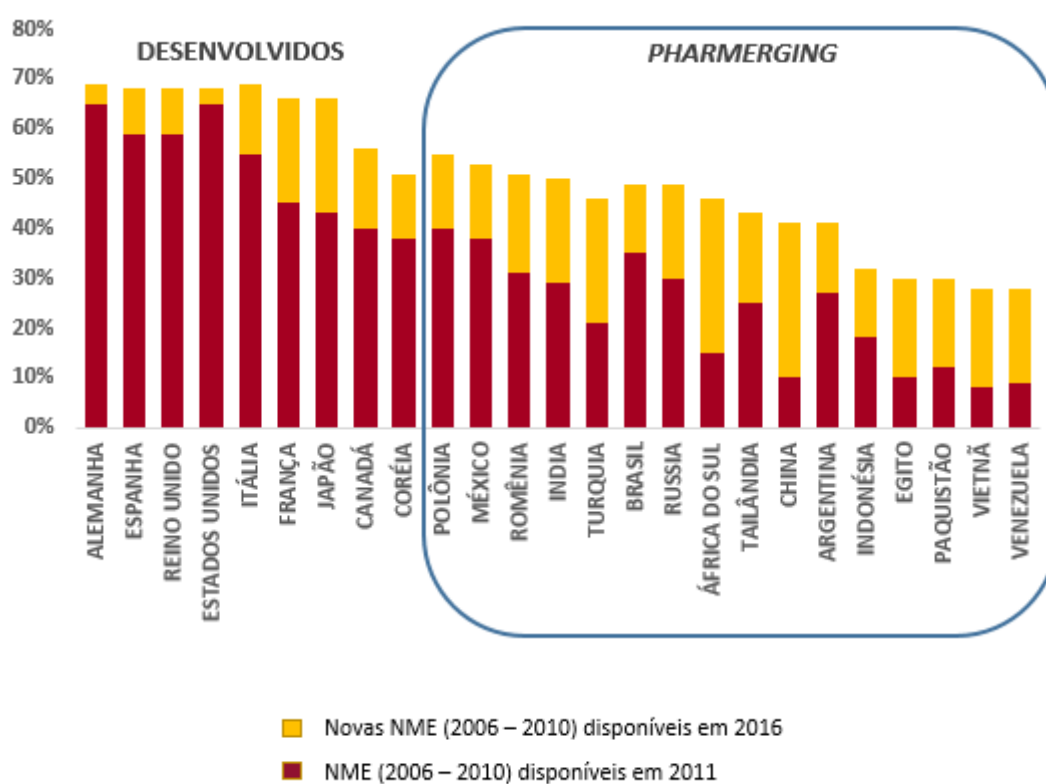


Gráfico 2: Desenvolvimento de novas moléculas, representado por país.
 Fonte: IMS Institute for Healthcare Informatics, 2012.

No que se refere aos investimentos em medicamentos, observa-se na tabela 1 que empresas líderes do mercado mundial dedicam as suas pesquisas e desenvolvimentos em segmentos específicos que atendam às necessidades de suas populações e tenha retorno financeiro muito mais rápido, tais como, anti-infecciosos e anti-virais, analgésicos, cardiovasculares e anti-diabéticos.


	GLOBAL	EUA	JAPÃO	ALEMANHA	FRANÇA	ESPAÑA	ITÁLIA	R. UNIDO	CANADÁ	CORÉIA	BRASIL	RUSSIA	INDIA	CHINA
TOTAL	140	91	61	91	64	83	76	84	54	51	47	40	39	14
% TOTAL	-	65%	44%	65%	46%	59%	54%	60%	39%	36%	34%	29%	28%	10%
ANTI-VIRAIS	14	7	14	7	9	6	6	6	6	7	6	5	3	2
DOR	8	4	3	4	1	5	5	4	3	2	-	-	2	-
PRESSÃO ARTERIAL	8	6	3	4	4	4	4	4	2	1	2	3	-	-
CARDIOVASCULAR	18	13	6	14	7	13	12	12	7	7	7	3	6	2
SISTEMA NERVOSO	17	10	4	12	8	10	8	11	6	4	6	5	7	2
DERMATOLÓGICO	4	2	3	3	1	2	2	2	1	2	2	-	2	-
DIABETES	5	3	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4
GASTROINTESTINAL	8	5	1	3	3	2	1	3	3	1	1	-	2	-
HORMONAIIS	7	3	2	5	2	5	3	3	-	6	-	1	2	-
SISTEMAIMUNOLÓGICO	10	9	5	9	7	9	8	9	5	1	3	3	1	-
METABOLISMO	3	2	1	2	2	3	2	2	-	1	-	-	1	-
ONCOLÓGICO	22	17	10	15	13	11	13	14	12	9	9	10	4	4
OFTALMOLÓGICO	4	2	3	2	1	2	2	2	2	3	2	1	-	-
OUTROS	5	3	2	3	1	2	1	3	-	1	-	2	-	-
RESPIRATÓRIO	5	3	3	3	2	3	3	3	2	1	3	1	3	-
VACINAS	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	-

Tabela 1: Desenvolvimento de novas moléculas, representado por país, em segmentos farmacêuticos

Fonte: IMS Institute for Healthcare Informatics, 2012.

No ano de 2009, a indústria farmacêutica colocou no mercado mundial aproximadamente 700 produtos novos por mês, incluindo genéricos e os provenientes de biotecnologia. Segundo a IMS Health, o mercado de biotecnológicos se manterá crescente nos próximos anos, tendo para o ano de 2015 o seguinte ranking do mercado farmacêutico global: Estados Unidos, Japão, China, Alemanha, França, Brasil, Itália, Índia, Espanha, e Rússia (ver quadro 1). No quadro em questão, os triângulos invertidos, em vermelho, indicam quantas posições determinado país decaiu no *ranking* global, no período de 5 anos, enquanto que os triângulos em azul mostram a evolução de cada país no *ranking*, no mesmo período citado. Cabe destacar que o Brasil sequer aparecia neste ranking no início do século XXI. No ano de 2005 estava na 10^a posição, alcançando a 7^a em 2010, ultrapassando países como Canadá, Reino Unido, Espanha, Rússia e Índia (IMS HEALTH, 2014).

Rank	2005	Index	Rank	2010	Index	Rank	2015	Index
1	EUA	100	1	EUA	100	1	EUA	100
2	Japão	36	2	Japão	33	2	Japão	36
3	França	14	3 ▲ ⁶	China	13	3	China	31
4	Alemanha	14	4 ▼ ²	Alemanha	13	4	Alemanha	14
5	Itália	9	5 ▼ ¹	França	13	5	França	13
6	Reino Unido	7	6 ▲ ³	Itália	9	6 ▲ ¹	Brasil	12
7	Espanha	7	7 ▼ ¹	Brasil	8	7 ▼ ¹	Itália	9
8	Canadá	7	8 ▲ ⁴	Espanha	7	8 ▲ ⁴	Índia	8
9	China	6	9 ▼ ¹	Canadá	7	9 ▼ ¹	Espanha	8
10	Brasil	5	10 ▼ ⁴	Reino Unido	7	10 ▲ ¹	Rússia	7
11	México	4	11 ▲ ⁵	Rússia	4	11 ▼ ¹	Canadá	6
12	Austrália	4	12 ▲ ³	Índia	4	12 ▼ ²	Reino Unido	6
13	Coreia	3	13 ▼ ¹	Austrália	4	13 ▲ ⁸	Venezuela	6
14	Turquia	3	14 ▼ ³	México	4	14 ▲ ²	Turquia	5
15	Índia	2	15 ▼ ²	Coreia	4	15	Coreia	5
16	Rússia	2	16 ▼ ²	Turquia	4	16 ▼ ³	Austrália	4
17	Holanda	2	17 ▲ ²	Polônia	2	17 ▼ ³	México	4
18	Bélgica	2	18 ▼ ¹	Holanda	2	18 ▲ ⁵	Argentina	3
19	Polônia	2	19 ▼ ¹	Bélgica	2	19 ▼ ²	Polônia	3
20	Grécia	2	20	Grécia	2	20 ▼ ¹	Bélgica	2

 Alterações no ranking a cada 5 anos

Quadro 1: Ranking do Mercado Farmacêutico Global.
 Fonte: IMS Institute for Healthcare Informatics, 2012.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os componentes para uma política nacional de medicamentos, são: legislação⁹, regulação¹⁰ e diretrizes; garantia de qualidade farmacêutica; seleção de medicamentos; sistema adequado de abastecimento, estocagem e distribuição; estratégia econômica (organização e regulamentação do mercado farmacêutico; promoção do equilíbrio entre o setor privado e público; e mecanismos de financiamento apropriados para acesso a medicamentos essenciais); uso racional de medicamentos; pesquisa e desenvolvimento de medicamentos e investimento na formação de recursos humanos (WHO, 2009).

Neste panorama promissor da indústria farmacêutica, o componente “qualidade” está intrínseco em todas as etapas produtivas, desde a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novos fármacos até a obtenção do medicamento

⁹ Conjunto de leis sobre determinada matéria.

¹⁰ Norma, preceito ou regulamento por que se deve reger uma corporação, um indivíduo etc.

propriamente dito. Este processo de monitoramento da qualidade é regido quer seja por organismos internacionais, como *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), entre outros, bem como por nacionais, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no caso do Brasil.

As normas estabelecidas pela ANVISA para o mercado farmacêutico estão presentes na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de Abril de 2010. As diretrizes transcritas nesta RDC inspiram-se nos *guidelines* do FDA (exemplo: *Good Manufacturing Practices*), e *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Desta forma, as indústrias farmacêuticas são reguladas por estas normas e inspecionadas periodicamente (MORETTO, 2011).

Considerando este arcabouço legislativo para atender as exigências de qualidade, requeridas para os produtos farmacêuticos, A RDC faz menção a conceitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), que estão atrelados a processos de melhoria contínua.

A melhora contínua é o foco da própria RDC nº 17/2010, onde as atividades relacionadas ao armazenamento, produção, e distribuição de medicamentos passam por constantes alterações, determinadas pela legislação sanitária, conforme novos conhecimentos científicos são disponibilizados. Novos conhecimentos envolvem moléculas inovadoras, novas indicações terapêuticas para os atuais princípios ativos, assim como envolvem atualizações de maquinário de produção e equipamentos de controle de qualidade e, também, nova formatação da documentação de qualidade (BRASIL, 2010).

Com o intuito de atender aos processos de melhoria contínua, parâmetros são estabelecidos pelas empresas farmacêuticas, como por exemplo, redução do número de defeitos de fabricação em seus medicamentos. Estes defeitos são indesejáveis por dois motivos: alto custo, que leva a diminuição da confiança do cliente no produto ou serviço, e o custo de corrigir defeitos que é maior do que evitar que aconteçam (LAQI, 2012).

As atividades de armazenamento, produção e distribuição de medicamentos não admitem falhas. O único objetivo destas atividades deve ser disponibilizar o

produto sem avarias, uma vez que o paciente consumidor de medicamentos não dispõe da possibilidade de testar a qualidade do produto adquirido (ANVISA, 2010).

Neste sentido, a RDC 17 ratifica o conceito de controle de mudanças, também conhecido como *change control*, conceito este já outrora conhecido pelas indústrias farmacêuticas, devido a preconização das BPF pelo FDA. Este controle objetiva estabelecer uma sistemática para propor, documentar, classificar, avaliar, aprovar, implementar e acompanhar as mudanças e alterações definitivas ou temporárias, que estão relacionadas de forma direta ou indireta com o desenvolvimento, registro, fabricação, acondicionamento e análise dos medicamentos produzidos (BRASIL, 2010).

O controle de mudanças é um elemento-chave das BPF, sendo um dos elementos mais críticos na indústria farmacêutica, uma vez que processos de mudança inadequados podem criar um enorme risco de não cumprimento dos requisitos regulatórios e de conformidade dos produtos e serviços prestados. A fabricação de medicamentos é um dos empreendimentos mais regulados no mundo, em virtude do pré-requisito dos pacientes pela máxima segurança, qualidade e eficácia. A orientação dos órgãos reguladores internacionais e nacionais reforça claramente a importância da implementação de um controle eficaz sobre os processos de mudança como componente crítico em um sistema da qualidade, a fim de que este seja capaz de automatizar o gerenciamento de mudanças e garantir, conseqüentemente, a conformidade com as leis e outros documentos normativos (MORETTO; CALIXTO, 2011).

Dado a relevância do tema em questão, esta dissertação se propõe a demonstrar a importância de se ter uma estratégia para o gerenciamento do controle de mudanças na indústria farmacêutica. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica confrontando-os com os resultados reais de uma indústria multinacional farmacêutica.

1.1 OBJETIVO

1.1.1 Objetivo geral

Mostrar a importância do Gerenciamento do Controle de Mudanças e os riscos associados à qualidade dos produtos farmacêuticos, exposição regulatória e custos da qualidade, no estudo de caso realizado em uma empresa multinacional do ramo farmacêutico, localizada no município do Rio de Janeiro, Brasil.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar os principais indicadores relacionados à qualidade dos produtos, exposição regulatória e custos da qualidade para a indústria farmacêutica;
- Extrair e analisar os resultados após aperfeiçoamento da sistemática de Gerenciamento do Controle de Mudanças na empresa estudada, no intervalo compreendido entre os anos de 2010 e 2014;
- Fornecer resultados com embasamento teórico e prático para construção de um novo modelo de Gerenciamento de Controle de Mudanças para utilização em empresas do ramo farmacêutico;
- Disponibilizar informações consistentes e relevantes, de forma a poder contribuir, caso pertinente, para futuras atualizações das legislações vigentes no Brasil.

1.2 METODOLOGIA

Foi utilizada a metodologia diretamente baseada em levantamentos a partir de dados bibliográficos em bases indexadas, e, da mesma forma, pesquisas exploratórias dentro de uma empresa farmacêutica, sobre o tema de estudo. O estudo de caso baseou-se em acompanhamento teórico e prático das atividades diárias do gerenciamento da ferramenta de controle de mudanças na empresa em questão. Foram consultados procedimentos, normas e guias internos da empresa.

Também foram realizados pesquisas bibliográficas em livros, guias específicos da área, legislações vigentes, como seguem:

- ❖ SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>);
- ❖ Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>); Capes (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>);
- ❖ Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos de Farmanguinhos, situado em <http://biblioteca.far.fiocruz.br/> ;
- ❖ Scopus (<http://www.scopus.com/home.url>);
- ❖ Bireme (<http://www.bireme.br/php/index.php>);
- ❖ ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>);
- ❖ Comut (www.comut.ibict.br/comut).

Dentre os termos pesquisados nas bases indexadas como palavras-chave, foram:

- ❖ controle de mudanças (*change control*);
- ❖ garantia da qualidade (*quality assurance*);

- ❖ boas práticas de fabricação (*good manufacturing practicies*);
- ❖ indústria farmacêutica (*pharmaceutical industry*);
- ❖ custos da qualidade (*quality costs*);
- ❖ assuntos regulatórios (*regulatory affairs*);
- ❖ gerenciamento de riscos (*risk management*).

Cabe destacar, que para os termos pesquisados, foram utilizados operadores “booleanos”, a fim de aumentar o espectro de resultados e, conseqüentemente, o cruzamento dos dados e respectivas informações a serem analisadas e posteriormente extraídos os principais tópicos, dados etc., para a presente dissertação.

Acrescenta-se às buscas realizadas, consultas em portais e bases de dados oficiais como Agências Reguladoras, Ministérios, Secretarias etc. Para tanto, seguem-se:

- ❖ www.anvisa.gov.br/estatisticas
- ❖ www.saude.gov.br
- ❖ www.ans.gov.br
- ❖ <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?acao=11&id=31990>
- ❖ <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2011/default.shtm>
- ❖ http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/imprensa/noticias/noticias_arquivos/032.624-2013-1%20Fisc%20Saude.pdf
- ❖ www.progenericos.org.br/index.php/mercado

Para a obtenção dos dados relativos a adequação/aperfeiçoamento da ferramenta de Controle de Mudança em uma indústria farmacêutica, usou-se da prerrogativa da autorização concedida ao autor desta dissertação, quando da liberação do mesmo pela própria empresa farmacêutica, à época da inscrição, seleção e aprovação do mesmo para realizar o presente trabalho como Mestrado em Farmanguinhos/FIOCRUZ. Nesse sentido, o autor teve a “liberdade” de acompanhar os processos internos e de rotinas de sua Empresa Farmacêutica, no que tange ao Controle de Mudança e, ao longo do processo, propor respectivas melhorias necessárias. Cabe ressaltar, que o nome da Empresa não é mencionado por se tratar de uma Indústria privada multinacional. Contudo, registra-se que os dados são reais, mas plotados “genericamente” para demonstrar a evolução e respectivos resultados para ações futuras.

Desta forma, após o levantamento dos dados estatísticos (antes e após implementação de melhorias), foram obtidos, processados em Microsoft Office Excel 2013® e, posteriormente, montados gráficos e plotados no trabalho, ao qual ao longo do estudo, confrontados com às legislações vigentes e guias e/ou recomendações obtidas das bases anteriormente descritas, para a realização da presente dissertação.

2 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

2.1 Cenário Global

A Indústria farmacêutica teve origem em meados do século XIX, com o aperfeiçoamento das técnicas experimentais nas áreas químicas e farmacológicas. As primeiras companhias surgiram nos Estados Unidos e Europa, sendo a maior parte delas, através de pequenos empreendimentos nacionais, como por exemplo, farmácias de manipulação. Os farmacêuticos e donos destas farmácias costumavam manufacturar alguns produtos que, às vezes, se constituíam em medicamentos bem sucedidos, sob o aspecto comercial. Desta forma, passaram a ser industrializados e revendidos para farmácias menores (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003).

A produção industrial farmacêutica moderna trilhou sua origem a partir de duas principais fontes: boticários que se baseavam em produção por atacado de drogas como a morfina, quinina, e estriçnina em meados do século XIX, e empresas químicas que estabeleceram laboratórios de pesquisa e aplicações médicas descobertas para seus produtos começando na década de 1880 . A Merck , por exemplo, começou como uma pequena loja de boticário em Darmstadt, na Alemanha, em 1668, só começando a produção por atacado de drogas na década de 1840. Da mesma forma, outras empresas mundialmente reconhecidas na atualidade, e importantes no desenvolvimento do setor, como Schering na Alemanha, Roche na Suíça, Wellcome na Inglaterra e Abbott, Smith Kline, Eli Lilly e Squibb nos EUA, iniciaram suas atividades como boticários e fornecedores de drogas entre o início dos anos 1830 e final dos 1890. Outras empresas, cujos nomes carregam reconhecimento até os dias de hoje começaram com a manufatura de produtos químicos orgânicos, especialmente corantes, antes de se dedicarem a fabricação de produtos farmacêuticos. Estas incluem Agfa, Bayer e Hoechst na Alemanha, Ciba, Geigy e Sandoz na Suíça, Imperial Chemical Industries na Inglaterra, e Pfizer nos EUA (BOWDEN, 2005). A figura 1 ilustra os primórdios do processo de produção industrial farmacêutico, no fim do século XIX.



Figura 1: Representação ilustrativa da produção industrial farmacêutica no fim do século XIX.
Fonte: BOWDEN, 2005.

A partir da terceira década do século XX, o mundo testemunhou um *boom* de invenções farmacêuticas, principalmente com avanços no desenvolvimento de vitaminas sintéticas, sulfonamidas, antibióticos, hormônios (tiroxina, oxitocina, corticosteróides, e outros), psicotrópicos, anti-histamínicos e novas vacinas, vários destes representando, inteiramente, novas classes de medicamentos. Mortes na infância foram reduzidas à metade, enquanto que mortes maternas resultadas por infecções durante o parto diminuiu em mais de 90%. Doenças como tuberculose, difteria e pneumonia puderam ser tratadas e curadas pela primeira vez na história da humanidade (JACOBZONE, 2000).

O otimismo global, provocado pelos resultados provenientes das novas invenções farmacêuticas, mobilizou médicos, políticos e cientistas, de forma significativa, entre as décadas de 1960 e 1980. Os avanços médicos tornaram possível identificar compostos responsáveis por bloquear processos fisiológicos específicos. As principais inovações, partir de então, tiveram como base medicamentos cardiovasculares (começando com anti-hipertensivos e betabloqueadores na década de 1960, seguido de bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) e medicamentos redutores do colesterol nas décadas de 1970 e 1980), tranqüilizantes, antidepressivos, anti-histamínicos, medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais, contraceptivos orais, terapias contra o câncer, e medicamentos para controlar os sintomas da doença de Parkinson e ataques de asma. Durante os anos 1960 e 70, novos instrumentos foram inseridos no processo de descoberta de medicamentos,

incluindo ressonância magnética nuclear e cromatografia líquida de alta pressão. (WONGTSCHOWSKI, 2002).

Durante as duas últimas décadas do século XX, a indústria farmacêutica proporcionou uma nova onda de medicamentos para o mercado, principalmente nas áreas de sistema nervoso central, tratamento para infecções virais e retrovirais (incluindo terapias para o HIV / AIDS), e câncer. Ao mesmo tempo, a síntese de novos medicamentos biotecnológicos, e compostos tais como a insulina, este último historicamente extraído a partir de animais, passaram ser produzidos com um maior grau de pureza, em moléculas ou organismos geneticamente modificados (BOWDEN, 2005).

Influenciado pelos processos inovatórios ocorridos principalmente nas últimas décadas do século XX, o setor farmacêutico se caracteriza, atualmente, por ser um mercado competitivo de forte dinâmica, centrado nas atividades de pesquisa e desenvolvimento, produção industrial e comercialização, com altos investimentos e estratégia de competição focada na diferenciação de produtos. Pode ser considerada uma das atividades mais globalizadas do mundo, tendo, principalmente através das multinacionais, grande importância no cenário econômico internacional (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003). O gráfico 3 compara, em percentagem, os níveis de investimento em pesquisa e desenvolvimento global, entre diversos setores industriais, tais como os setores farmacêutico e biotecnológico, tecnologia da computação, automóveis e peças automotivas, entre outros.

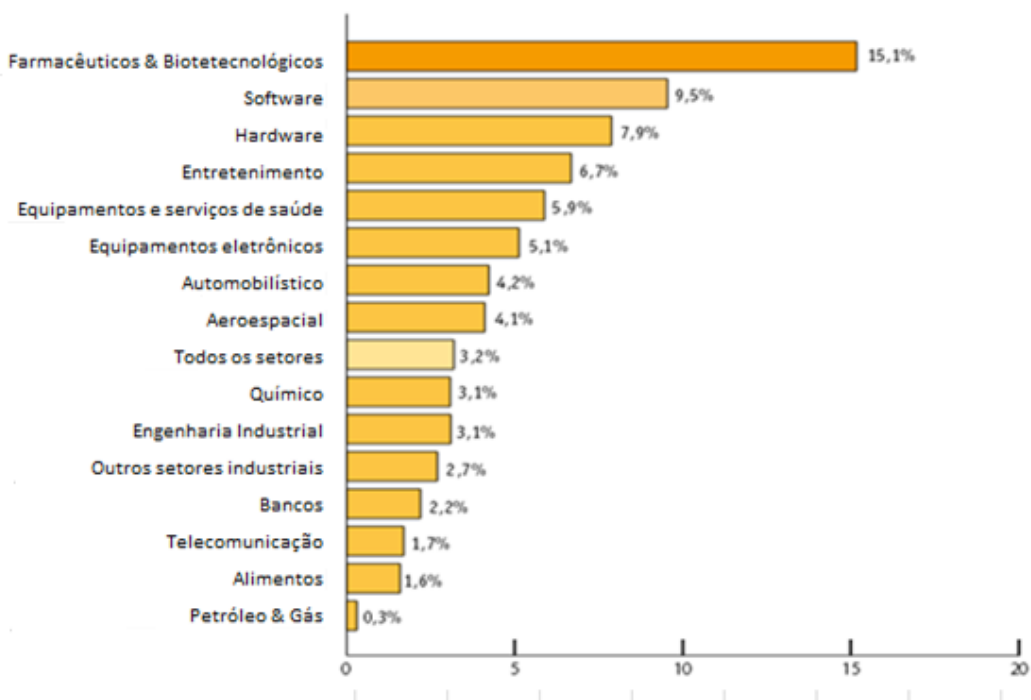


Gráfico 3: Ranking de investimentos global em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), por setor industrial.

Fonte: *EU Industrial R&D Investment Scoreboard, European Commission, 2012.*

O gráfico 4 mostra o montante global investido pelas indústrias farmacêuticas, em bilhões de dólares, nas atividades de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), entre os anos de 2002 e 2010.

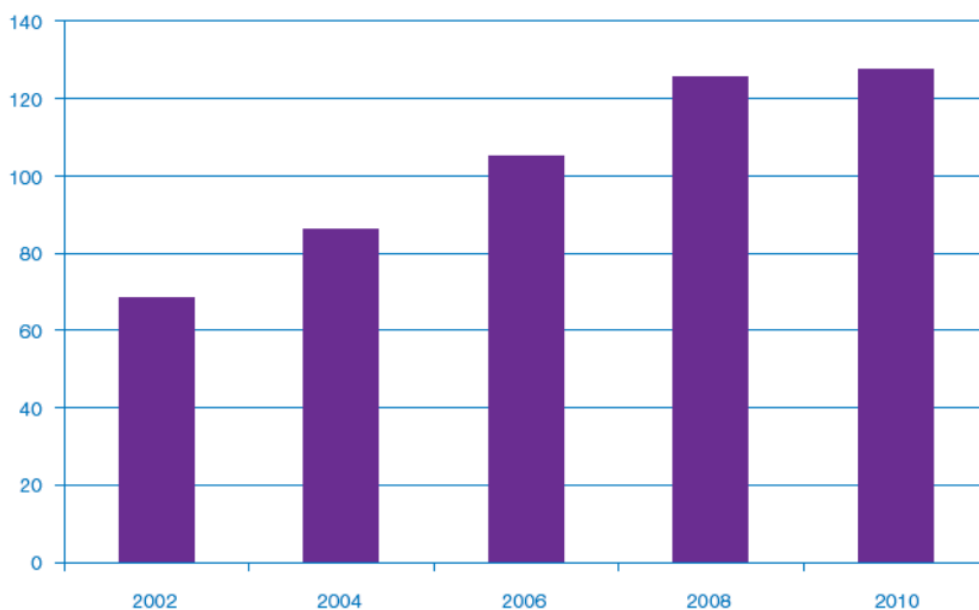


Gráfico 4: Montante investido em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), em bilhões de dólares.

Fonte: *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, 2012.*

O mercado farmacêutico mundial, impulsionado pelos altos investimentos anuais em P&D, aliados a fatores intrínsecos e extrínsecos como a crescente influência do acesso à saúde, refletido pelas políticas públicas governamentais, a elevação das taxas de expectativa de vida da população, o aumento da incidência de determinadas doenças crônicas, a disseminação rápida de novas doenças, e a tendência de substituição de tratamentos invasivos por preventivos e contínuos, tem apresentado resultados consideravelmente satisfatórios, ano após ano. Conforme trabalho publicado pela IMS Health e apresentado através do gráfico 5, no qual o eixo das ordenadas do lado esquerdo indica o montante de vendas, em bilhões de dólares (representado pelas barras em azul), e o eixo do lado direito o percentual de crescimento (representado pelo gráfico em linhas), o mercado farmacêutico mundial ultrapassou o valor de 900 bilhões de dólares em faturamento em 2012, com previsão de alcançar a marca de 1 trilhão em 2014. A taxa de crescimento, entre os anos de 2008 e 2012 obteve resultados positivos, oscilando entre 2,5 e 7,3% ao ano. A estimativa para 2017 inclui valores entre 6 e 8%, podendo superar assim, o melhor resultado em dez anos, obtido em 2009.



Gráfico 5: Faturamento anual, em bilhões de dólares, e crescimento percentual, entre os anos de 2008 e 2017 (estimativa).

Fonte: IMS Health Market Prognosis, 2012.

A influência do mercado farmacêutico é considerada uma realidade na área da saúde. A indústria farmacêutica tem oscilado entre o primeiro e quarto lugar entre as principais atividades lucrativas no mundo, nos últimos anos, competindo na

maioria das vezes, somente com os grandes bancos internacionais. As onze maiores empresas mundiais do ramo farmacêutica, listadas na tabela 2, obtiveram juntas, 711 bilhões de dólares de lucro ao longo dos dez anos compreendidos entre 2003 e 2012.

Johnson & Johnson	\$105.8
Pfizer	\$100.4
Novartis	\$83.1
Merck	\$59.1
Roche	\$73.3
Sanofi-Aventis	\$57.7
GlaxoSmithKline	\$77.8
Abbott Laboratories	\$40.6
AstraZeneca	\$58.9
Eli Lilly	\$27.7
Bristol-Myers Squibb	\$27.0
TOTAL: 711 BILHÕES DE DÓLARES (\$)	

Tabela 2: Margem de lucro líquida das onze maiores indústrias farmacêuticas do mundo, em bilhões de dólares, acumulada entre os anos de 2003 e 2012.
 Fonte: *Health Care for America Now (HCAN)*, 2012.

O gráfico 6 mostra a margem de lucro líquida das onze maiores empresas mundiais do ramo farmacêutico, em bilhões de dólares (eixo das ordenadas), entre os anos de 2003 e 2012 (eixo das abcissas). Como observado, a margem lucro foi de 83,9 bilhões de dólares, apenas do ano de 2012.

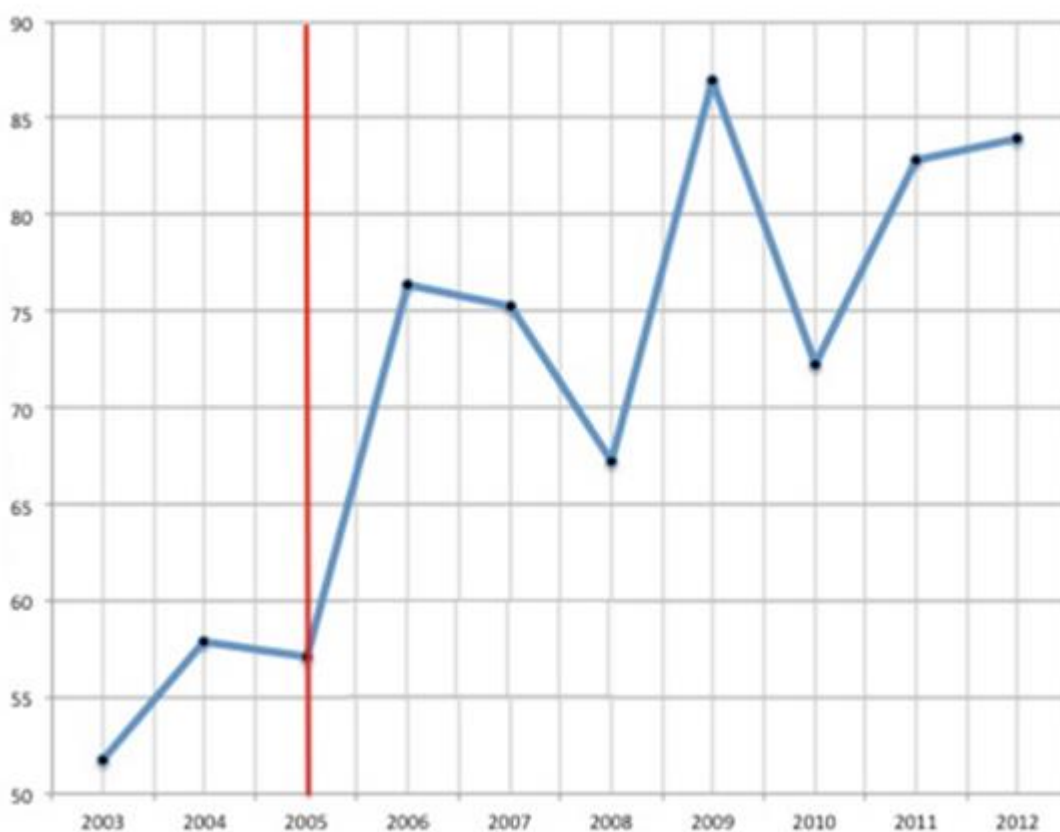


Gráfico 6: Margem de lucro líquida das onze maiores indústrias farmacêuticas do mundo, em bilhões de dólares, acumulada entre os anos de 2003 e 2012.
 Fonte: *Health Care for America Now (HCAN)*, 2012.

Considerando a região latino americana, o Brasil se destaca com cerca de 40% dos valores totais deste mercado, estimado em US\$ 77 bilhões, com estimativa de crescimento para esta região, dentre os anos de 2011 e 2015, a margens de 11 a 14%, como pode ser visto no gráfico 7, que traz o valor financeiro de cada região, em bilhões de dólares, referente ao ano de 2012 (*Size*), bem como as expectativas de crescimento percentual, entre os anos de 2011 e 2015 (*CAGR*). Comparando-se a outras regiões, tal crescimento só deverá ser equivalente na região asiática, a frente de potências mundiais localizadas nos continentes norte americano e europeu, por exemplo. Este fato corrobora a importância do país dentro do mercado *pharmerging*, o que tem levado a investimentos em políticas públicas, fomentando as atividades relacionadas à P&D, produção de fármacos e medicamentos, e consequentemente, a regulação do setor.

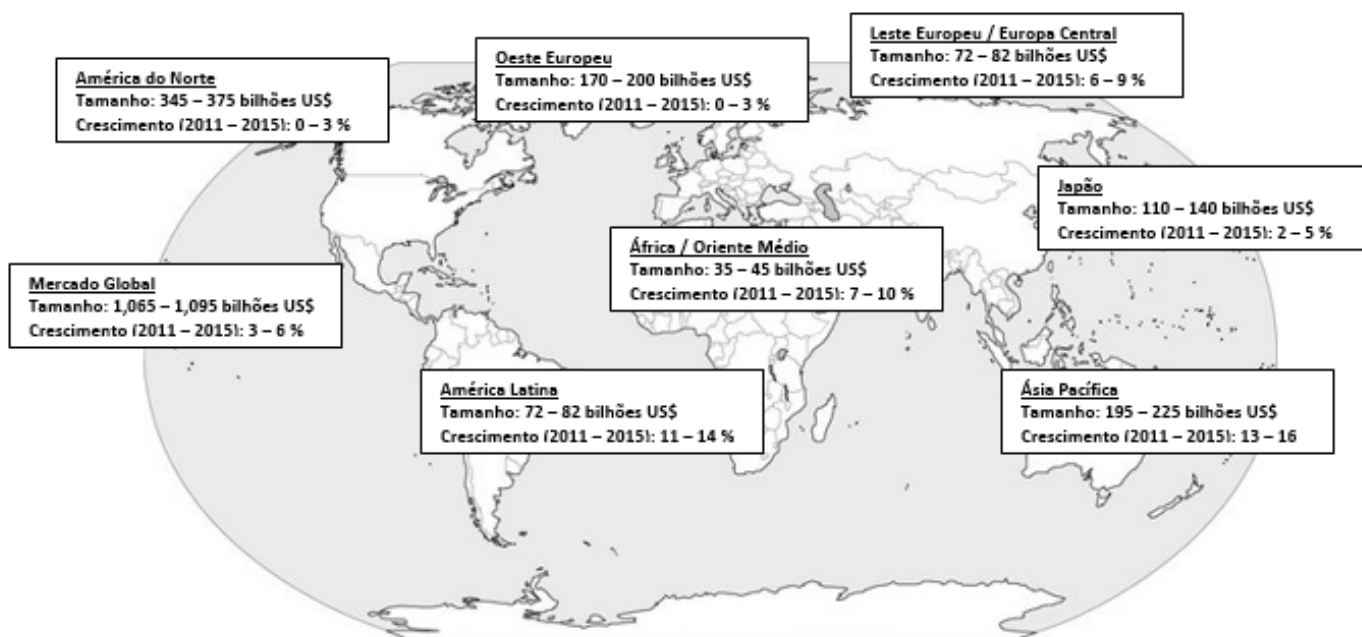


Gráfico 7: Mercado farmacêutico regional.
 Fonte: IMS Institute for Healthcare Informatics, 2012.

2.2 Cenário Nacional

A indústria farmacêutica no Brasil teve o seu nascimento e desenvolvimento no período de 1890 e 1950, mais tardiamente portanto do que o observado nos países europeus que, já no século XIX, observavam avanços notáveis neste segmento. O desenvolvimento inicial da indústria farmacêutica no Brasil, “guarda forte relação com a instituição da saúde pública, das práticas sanitárias de prevenção e combate às doenças infecciosas e, em especial, com as instituições de pesquisa básica e aplicada” (WONGTSCHOWSKI, 2002).

O Estado brasileiro teve uma participação importante nos primórdios do desenvolvimento industrial farmacêutico ao incentivar e fornecer recursos para o avanço do setor, como a criação da Central de Medicamentos (CEME), Políticas para o Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CIS), como a Lei de Genéricos no ano de 1999, fomento à produção de Fármacos & Medicamentos (Ex: Profarma I e II)¹¹, Plano Brasil Maior, entre outros. O Estado contribuiu também para a

¹¹ É um programa do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde - BNDES Profarma. O BNDES Profarma tem como diretrizes estratégicas: Elevar a competitividade do Complexo Industrial da Saúde (CIS), contribuir para a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e articular a Política Industrial e a Política Nacional de Saúde vigentes.

formação dos primeiros cientistas brasileiros que, posteriormente, se tornaram responsáveis pelo desenvolvimento de planos de saúde pública, produção de soros, vacinas e medicamentos, por parte de empresas pioneiras (BRASIL, 2004; ANTUNES & MERCADO, 2000; MAGALHÃES et al, 2012).

Algumas empresas brasileiras foram bem sucedidas na produção de medicamentos farmacêuticos, tanto para atender o mercado nacional como o internacional. Segundo Ribeiro (2003), as facilidades da época permitiram o sucesso do setor, pois práticas que hoje são consideradas comuns, como o segredo industrial e a lei de patentes não eram correntes. No Brasil, os produtos farmacêuticos foram excluídos da proteção patentária até 1996. Entretanto, nas duas últimas décadas, o Brasil contribuiu com aproximadamente 40% das patentes concedidas na América Latina, sendo que, desse total, a maior parte pertence à área biológica (ORTIZ, 2003).

O perfil do segmento farmacêutico no Brasil sofreu uma mudança brusca a partir dos anos 50. A adoção de medidas e planos desenvolvimentistas, como os verificados na gestão do presidente Juscelino Kubitschek e do período militar, abriram as portas do setor às empresas de capital estrangeiro, dotadas de maior *know-how* e recursos financeiros, que foram responsáveis pela eliminação de boa parte da concorrência dos laboratórios nacionais. A década de 80 foi conhecida como um período de estagnação econômica e de descontrole inflacionário. Os investimentos produtivos foram escassos, muito em função da opção da grande maioria das empresas em privilegiar outros segmentos econômicos (ORTIZ, 2003).

Do ponto de vista da oferta, o mercado farmacêutico brasileiro mudou significativamente nos últimos 20 anos. Em 2003, as empresas nacionais foram responsáveis por 33,5% das vendas de medicamentos; em 2010, esta quota de mercado aumentar para 53%. Enquanto, em 2003, a Aché foi a única empresa nacional entre as dez maiores empresas farmacêuticas que atuam no Brasil. Em 2011, existiam quatro empresas nacionais entre os dez primeiros: Grupo EMS, Grupo Hypermarchas, Aché e Eurofarma. Estas quatro empresas brasileiras projetaram, à época, vendas brutas anuais em torno de US\$ 6,5 bilhões, o que representava 25% do setor privado farmacêutico nacional (PALMEIRA FILHO et al, 2012).

Neste cenário, o Brasil tem uma presença significativa, pois é o país mais atrativo em oportunidades dentre os países emergentes, depois da China, uma vez que apresenta faturamento no mercado farmacêutico na ordem de US\$ 26 bilhões/ano. Observa-se no gráfico 8 a evolução dos valores de faturamento referentes aos dez anos compreendidos entre 2003 e 2013. As barras azuis representam os valores faturados em reais (R\$), enquanto as vermelhas, em dólar (US\$). Já a linha plotada com círculos em azul claro indica o número de unidades vendidas.

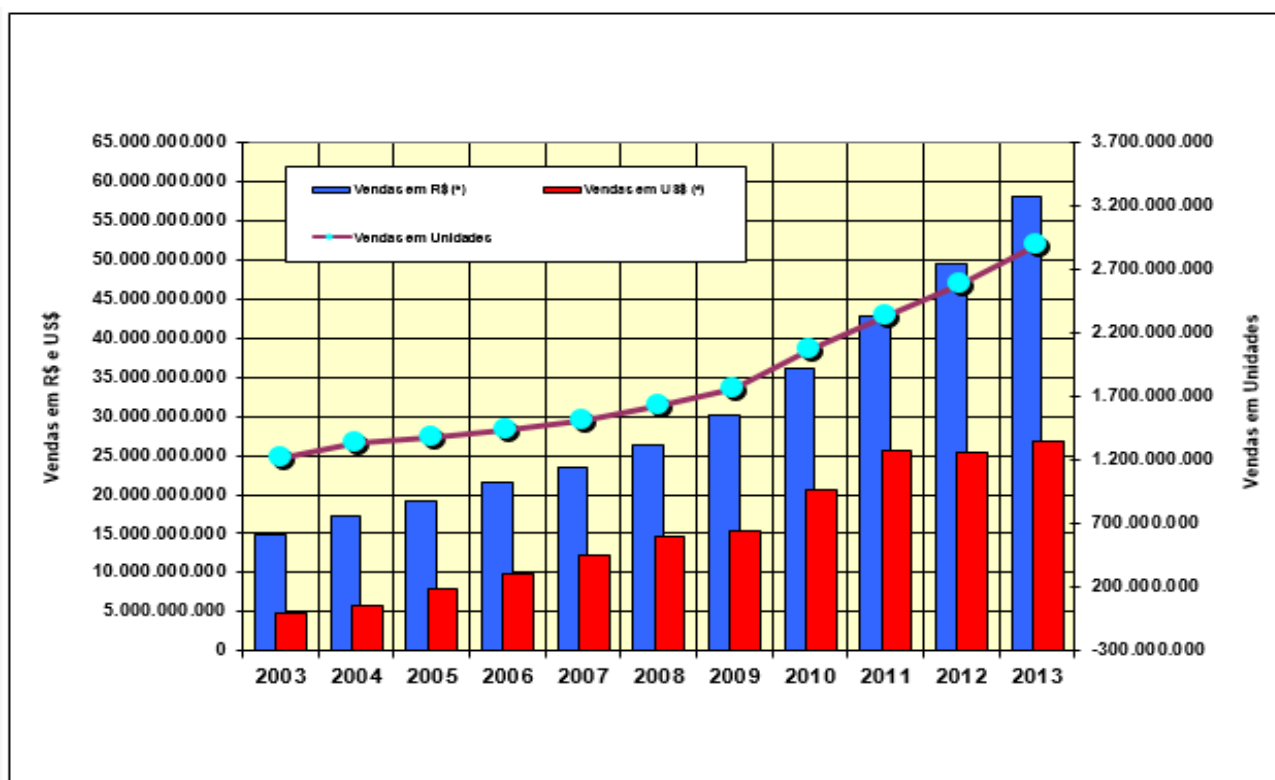


Gráfico 8: Faturamento do Mercado Farmacêutico - Brasil.
 Fonte: IMS Health, 2012 apud Sindusfarma, 2014.

Embora as grandes empresas nacionais tenham apresentado taxas de crescimento, especialmente depois de 1999, com a regulamentação dos medicamentos genéricos no país, parece não haver clara indicação de que o mercado farmacêutico brasileiro já tenha atingido um nível de capacidades organizacionais e tecnológicas para a mais favorável e competitividade sustentável. Após um olhar mais atento, no entanto, pode-se notar que as empresas estão de fato buscando um caminho para adquirir capacidades organizacionais e tecnológicas

que lhes permitam capturar novas oportunidades, não só no mercado brasileiro, mas também no MERCOSUL e em âmbito global (PALMEIRA FILHO et al, 2012).

Considerando a importância da indústria farmacêutica neste cenário, e a respectiva necessidade de melhorias contínuas em seus processos, produtos e serviços, se torna compulsória a implementação e adequação às normas e diretrizes de qualidade estabelecidas pelos organismos reguladores, quer sejam nacionais ou internacionais.

No Brasil, as Boas Práticas de Fabricação emanadas pela ANVISA se propõem a estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos. Para tal, devem ser adotadas medidas, pelas indústrias farmacêuticas, de modo a atender a legislação vigente e, conseqüentemente, garantir a qualidade dos produtos e serviços prestados à população.

3 QUALIDADE

As primeiras noções de qualidade surgiram na Idade Média, durante o período feudal (século V), na qual os consumidores de produtos já se preocupavam com a qualidade dos produtos ao realizarem o escambo. Este momento da história é identificado por Longo (1996) como a “era da inspeção”. A inspeção contribuiu para a origem e desenvolvimento de uma estratégia de administração orientada a criar consciência da qualidade em todos os processos organizacionais, conhecida como Gestão da Qualidade Total (RUTHES, 2010). A Figura 2 demonstra a evolução dos conceitos de qualidade ao longo da história.



Figura 2: Representação ilustrativa da evolução dos conceitos de qualidade ao longo da história.
Fonte: LIMA, 2011.

3.1 Gestão da Qualidade

Segundo Lima (2011), a Gestão da Qualidade Total (GQT) ou *Total Quality Management* (TQM) é a concretização de todos os recursos organizacionais, bem como no relacionamento entre as pessoas envolvidas na empresa. Acrescenta ainda que as ações desenvolvidas devem se dar através da consolidação de idéias voltadas para o aumento da competitividade da empresa, focando sempre a melhoria dos processos e conseqüentemente, dos produtos.

Para Garvin (1992), organizações que almejam a verdadeira eficácia da GTQ devem explorar as bases onde a qualidade é elaborada. A gestão da qualidade total

é um processo circular e, portanto, sem começo e fim. Deve envolver todas as etapas do processo, dando origem a uma política organizacional que proporcione uma sinergia entre os setores e funcionários da empresa.

Um dos sistemas de gestão da qualidade mais aceitos e adotados em todo o mundo é o referendado pela norma ISO 9001. Apesar de restrições de alguns segmentos à sua utilização, cada vez mais organizações em todo o mundo têm implantado sistemas da qualidade com base nesta norma, que é uma diretriz para organizações que buscam a qualidade de seus processos e produtos. Aliada aos conceitos de Boas Práticas de Fabricação, compõem-se de requisitos que, devidamente implantados, aprimoram a eficiência de processos na indústria farmacêutica (CARVALHO, 2011).

3.1.1 Boas Práticas de Fabricação para a Indústria Farmacêutica

Tomando-se como base os conceitos da norma ISO 9001, e com o intuito de aplicar estes conceitos mais especificamente no âmbito das indústrias farmacêuticas, teve origem, em meados do século passado, a filosofia das Boas Práticas de Fabricação. As BPF ou GMP são um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando a atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja incumbência é zelar pelo bem-estar da comunidade (PEREIRA FILHO & BARROCO, 2004).

Devido a essas necessidades, a OMS passou a desenvolver, na década de 60 do século passado, o primeiro documento sobre Boas Práticas de Fabricação. A documentação foi alterada e atualizada até sua oficialização, através da Resolução WHA (*World Health Assembly*) 28.65, em 1975, com posteriores revisões, aprovadas na 24^a Assembleia Mundial da OMS, em 1994 (MIGUEL, 1998).

Segundo Moretto (2001), as GMP surgiram em 1963, como uma recomendação da FDA, órgão responsável pelo controle sanitário nos Estados Unidos da América, com caráter de recomendação, sem efeito legal. Em 1968, a

OMS aprovou documento equivalente, que se difundiu em todos os seus países membros.

A criação do ICH, em 1990, teve por objetivo principal racionalizar o uso dos recursos humanos e materiais dedicados ao estudo de novos medicamentos. A Conferência Internacional para a Harmonização foi constituída para ajudar a eliminar as diferenças existentes nos requisitos necessários para o desenvolvimento dos medicamentos nos três mercados farmacêuticos globais: a União Europeia, o Japão e os Estados Unidos. As iniciativas da ICH promoveram um aumento na eficiência do desenvolvimento de novos medicamentos, melhorando a sua disponibilidade para os doentes. Pôde-se, então, alavancar o processo de avaliação documental, com o intuito de reduzir o prazo e torna-los disponíveis à população. Neste sentido, surgiu, também, a necessidade de harmonizar critérios para as atividades de produção e controle. Estas novas propostas deram origem, posteriormente, a uma gama de documentos, dentre os quais incluem os denominados Q8, Q9 e Q10. O ICH Q10 descreve um modelo abrangente para um sistema eficaz de garantia da qualidade para fins farmacêuticos, baseando-se em conceitos de qualidade da ISO, com inclusão de normas aplicáveis às Boas Práticas de Fabricação (MORETTO, 2011).

No Brasil, em 2001, houve a implementação da Resolução RDC nº134 (2001) pela ANVISA, oficializando as BPF da OMS no país. Em agosto de 2003, com o intuito de atualizar a norma, a ANVISA publicou a Resolução RDC nº 210, que determinava os critérios de avaliação, com base no risco potencial de qualidade e segurança, inerentes aos processos produtivos de medicamentos. Segundo esta resolução, a inobservância ou desobediência à norma de BPF configurava infração de natureza sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na lei (FIOCCHI, 2003). Em abril de 2010, esta resolução foi atualizada, passando a ser conhecida como RDC nº17.

Segundo a Resolução RDC 17 (2010), os medicamentos comercializados no Brasil só podem ser produzidos por fabricantes detentores de autorização para fabricação e que tenham suas atividades regularmente inspecionadas pelas autoridades sanitárias competentes, sendo que, as BPF devem ser utilizadas como referência nas inspeções das empresas produtoras e como material de treinamento,

tanto dos inspetores quanto dos profissionais que atuam nos processos de fabricação de medicamentos (BRASIL, 2010)

O gerenciamento da qualidade é a função que determina e implementa a “política da qualidade”, ou seja, as intenções e direções relativas à qualidade, determinadas pela administração superior da empresa, devendo possuir estrutura organizacional, procedimentos, processos e recursos apropriados, além de promover ações sistemáticas e precisas, para garantir que o produto fabricado satisfaça as exigências quanto a sua qualidade (BRASIL, 2010). Para tal, um sistema de garantia da qualidade de faz necessário.

3.1.1.1 Garantia da Qualidade

A Garantia da Qualidade (GQ), conforme RDC nº17 de 2010, está relacionada individualmente quanto coletivamente. Abrange a totalidade de providências a serem adotadas, com o intuito de garantir a qualidade dos produtos fabricados, para os fins propostos. O cumprimento deste objetivo é de responsabilidade da empresa, exigindo o envolvimento e participação dos funcionários em todos os níveis da organização (BRASIL, 2010).

Para que o objetivo da empresa seja alcançado, o sistema da Garantia da Qualidade deve ser perfeitamente estruturado e implementado, incorporado pelos princípios das Boas Práticas de Fabricação. Deve haver pessoal competente e habilitado para conduzi-lo, além de instalações e equipamentos necessários. O sistema da GQ deve ainda estar totalmente documentado e ter suas atividades monitoradas (BRASIL, 2010).

Conforme Artigo 11, Capítulo I (Garantia da Qualidade) da Resolução RDC nº17 de 2010, o sistema de GQ apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar, dentre outras obrigatoriedades, que haja na empresa um sistema de controle de mudanças, capaz de monitorar mudanças, de forma direta ou indireta, relacionadas à produção de medicamentos (BRASIL, 2010).

3.2 Mudanças na Indústria Farmacêutica

As mudanças são processos inerentes ao cotidiano das empresas, seja qual for seu ramo de atuação. Muitas vezes, a busca por ações de melhorias contínuas podem culminar em resultados inesperados, em razão da falta de planejamento e da análise real das conseqüências e impactos nos processos. Por outro lado, as mudanças estão sempre ocorrendo dentro das organizações, em razão das falhas de processo, desvios de qualidade, mudanças de pessoal, novos regulamentos, disponibilidade de recursos, entre outros (MORETTO, 2011).

Na indústria farmacêutica, mudanças podem ser definidas como alterações em documentações, equipamentos, embalagem, utilidades, instalações, insumos, formulações, processos e sistemas computadorizados. Tais mudanças, podem ou não, impactar a segurança, eficácia e qualidade de um produto farmacêutico, durante seu prazo de validade estabelecido. Para prevenir os riscos sanitários, patrimoniais, pessoais, e os prejuízos regulatórios e financeiros, as empresas devem possuir procedimentos formais escritos e consistentemente implementados que garantam que as mudanças serão implementadas somente após a avaliação e aprovação por todas as áreas direta ou indiretamente envolvidas pelas mudanças. Tais procedimentos são definidos como controle de mudanças (TURNER, 2003).

3.2.1 Gerenciamento dos Riscos para Controle de Mudanças

O gerenciamento de risco, incluindo-se no escopo das indústrias farmacêuticas, objetiva fornecer diretrizes para a elaboração e implementação de um sistema de gerenciamento de risco. O termo “risco” pode ser definido como uma combinação da probabilidade de ocorrência, detecção e severidade do dano. O gerenciamento de risco da qualidade é um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade do medicamento ao longo de seu ciclo de vida (ICH-Q9, 2010).

O uso do gerenciamento de risco na indústria farmacêutica tornou-se mais científico com a publicação do guia ICH-Q9, permitindo a avaliação do risco em todas as etapas e atividades de fabricação, sendo um componente importante na

manutenção da qualidade ao longo de todo seu ciclo de vida. A utilização desta metodologia não isenta a obrigação da indústria farmacêutica cumprir com os requisitos regulatórios. Uma abordagem efetiva de gerenciamento de risco pode garantir elevada qualidade do medicamento para o paciente, proporcionando uma forma pró-ativa de identificar e controlar problemas potenciais de qualidade durante o desenvolvimento e produção. Além disso, pode facilitar a tomada de decisões e fornecer aos órgãos reguladores maior garantia ao julgar a capacidade de uma empresa em lidar com os riscos potenciais (MORETTO, 2011).

A avaliação de risco consiste na identificação de perigos e na análise e avaliação dos riscos associados à exposição a estes perigos. As avaliações de riscos de qualidade iniciam com uma descrição bem definida do problema ou de uma questão de risco. Quando o risco é bem definido, uma ferramenta de gerenciamento adequada e os tipos de informações necessárias para abordar a questão serão mais facilmente identificáveis (TURNER, 2003).

Várias ferramentas podem ser utilizadas no gerenciamento de risco da qualidade, tanto pela indústria farmacêutica, quanto pelos agentes reguladores. Algumas destas principais ferramentas utilizadas para este fim são apresentadas e definidas abaixo:

➤ Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA):

A análise FMEA (*Failure Modes, Effects Analysis*) tem como objetivo identificar potenciais modos de falha de um produto ou processo de forma a avaliar o risco associado a estes modos de falhas, para que sejam classificados em termos de importância e então receber ações corretivas com o intuito de diminuir a incidência de falhas.

➤ Análises de Modos, Efeitos e Criticidade das Falhas (FMECA):

Assim como a análise FMEA, a FMECA (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*) tem como objetivo identificar potenciais modos de falha de um produto ou processo, entretanto, levando em consideração a avaliação de criticidade de ambos.

➤ Árvore de Análise de Falhas (FTA):

O método FTA (*Failure Tree Analysis*) consiste em um processo lógico e dedutivo que, a partir de um evento indesejado e pré-definido, busca-se as possíveis causas de tal evento. O FTA visa melhorar a confiabilidade de produtos e de processos por intermédio da análise sistemática de possíveis falhas e suas conseqüências, orientando na adoção de medidas corretivas ou preventivas.

➤ Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP):

A análise HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Point*) é um sistema de gestão que tem origem na área de segurança alimentar. O sistema baseia-se em analisar as diversas etapas da produção de alimentos, detectando os riscos potenciais de produtos ou processos, determinando medidas preventivas para controlar esses perigos através de pontos críticos de controle.

➤ Análise de Operabilidade de Perigos (HAZOP):

A análise HAZOP é uma técnica que visa identificar os perigos e os problemas de operabilidade de uma instalação de processo. Sua metodologia é baseada em um procedimento qualitativo, que gera perguntas de maneira estruturada e sistemática através do uso apropriado de um conjunto de palavras-guia. O objetivo de um HAZOP é investigar de forma minuciosa e metódica cada segmento de um processo, visando descobrir os possíveis desvios das condições normais de operação, identificando assim as causas responsáveis por tais anormalidades e as respectivas conseqüências, em diferentes pontos do sistema. Desta forma, procura propor medidas para eliminar ou controlar o perigo destes pontos.

➤ Análise Preliminar de Perigo (PHA):

A análise PHA (*Preliminary Hazard Analysis*) é uma técnica de identificação dos perigos e eventos indesejáveis mais evidentes de um determinado processo ou instalação. Algumas empresas adotam a designação “análise preliminar de risco”. É um método abrangente, porém de característica geral, focalizando os itens principais que compõem a instalação e/ou as principais etapas de processo. Esta técnica foi originalmente concebida para avaliar a segurança na fase inicial de um

empreendimento, embora sua aplicação também se aplique a instalações e processos existentes, em alguns casos.

Segundo Turner (2003), nenhuma ferramenta ou conjunto de ferramentas se aplica a toda situação na qual um procedimento de gerenciamento de risco da qualidade é utilizado. Os métodos de gerenciamento de risco da qualidade e as ferramentas estatísticas de suporte podem ser utilizados em combinação, sendo inclusive o uso combinado das mesmas, uma alternativa capaz de gerar flexibilidade visando facilitar a aplicação dos princípios de gerenciamento do controle de mudanças.

4 CONTROLE DE MUDANÇAS

4.1 Pré-requisitos

Segundo Moretto (2011), o sistema de controle de mudanças deve ser implementado com a finalidade de assegurar que um determinado produto ou processo não sofrerá mudanças capazes de afetar, de forma negativa, sua segurança, qualidade e eficácia. Desta forma, faz-se necessário estabelecer de maneira clara, a forma de apresentação da mudança, bem como a situação atual, as propostas de alteração e a situação objetivada, com as devidas justificativas para implementação. Deve ser estabelecida também uma sistemática de análise dos riscos e viabilidade da mudança proposta, previamente à sua execução.

Ainda segundo Moretto (2011), o sistema de controle de mudanças deve assegurar também que tais propostas sejam revisadas e aprovadas pelos responsáveis das áreas envolvidas e/ou impactadas, assim que se decida pela sua implementação. Após a realização destas etapas, este sistema deve ainda ser capaz de estabelecer e gerenciar os planos de ação oriundos das propostas, de forma a concretizar de maneira eficaz a implementação das mudanças.

Uma vez estabelecidas, deve-se manter um histórico documentado de todas as propostas de mudança sugeridas e implementadas pela empresa. Este histórico permite, caso necessário e/ou exigido, o ratriamento de todas as alterações ocorridas durante o ciclo de vida de um determinado produto farmacêutico (MUCHEMU, 2011).

Há a exigência direta de se ter implementado um sistema de controle de mudanças pelas indústrias farmacêuticas, conforme Resolução RDC nº17 de 2010 em seu capítulo X (BRASIL, 2010), cujos artigos podem ser visualizados a seguir:

“Art. 522. A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Art. 523. O procedimento deve descrever as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade e a extensão da qualificação ou validação a serem realizadas.

Art. 524. As mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação. Os registros devem ser mantidos.”

A ANVISA acrescenta ainda, através dos Guias Relacionados à Garantia da Qualidade¹², a tentativa de orientar a sistematização para o gerenciamento do controle de mudanças.

Existem ainda outros requisitos regulatórios que exigem, de forma indireta a existência deste sistema. O Guia sobre Revisão Periódica de Produtos¹³, lançado pela ANVISA no ano de 2012 (BRASIL 2012), menciona os registros de Controle de Mudanças como sendo obrigatórios para a elaboração da Revisão Periódica de Produtos (RPP), de frequência anual. Já a Resolução RDC nº48 de 2009¹⁴ exige a necessidade de submissão à ANVISA, também em frequência anual, do Histórico de Mudanças do Produto, documento que contempla todas as alterações pós-registro realizadas para determinado medicamento (BRASIL, 2009).

4.2 Requisitos

Considerando a fragilidade emanada tanto na RDC 17, como nos Guias Relacionados à Garantia da Qualidade, em descrever as formas de execução das atividades, as ferramentas de qualidade necessárias, os responsáveis por cada etapa, detalhamento de fluxos, entre outras atividades; sugere-se adotar os requisitos a seguir para otimização da sistemática de gerenciamento do controle de mudanças.

¹² Tem o objetivo de orientar o Setor Regulado sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, bem como todos os inspetores do Setor Oficial quanto à verificação do cumprimento das mesmas. O conteúdo dos Guias é baseado em referências internacionais, bem como na experiência desta Autoridade Sanitária obtida através de milhares de ações de fiscalização realizadas durante anos. Os Guias procuram realçar alguns pontos, ou mesmo temas, em que se observa que não há um entendimento claro por parte dos profissionais da área.

¹³ Ferramenta compulsória utilizada como parte de um sistema de melhoria contínua do Sistema de Qualidade, com o intuito de identificar medidas corretivas relacionadas à integridade do produto, processo e seus controles, favorecendo a melhoria contínua da qualidade dos produtos farmacêuticos produzidos na empresa.

¹⁴ Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos estabelecendo a possibilidade de implementação imediata de alterações de baixo risco sanitário com a apresentação anual do Histórico de Mudanças do Produto – HMP.

4.2.1 Responsabilidades por área

Nas indústrias farmacêuticas, as responsabilidades devem ser estabelecidas por meio de políticas e procedimentos, levando-se em conta aspectos como legislação atual, cultura e porte da empresa. De forma geral, adotam-se as seguintes atribuições (MUCHEMU, 2007):

- Garantia da Qualidade:
 - Gerenciar o sistema de controle de mudanças junto às demais áreas da empresa;
 - Assegurar que todas as etapas e critérios estabelecidos sejam cumpridos;
 - Assegurar a realização de análise de riscos que suportem as propostas de mudança;
 - Registrar novas propostas de mudança, quando necessário;
 - Avaliar os impactos e ações necessárias para a implementação das mudanças;
 - Efetivar as mudanças, após realização dos planos de ação;
 - Garantir que fornecedores, clientes e empresas terceiras façam parte do sistema de gestão de qualidade da empresa, comunicando ou sendo comunicado sobre mudanças a serem implementadas;
 - Arquivar toda a documentação após a conclusão dos processos de mudança;
 - Garantir a rastreabilidade das mudanças implementadas;
- Assuntos Regulatórios:
 - Registrar novas propostas de mudança, quando necessário;
 - Realizar avaliação de impactos e riscos decorrentes das propostas de mudança;

- Definir os impactos regulatórios decorrentes de cada mudança proposta;
- Realizar interface junto às autoridades sanitárias competentes, visando a implementação das mudanças propostas pela empresa.
- Demais áreas envolvidas (Controle de Qualidade, Validação, Produção, Desenvolvimento de Produtos, Desenvolvimento de Materiais de Embalagem, Farmacotécnica, Engenharia, Manutenção, Logística, entre outras):
 - Registrar novas propostas de mudança, quando necessário;
 - Realizar avaliação de impactos e riscos decorrentes das propostas de mudança;
 - Participar do fluxo de revisão e aprovação das mudanças;
 - Implementar os planos de ação decorrentes das avaliações de impacto.
- Fornecedores e Terceiros:
 - Gerenciar as mudanças locais de forma apropriada;
 - Contactar empresa parceira, requerendo aprovação prévia à implementação de mudanças que possam ter impactos para a mesma.

4.2.2 Comitê de Mudanças

Segundo Melo (2013), um Comitê de Mudanças deve ser constituído com o objetivo de aprovar ou reprovar os processos de mudança propostos, avaliando os impactos e riscos decorrentes das mesmas. Este Comitê é formado por representantes de todas as áreas envolvidas, os quais se reúnem periodicamente para os fins anteriormente citados.

Desta forma, a reunião de um grupo multidepartamental propicia a formação de um ambiente de *brainstorming*, capaz de avaliar de forma mais rápida e eficiente as propostas encaminhadas à discussão. Com isso, planos de ação mais robustos e

consistentes são originados, proporcionado a devida implementação das mudanças propostas (MUCHEMU, 2007).

4.2.3 Etapas do Fluxo de Controle de Mudanças

Conforme descrito por Muchemu (2007), o processo de controle de mudanças inicia-se a partir da identificação de uma necessidade de mudança, por uma determinada área da própria empresa, ou de empresas terceiras, seja devido a identificação de uma oportunidade de melhoria, ou como decorrência de ações inesperadas. Esta necessidade, relativa a um determinado produto ou atividade é então solicitada, formalmente, através de uma proposta de mudança, dando origem às seguintes etapas do fluxo (figura 3):

I. Proposta de Mudança:

Nesta etapa inicial, o responsável pela identificação da necessidade de alteração, também designado como originador da mudança, descreve detalhadamente, em um formulário de controle de mudanças previamente aprovado e implementado pela Garantia da Qualidade, as informações necessárias para o perfeito entendimento e posterior avaliação da proposta. Dentre estas informações, devem constar:

- Responsável / Departamento: nome do originador e departamento correspondente;
- Data de solicitação da mudança: dia, mês e ano da solicitação;
- Assunto / Título: breve descrição da mudança proposta;
- Produtos / itens impactados: itens de produto acabado, a granel e intermediários de produção, bem como itens de matéria-prima e/ou material de embalagem, quando aplicáveis, impactados pela alteração proposta;
- Tipo de mudança: indicação se a proposta de mudança é permanente ou temporária. Em caso de mudança temporária (aquela em que a condição anterior é

restabelecida após um determinado tempo) deve-se indicar a data programada para começo e fim da atividade programada.

- Situação atual: descrição detalhada da situação corrente, da qual pretende-se alterar.

- Proposta de mudança: descrição detalhada da alteração solicitada, com as devidas justificativas e necessidades para tal.

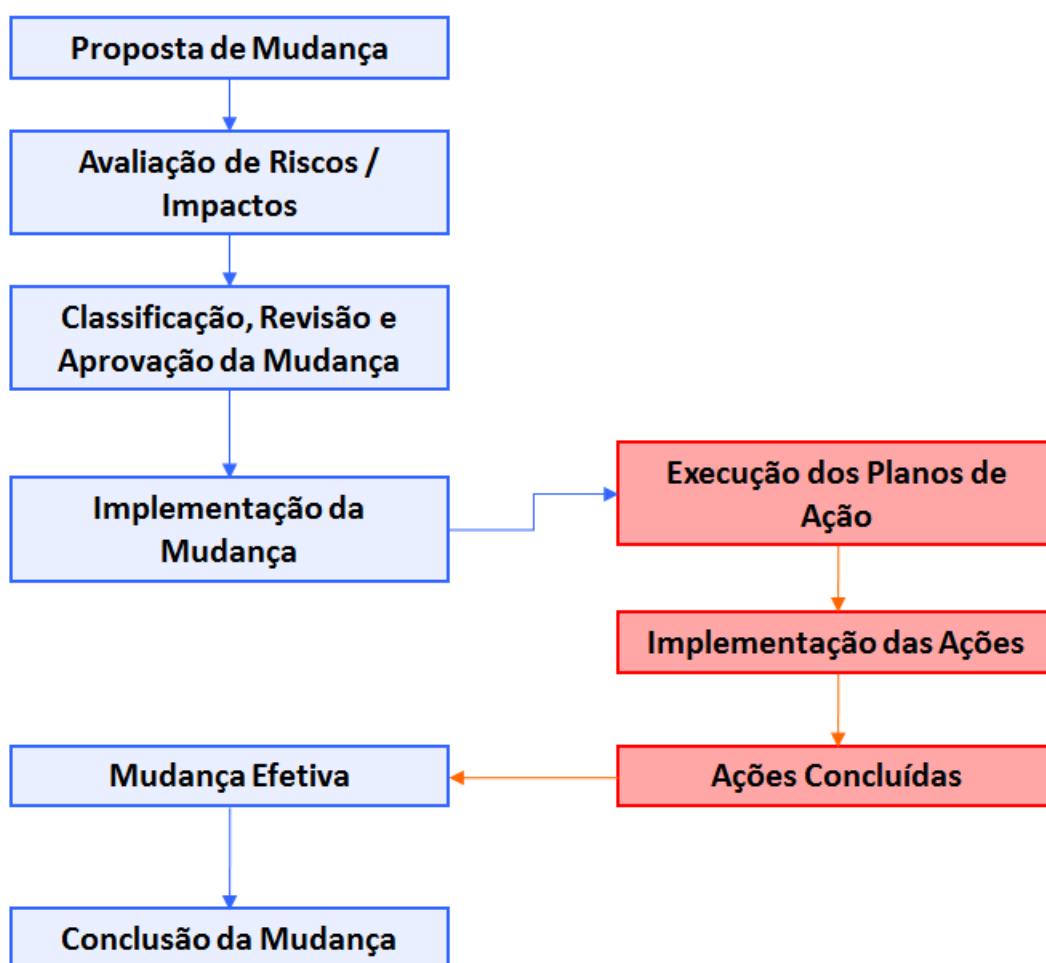


Figura 3: Representação ilustrativa das etapas previstas de um fluxo de Controle de Mudanças.

Fonte: Adaptado de MUCHEMU, 2007.

II. Avaliação de Riscos / Impactos:

Após solicitação, a proposta de mudança é encaminhada para a área de Garantia da Qualidade, que a conduzirá para a próxima etapa, a de avaliação de riscos e impactos. Nesta etapa, é realizada uma sistemática de análise da

viabilidade da mudança, bem como os riscos e impactos oriundos da mesma. Embora estas atividades possam ser realizadas individualmente, por área impactada, recomenda-se a instituição de um Comitê de Controle de Mudanças para este fim.

A avaliação de riscos consiste na identificação de perigos e na análise e avaliação dos riscos associados à exposição a esses perigos. Quando o risco é bem definido, uma ferramenta de gerenciamento adequada e os tipos de informações necessárias para abordar a questão são mais facilmente identificáveis. Várias ferramentas podem ser utilizadas no gerenciamento de risco da qualidade, entre elas, a Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA), a Árvore de Análise de Falhas (FTA) e a Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP).

Após a avaliação de riscos, conforme mencionado no item 3.2.1 e a consequente decisão pelo prosseguimento da proposta de mudança, cada representante departamental indica os impactos em sua área, caso aplicável, bem como os planos de ação para que tal mudança possa ser implementada posteriormente. Junto a este plano de ação deve ser estipulado um prazo para a execução das atividades em questão. O conjunto de planos de ação, das diversas áreas impactadas, dá origem a uma ata que deve ser anexada ao formulário de mudança.

Caso a avaliação de riscos e viabilidade aponte uma baixa relação custo x benefício, a proposta de mudança deve ser interrompida definitiva ou provisoriamente. Neste último caso, após ser posteriormente reformulada, a proposta de alteração poderá ser discutida e avaliada novamente, caso seja de interesse da empresa.

III. Classificação, Revisão e Aprovação da Mudança:

Com a avaliação de riscos e impactos às mãos, o departamento de Garantia da Qualidade procede com a classificação da mudança, considerando-se os seguintes aspectos:

- Quanto à criticidade: mudança maior / menor. Esta abordagem varia de empresa para empresa, entretanto, geralmente considera-se como maior a mudança que apresenta impactos regulatórios e/ou oferece risco considerável à qualidade do produto. Por outro lado, mudança menor costuma ser aquela sem impacto regulatório e/ou oferece pouco ou nenhum risco à qualidade do produto em questão.

- Quanto à abrangência: mudança local / multilateral. Leva-se em consideração se a proposta de mudança tem potencial impacto somente na própria empresa, ou se pode afetar também clientes, fornecedores e empresas terceiras.

Já classificada, a mudança percorre os fluxos de revisão e aprovação, etapas nas quais as áreas impactadas dão o aval, ou propõem melhorias ou modificações nos planos de ação estabelecidos em decorrências das avaliações de risco e impacto. Esta fase pode ser considerada como crítica, uma vez que a implementação dos planos de ação depende diretamente da aprovação do Controle de Mudanças, como pré-requisito obrigatório. A demora para execução desta etapa pode comprometer o correto andamento do processo.

IV. Implementação da Mudança:

Após aprovada, a até então proposta de mudança está apta a ser implementada. Nesta fase, os planos de ação previamente definidos e anexados ao Controle de Mudanças original estão aptos a serem encaminhadas às áreas responsáveis para execução. Estas ações deverão ser executadas conforme prazos estabelecidos na etapa de avaliação de impactos, e devem ser realizadas de forma hierárquica, respeitando possíveis pré-requisitos existentes.

Algumas das ações estipuladas nos planos de ação podem depender de outras ações para serem realizadas, não podendo neste caso, ser realizadas prévia ou simultaneamente a estas tais ações, sob pena de afetar adversamente a qualidade do produto ou o cumprimento de parâmetros regulatórios. Cabe à Garantia da Qualidade o correto gerenciamento do fluxo e da ordem de execução dos planos de ação, responsabilizando-se por solicitar o cumprimento de tais atividades, junto às áreas impactadas, somente em momento apropriado. Esta fase

também pode ser considerada como crítica, uma vez que o controle da ordem da execução das atividades de forma hierárquica depende de uma forte sinergia entre os setores impactados e o fluxo de controle de mudanças.

Uma vez implementados, os planos de ação são revisados e concluídos formalmente pela Garantia da Qualidade. A partir de então, estando as ações corretamente implementadas, a mudança se encontra apta a ser considerada como efetiva.

V. Conclusão da Mudança:

Nesta etapa, estando a mudança efetivada da maneira esperada, conforme parâmetros pré-definidos, o formulário de Controle de Mudanças pode ser concluído e arquivado. Para tal, a área de Qualidade procede com a conclusão da mudança, inserindo no formulário observações, comentários ou documentos que evidenciem que tal alteração foi finalizada conforme planejado e esperando, cumprindo-se os requisitos regulatórios e de Boas Práticas de Fabricação.

4.2.4 Funcionamento do sistema

A sistemática de controle de mudanças requer uma abordagem estruturada para a gestão de mudanças. Esta sistemática deve permitir a completa rastreabilidade das informações relevantes sobre o objetivo, a natureza e o alcance da mudança. Para tal, alguns requisitos são fundamentais, entre eles, a implementação de formulários para o eficaz gerenciamento das mudanças (MORETTO, 2011).

Os formulários de controle de mudanças devem ser aprovados e validados pela Garantia da Qualidade previamente à utilização e devem abranger campos que permitam a inserção de dados essenciais para o andamento das etapas do fluxo. Segundo Muchemu (2007), este formulário pode ser em papel, ou em formato eletrônico, de acordo com a necessidade e capacidade da empresa. As figuras 4 e 5

apresentam as principais vantagens e desvantagens dos tipos de formulário em questão.

Observando-se as figuras, ficam nítidos os benefícios da utilização de formulários eletrônicos, quando comparados aos de papel. Muitos destes formulários eletrônicos existentes no mercado são válidos, permitindo uma segurança ainda maior sobre os dados inseridos. Eles permitem também, interface com outras empresas e/ou filiais, proporcionando assim, melhor compartilhamento de dados. Por estes motivos, muitas empresas farmacêuticas vem adotando estes sistemas como forma de otimizar o fluxo de controle de mudanças (MUCHEMU, 2007).

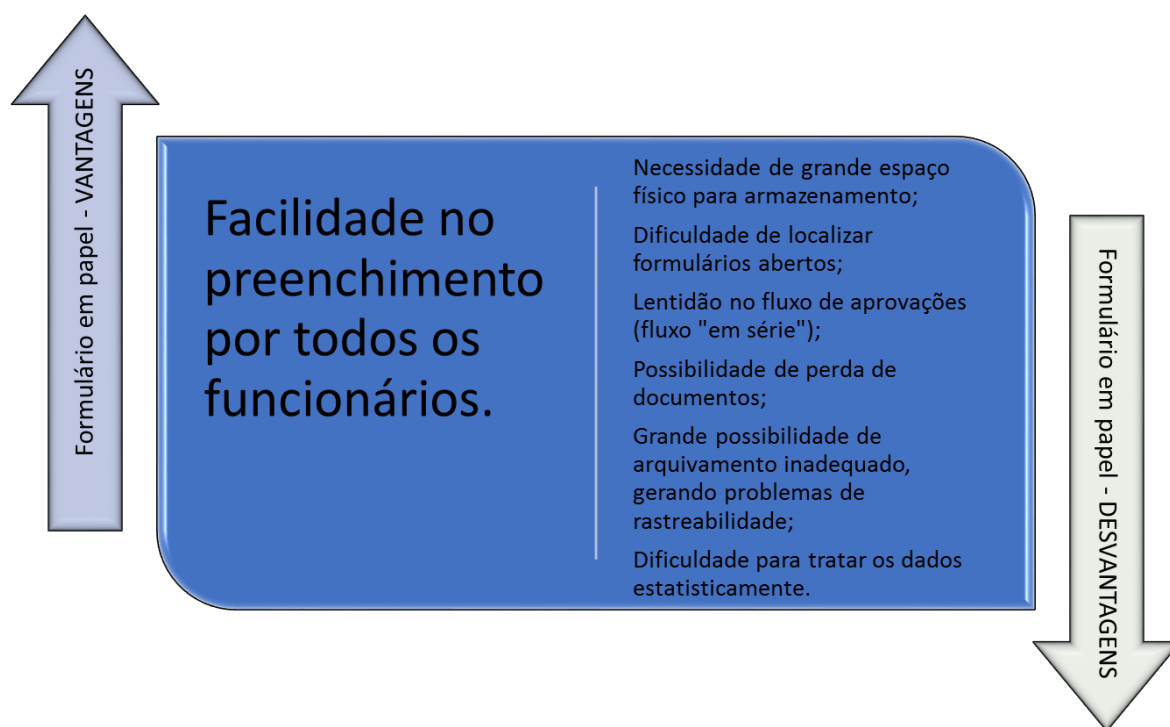


Figura 4: Representação ilustrativa das vantagens e desvantagens do formulário em papel de Controle de Mudanças. Fonte: Adaptado de MORETTO, 2011.

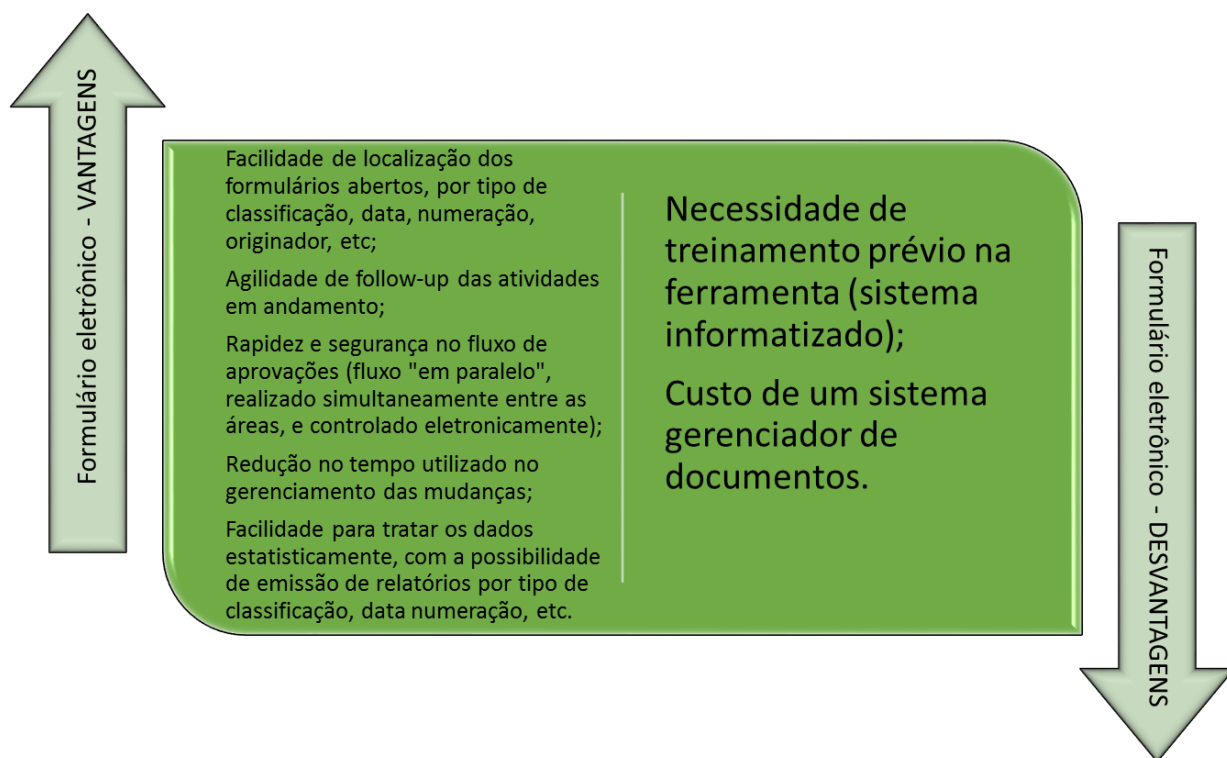


Figura 5: Representação ilustrativa das vantagens e desvantagens do formulário eletrônico de Controle de Mudanças. Fonte: Adaptado de MORETTO, 2011.

Para que estes sistemas sejam eficazes, no entanto, é necessário que todos os envolvidos no fluxo de controle de mudanças compreendam sua importância. Esta compreensão vai além do simples entendimento do que significa uma mudança e como ela é tratada. É imprescindível que todos estejam conscientes das consequências de uma mudança em um processo ou produto. Toda mudança implica na necessidade de revisão e avaliação de uma gama de documentos, atingindo assim, diversos departamentos da empresa (MUCHEMU, 2007).

A Garantia da Qualidade deve proporcionar o completo entendimento da ferramenta aos funcionários envolvidos, através de treinamentos periódicos, reuniões ou qualquer outro tipo de comunicação. Este conteúdo deve estar suportado por documentos formais e oficiais, tais como Procedimentos de Operação Padrão (POP), e/ou guias específicos. Uma vez que o conceito esteja assimilado por todos, menor será o tempo necessário para a aprovação das propostas de mudança, e maior será a robustez dos planos de ação adotados (MORETTO, 2011).

Para tal, o apoio declarado e exemplar da alta direção da empresa também é fundamental e decisivo para que todas as ações e procedimentos do sistema da qualidade tenham êxito, incluindo-se neste contexto o controle de mudanças. É essencial a compreensão de que o controle de mudanças, embora seja uma ferramenta gerenciada pela Garantia da Qualidade, é de responsabilidade de todas as áreas envolvidas no fluxo, e que seu negligenciamento pode trazer consequências adversas à empresa, sob o ponto de vista regulatório, de qualidade e financeiro (MUCHEMU, 2007).

4.3 Relação entre gerenciamento de controle de mudanças e riscos associados

Procedimentos de Controle de Mudanças inadequados e/ou negligenciados podem trazer diversos prejuízos e inconvenientes para a empresa. Os custos e riscos associados ao gerenciamento destas mudanças são considerados como de natureza preventiva na maioria das vezes e devem ser contrabalanceados em relação aos custos e riscos relacionados a ações corretivas ou a perdas irreparáveis, que podem incorrer caso tais mudanças não sejam gerenciadas de maneira adequada (BUECKER, 2002).

Tais riscos podem ser divididos e avaliados separadamente em: riscos à qualidade dos produtos farmacêuticos, riscos associados à exposição regulatória, e riscos relacionados ao custo da qualidade (MUCHEMU, 2007).

4.3.1 Riscos associados à qualidade dos produtos farmacêuticos

O correto gerenciamento do controle de mudanças, em ambientes produtivos na indústria farmacêutica, tende a propiciar a implementação de processos, atividades e conseqüentemente, produtos robustos e em conformidade com padrões de qualidade exigidos. Isto é possível, uma vez que análises de risco e impacto são etapas obrigatórias, previamente à implementação de tais mudanças, dentro de um fluxo de controle de mudanças (BUECKER, 2002).

Procedimentos de mudança realizados de forma inadequada, sob os princípios das Boas práticas de Fabricação, podem influenciar, direta ou indiretamente na ocorrência das seguintes consequências adversas aos parâmetros de qualidade, assim definidos (BRASIL, 2010):

- Desvios de qualidade: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.
- Reclamações Técnicas: reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios de qualidade.
- Recolhimento de Produtos: sistemática efetiva e imediata de retirada do mercado, de produtos que apresentem desvios de qualidade, ou que estejam sob suspeita, de acordo com as legislações sanitárias vigentes.
- Produto devolvido: produto terminado, expedido e comercializado, devolvido ao fabricante.
- Reprocesso: repetição de uma ou mais etapas que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote que não atende às especificações.
- Produto rejeitado: produto não passível de comercialização.

4.3.2 Riscos associados à exposição regulatória

Além de propiciar o atingimento dos padrões de qualidade exigidos, o correto gerenciamento do controle de mudanças também influencia, direta ou indiretamente no atendimento aos requisitos regulatórios estipulados pelos órgãos reguladores às atividades industriais farmacêuticas, entre eles a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BUECKER, 2002). A ANVISA determina, através da Resolução RDC nº17 de 2010, a obrigatoriedade de estabelecimento, pelas indústrias farmacêuticas, de um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados. O gerenciamento destas alterações está contido no escopo das auditorias sanitárias,

de concessão e renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, certificação esta estritamente fundamental para a implementação e continuidade das atividades fabris em um ambiente industrial farmacêutico (BRASIL, 2010).

Outra legislação determinada pela ANVISA, a Resolução RDC nº48 de 2009, está diretamente relacionada aos processos de mudança no âmbito industrial farmacêutico. Ela dispõe sobre a realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos. Desta forma, dependendo do grau de criticidade de um processo de mudança proposto, a tratativa dada pelo órgão regulador para a implementação da mudança será peculiar. Algumas mudanças dependem de prévia aprovação pela ANVISA, enquanto outras dependem apenas de um protocolo de notificação para serem implementadas. Outras, não necessitam ser nem aprovadas e nem notificadas, estando autorizadas a serem implementadas imediatamente, bastando apenas a inclusão no Histórico de Mudanças do Produto, a ser submetido posteriormente, no mês de aniversário do registro de tal produto. Por conta destas diferentes nuances, o sistema de controle de mudanças deve ser capaz de gerenciar os pré-requisitos e hierarquias para cada atividade decorrente dos planos de ação das diversas mudanças propostas, assegurando a implementação das ações apenas quando apropriado (BRASIL, 2009).

A existência de um sistema de controle de mudanças também é contemplada e exigida em outras atividades-chave no cunho das Boas Práticas de Fabricação. Conforme Resolução RDC nº17 de 2010 é possível identificar estas necessidades em documentos / atividades relacionadas(os) a(o): Plano Mestre de Validação (PMV), requalificação, revalidação e Revisão Periódica de Produtos (BRASIL, 2010).

Portanto, o descumprimento de requerimentos legais nas instâncias mencionadas acima eleva os riscos relacionados à exposição regulatória da empresa, frente aos órgãos reguladores competentes. Multas, cancelamento de registros de produtos e não renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação são exemplos de algumas intempéries que uma indústria farmacêutica pode enfrentar caso não tenha um sistema de gerenciamento de controle de mudanças eficaz (BUECKER, 2002).

4.3.3 Riscos associados ao custo da qualidade

As indústrias farmacêuticas privadas, assim como outras empresas de nichos econômicos distintos, realizam suas atividades visando ao um balanço econômico-financeiro positivo, que se traduz nas margens de lucro. Segundo Muchemu (2007), na maior parte das instituições não filantrópicas, a margem de lucro se traduz pela seguinte expressão:

$$\text{LUCRO} = \text{VENDAS} - (\text{CUSTO DA QUALIDADE} + \text{CUSTO DO NEGÓCIO})$$

Por este aspecto, os custos dispendidos pela manutenção de parâmetros de qualidade nos processos e atividades da empresa tem um valor significativo e diretamente proporcional à margem de lucro líquida obtida. Os custos da qualidade são definidos por Esteves (2007) como os gastos decorrentes das atividades de prevenção de defeitos, mais as perdas devidas a falhas internas e externas (gráfico 9). Estes custos são o resultado da soma dos custos para estar conforme e os custos das não conformidades. O custo da qualidade é, assim, constituído por todo e qualquer trabalho, custo e perda em dinheiro ou tempo, que não seja o decorrente de se fazer o trabalho certo da primeira vez. As organizações medem o seu desempenho principalmente através de indicadores financeiros, neste sentido, os custos da qualidade devem ser determinados e transformados em valores monetários, de modo a associar a qualidade (ou a sua falta) aos resultados operacionais da empresa.

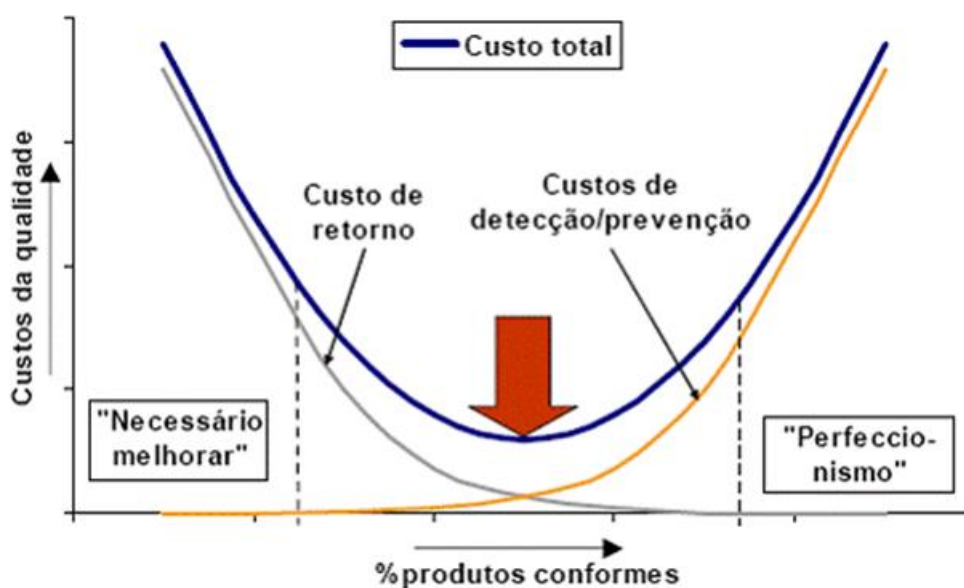


Gráfico 9: Custo Total da Qualidade.

Fonte: Esteves, 2007.

O sistema de controle de mudanças pode contribuir de forma positiva para a redução dos custos de qualidade, uma vez que, bem gerenciado e executado, atua contribuindo de forma preventiva na maior parte das atividades e processos industriais. Observando-se o gráfico 9, é possível verificar que os custos de detecção / prevenção são diretamente proporcionais ao aumento da percentagem de produtos conformes, enquanto que os custos de retorno são inversamente, ou seja, gasta-se muito para um percentagem baixa de produtos conformes (ESTEVES, 2007).

Os custos de retorno estão relacionados às atividades de retrabalho, sendo aquelas provenientes da inutilização do conceito de *right first time*, ou seja, certo da primeira vez, que foram executadas. Estes tipos de atividades estão associadas geralmente a problemas em parâmetros de qualidade, tais como desvios de qualidade, reclamações técnicas, devoluções de mercado e reprocessos. Uma vez que um sistema de controle de mudanças bem gerenciado e eficaz consegue agir preventivamente, minimizando o surgimento destes inconvenientes de qualidade, pode-se associá-lo diretamente, porém não exclusivamente, à redução de custos da qualidade em atividades industriais farmacêuticas (ESTEVES, 2007).

5. ESTUDO DE CASO DO GERENCIAMENTO DE CONTROLE DE MUDANÇAS EM UMA INDÚSTRIA MULTINACIONAL FARMACÊUTICAS

Com base na importância do setor farmacêutico para a saúde e sua relevância para o mercado, e ainda, diante da problemática em adequar seus processos produtivos através de um gerenciamento de Controle de Mudança, conforme descritos nos capítulos anteriores, descreve-se a seguir os resultados práticos do estudo de caso realizado em uma empresa farmacêutica multinacional, localizada no município do Rio de Janeiro, onde esta ferramenta de gerenciamento, previamente já implementada, foi aperfeiçoada, de forma a contribuir para melhor atendimento aos requisitos de qualidade, custos e exposição regulatória da empresa.

O período analisado para efeito desta dissertação contempla dados obtidos entre os anos de 2010 e 2014. No ano de 2010, a sistemática para o gerenciamento de Controle de Mudanças já era contemplada pela empresa estudada, obedecendo o preconizado pela ANVISA, através inicialmente da RDC 210/2003, atualizada no mês de Abril deste mesmo ano para RDC 17/2010.

Em 2011, por iniciativa da própria empresa, influenciada por diretrizes globais (*guidelines* corporativos) provenientes da matriz, localizada na Europa, decidiu-se aperfeiçoar a ferramenta de *change control*, visando contribuir para melhorias contínuas relacionadas aos processos produtivos, e consequentemente, obter ganhos em aspectos de qualidade, custos e exposição regulatória.

Na figura 6, observa-se, sinteticamente, as principais atividades relacionadas ao gerenciamento de controle de mudanças, antes e após o aperfeiçoamento de tal ferramenta. As descrições detalhadas estão sistematizadas no capítulo 4.



Figura 6: Principais atividades relacionadas ao gerenciamento de Controle de Mudanças.

Fonte: Elaboração própria.

Após implementação das ações de melhoria, no ano de 2011, e respectivo monitoramento nos anos posteriores, são apresentados, nos sub-capítulos a seguir, os resultados obtidos, levando-se em consideração aspectos de qualidade, custos e exposição regulatória.

Anteriormente à exposição dos resultados do estudo de caso, e com a intenção de facilitar o entendimento do conteúdo teórico da ferramenta, já apresentado neste trabalho, segue um exemplo de proposta de mudança, com sua estrutura e planos de ação designados, configurando uma caso real da empresa estudada.

Exemplo – Controle de Mudanças:

➤ **Título:**

“Aquisição, Instalação, Qualificação e Utilização do novo Misturador Glatt VG 600”

➤ **Situação atual:**

“Atualmente, a área de fabricação de sólidos orais possui 2 misturadores (utilizados para a fase de Granulação) que para o atendimento da crescente demanda necessita da aquisição de mais um equipamento para atendê-la.”

➤ **Proposta de mudança:**

“A proposta consiste na aquisição de uma máquina tecnicamente mais robusta, mantendo as mesmas características de processo. Inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, porém, diferente capacidade. O equipamento novo tem capacidade menor que o atual, passando de 800L para 600L. Classe (princípio de funcionamento) = granulador úmido de alto corte; subclasse (desenho) = horizontal operação lateral.

O novo misturador estará localizado na sala 8618.

Justificativa: Aquisição de um novo equipamento para atender o aumento na demanda de produção.”

A proposta de mudança acima exemplificada, gerou, como consequência, 43 ações necessárias, distribuídas entre diversos setores da empresa, com prazos distintos, e obedecendo a um critério hierárquico, ou seja, algumas das ações dependendo de outras para poderem ser implementadas. Tal controle de hierarquia no plano de ação garante que cada etapa da mudança seja executada no momento adequado, de forma a não impactar negativamente os quesitos de qualidade, exposição regulatória e custos da empresa.

A figura 7 expõe o registro com as ações designadas no plano de ação do exemplo de CM em questão, intitulado como “Proposta 2”, cujo número de registro é 774470, discutido na reunião de Comitê de número 14/2014. Algumas informações, de caráter particular da empresa estudada, tais como o nome dos produtos e colaboradores envolvidos pela mudança proposta, estão propositalmente rasurados. Entretanto, tais informações não comprometem o entendimento da situação mencionada.

AVALIAÇÃO DE IMPACTO

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 1	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: EHS	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Comunicação ao órgão ambiental. Avaliação dos aspectos e impactos do projeto.		
N° Ação: 2	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Engenharia	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Desenvolver projeto para aquisição do novo equipamento. Verificar a necessidade de modificação da posição do painel de controle do Secador de Leito Fluidizado (TAG: SEC – 002).		
N° Ação: 3	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Engenharia	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Verificar questões referentes à preparação do local para receber o novo equipamento (Sistema de ar-condicionado, utilidades e elétrica).		
N° Ação: 4	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Manutenção	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Verificar questões referentes à instalação dos equipamentos, plano de manutenção e criação de TAG.		

AVALIAÇÃO DE IMPACTO

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 5	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Engenharia	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Solicitar os filtros usados no abastecimento e as observações dos itens de segurança.		
N° Ação: 6	Necessária p/ efetivar mudança: () Sim (x) Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: EHS	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Realizar acompanhamento de segurança. Avaliar Riscos e Perigos.		
N° Ação: 7	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: SQ – Qualificação	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Avaliar Qualificação de Instalação e Operação do novo equipamento, e realizar também Qualificação de Desempenho antes da instalação do equipamento.		
N° Ação: 8	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Engenharia	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Cadastrar o equipamento no SAP.		

AValiação de Impacto

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 9	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 90 dias
Departamento: Produção	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Descrever o SOP do equipamento. Realizar treinamento operacional dos funcionários.		
N° Ação: 10	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Validação - SQ	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Realizar uma verificação de limpeza do equipamento antes do uso. Atualizar matriz de limpeza. Realizar validação de limpeza.		
N° Ação: 11	Necessária p/ efetivar mudança: () Sim (x) Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 60 dias
Departamento: Engenharia	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Gerar planta com a nova localização do equipamento.		
N° Ação: 12	Necessária p/ efetivar mudança: () Sim (x) Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Assuntos Regulatórios	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: 11
Protocolizar a planta atualizada na VISA RJ Medicamentos.		

AValiação de Impacto

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 13	Necessária p/ efetivar mudança: () Sim (x) Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: Sistemas da Qualidade		Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: 7/ 9 / 10
Ronda GMP com os gerentes da Produção, Engenharia e Qualidade. Verificar a limpeza, identificação e organização das salas, máquinas e equipamentos.			
N° Ação: 14	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: Galênica		Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Revisar Procedimento de Produção do item de ██████████ relacionado à mudança e enviar para Sistemas da Qualidade.			
N° Ação: 15	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: PCP		Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Informar os três primeiros lotes de ██████████ produzidos com o novo equipamento.			
N° Ação: 16	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: SQ – Validação		Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: 15
Realizar validação de processo de três lotes de ██████████ e informar quais serão os lotes validados para que os mesmos entrem em estabilidade.			

AVALIAÇÃO DE IMPACTO

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 17	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: CQ - Estabilidade	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 16	
Realizar estudo de estabilidade para [REDACTED] (3 lotes validados).			
N° Ação: 18	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: Garantia da Qualidade	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 15	
Elaborar CoA (Certificados de Análises) do primeiro lote de [REDACTED] produzido com o novo equipamento.			
N° Ação: 19	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: Desenv. de Produtos	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 15 / 18	
Enviar amostras de [REDACTED] para perfil de dissolução Reblas. Informar resultado do perfil para que os lotes possam ser liberados (informar à GQ: [REDACTED]).			
N° Ação: 20	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias	
Departamento: Galênica	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 15	
Elaborar relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V da RDC nº48/2009 para submissão de HMP para [REDACTED].			

AValiação de Impacto

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 21	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: SQ – Documentação Técnica	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 14
Alterar Procedimento de Produção do item de [REDACTED] relacionado à mudança.		
N° Ação: 22	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: PCP	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Revisão de roteiros de produção impactados de [REDACTED] Compra de material para nova máquina. Criar novo recurso e centro de custos no SAP.		
N° Ação: 23	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Compliance - SQ	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 18/ 19/ 20
Anexar ao Histórico de Mudanças do Produto [REDACTED] a documentação exigida pela Anvisa.		
N° Ação: 24	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento):
Departamento: Galênica	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Revisar Procedimento de Produção do item de [REDACTED] relacionado à mudança e enviar para Sistemas da Qualidade.		

AValiação de Impacto

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 25	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: PCP	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Informar os três primeiros lotes de [REDACTED] produzidos com o novo equipamento.		
N° Ação: 26	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: SQ – Validação	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 25
Realizar validação de processo de três lotes de [REDACTED] e informar quais serão os lotes validados para que os mesmos entrem em estabilidade.		
N° Ação: 27	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: CQ - Estabilidade	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 26
Realizar estudo de estabilidade para [REDACTED] (3 lotes validados).		
N° Ação: 28	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Garantia da Qualidade	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 25
Elaborar CoA (Certificados de Análises) do primeiro lote de [REDACTED] produzido com o novo equipamento.		

AValiação de Impacto

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 29	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Desenv. de Produtos	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: 25 / 28
Enviar amostras de ██████████ para perfil de dissolução Reblas. Informar resultado do perfil para que os lotes possam ser liberados (informar à GQ: ██████████).		
N° Ação: 30	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Galênica	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: 25
Elaborar relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V da RDC nº48/2009 para submissão de HMP para ██████████		
N° Ação: 31	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: SQ – Documentação Técnica	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: 24
Alterar Procedimento de Produção do item de ██████████ relacionado à mudança.		
N° Ação: 32	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: PCP	Funcionário Responsável: ██████████	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Revisão de roteiros de produção impactados de ██████████		

AValiação de Impacto

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 33	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Compliance - SQ	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 28/ 29/ 30
Anexar ao Histórico de Mudanças do Produto [REDACTED] a documentação exigida pela Anvisa.		
N° Ação: 34	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento):
Departamento: Galênica	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Revisar Procedimento de Produção do item de [REDACTED] relacionado à mudança e enviar para Sistemas da Qualidade.		
N° Ação: 35	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: PCP	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Informar os três primeiros lotes de [REDACTED] produzidos com o novo equipamento.		
N° Ação: 36	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: SQ – Validação	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 35
Realizar validação de processo de três lotes de [REDACTED] e informar quais serão os lotes validados para que os mesmos entrem em estabilidade.		

AVALIAÇÃO DE IMPACTO

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 37	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: CQ - Estabilidade	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 36
Realizar estudo de estabilidade para [REDACTED] (3 lotes validados).		
N° Ação: 38	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Garantia da Qualidade	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 35
Elaborar CoA (Certificados de Análises) do primeiro lote de [REDACTED] produzido com o novo equipamento.		
N° Ação: 39	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Desenv. de Produtos	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 35 / 38
Enviar amostras de [REDACTED] para perfil de dissolução Reblas. Informar resultado do perfil para que os lotes possam ser liberados (informar à GQ: [REDACTED]).		
N° Ação: 40	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Galênica	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 35
Elaborar relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V da RDC nº48/2009 para submissão de HMP para [REDACTED].		

AVALIAÇÃO DE IMPACTO

Proposta 02

Controle de Mudanças	N° 774470
-----------------------------	-----------

Impacto em Terceiros	Terceiros impactados
() Sim (x) Não	Não aplicável.

Plano de Ação:

N° Ação: 41	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: SQ – Documentação Técnica	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 34
Alterar Procedimento de Produção do item de [REDACTED] relacionado à mudança.		
N° Ação: 42	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: PCP	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: N/A
Revisão de roteiros de produção impactados de [REDACTED].		
N° Ação: 43	Necessária p/ efetivar mudança: (x) Sim () Não	Prazo p/ conclusão (após recebimento): 30 dias
Departamento: Compliance - SQ	Funcionário Responsável: [REDACTED]	N° Ação Pré-Requisito: 38/ 39/ 40
Anexar ao Histórico de Mudanças do Produto [REDACTED] a documentação exigida pela Anvisa.		

Figura 7: Exemplo de CM, com seu plano ação proposto.

Fonte: Elaboração própria.

Cabe ressaltar que várias outras ferramentas de BPF (Ex: Análise e Gerenciamento de Riscos, Ações Preventivas provenientes de Desvios e Reclamações Técnicas, entre outras) foram implementadas e/ou aperfeiçoadas pela empresa, à época, e que estas fazem parte de um conjunto de medidas de melhoria contínua, no qual está incluída a ferramenta de gerenciamento de controle de mudanças. Neste sentido, seguem abaixo os resultados obtidos.

5.1 Resultados associados à qualidade dos produtos farmacêuticos

Levando-se em consideração os conceitos expostos no item 4.3.1, são elencados abaixo os seguintes resultados, para cada parâmetro de qualidade apresentado:

5.1.1 Desvios de Qualidade

Analisando-se o parâmetro “Desvios de Qualidade”, no qual são consideradas irregularidades relacionadas a erros operacionais, falhas de equipamentos e utilidades, processos, armazenamento, transporte, entre outros, foram acompanhados e compilados os dados compreendidos entre os anos de 2010 e 2014 (janeiro a junho), conforme observado no gráfico 10.

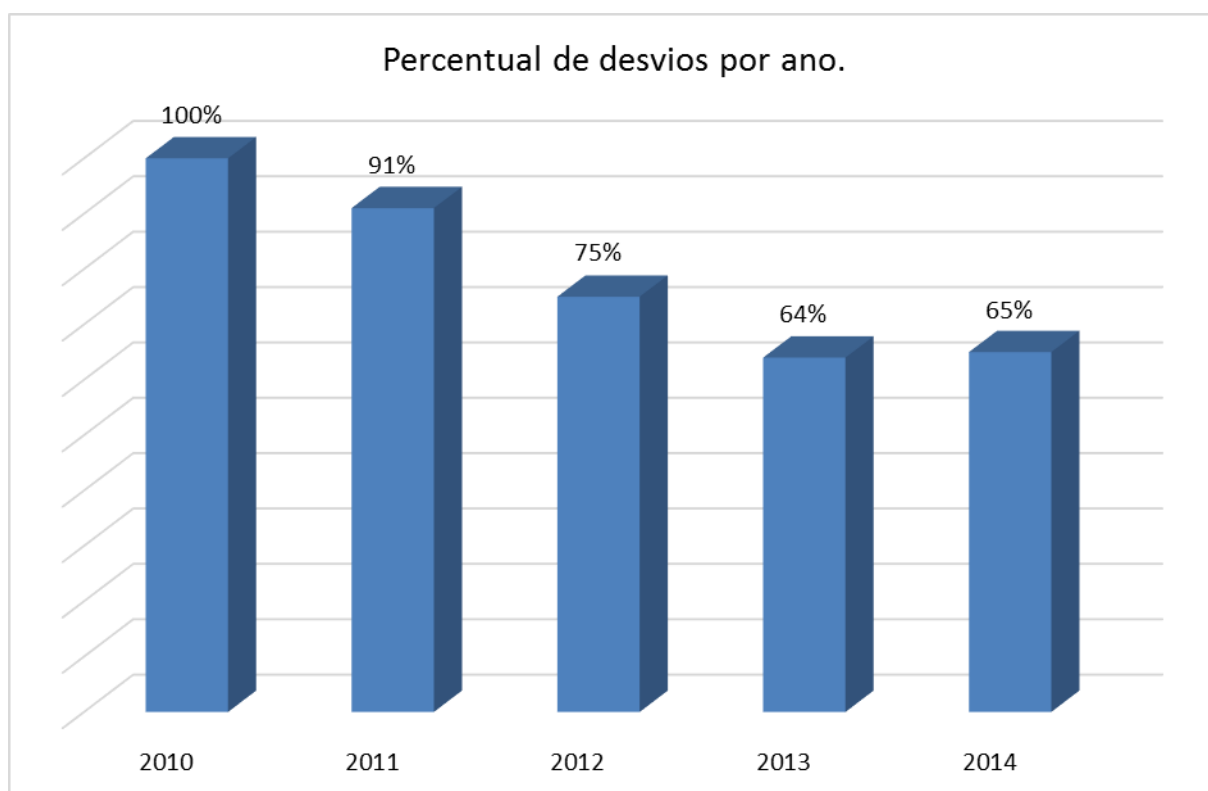


Gráfico 10: Percentual de desvios abertos por ano.

Fonte: Elaboração própria.

O gráfico referencia o número de desvios abertos por ano, em porcentagem, considerando-se o primeiro ano de estudo como 100% do número total de desvios existentes à época.

Os resultados apresentados indicam uma redução já em 2011, ano em que a sistemática de controle de mudanças foi aperfeiçoada. Posteriormente, percebe-se uma diminuição mais significativa no ano seguinte, sugerindo, dentre outros fatores, que o aperfeiçoamento da ferramenta de gerenciamento de CM contribuiu sensivelmente para os valores encontrados.

5.1.2 Reclamações Técnicas

Analisando-se o parâmetro “Reclamações Técnicas”, no qual são considerados possíveis desvios de qualidade em produtos farmacêuticos adquiridos por farmácias, drogarias, distribuidores, pacientes, entre outros, e reclamados junto ao Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC) da empresa, foram acompanhados e compilados os dados compreendidos entre os anos de 2010 e 2014 (janeiro a junho), conforme observado no gráfico 11.

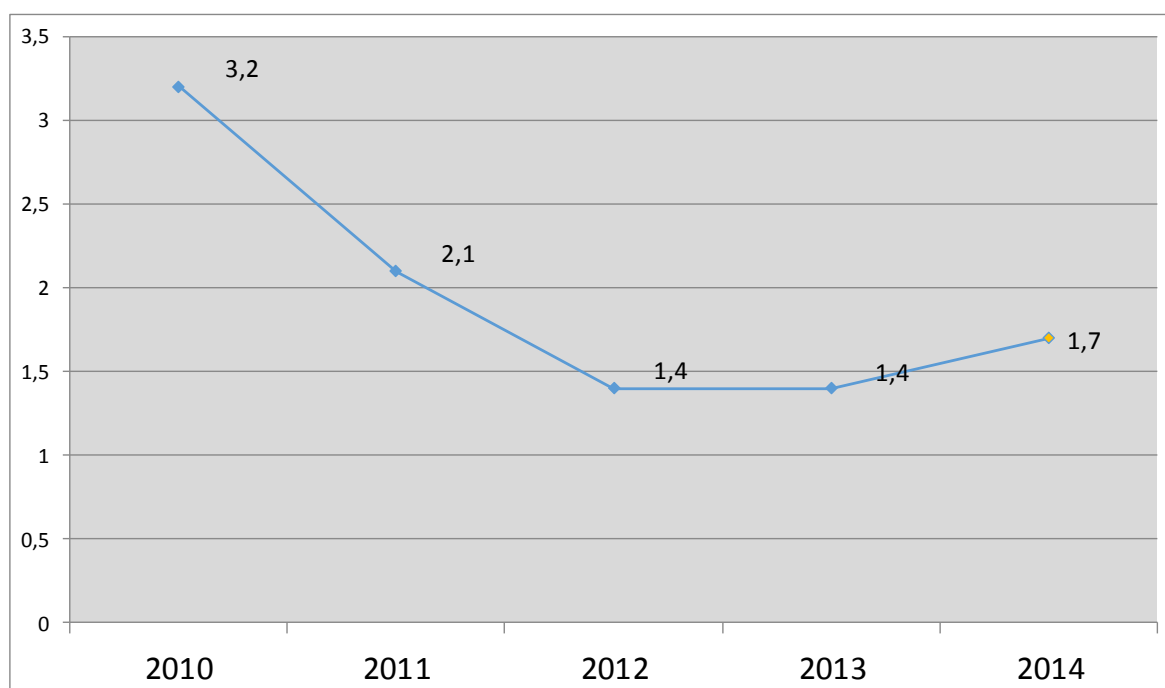


Gráfico 11: Número de Reclamações Técnicas recebidas, por ano, em partes por milhão (ppm) .

Fonte: Elaboração própria.

O gráfico referencia o número de reclamações técnicas procedentes recebidas por ano, em partes por milhão (ppm). Para tal, são levadas em consideração o número de reclamações recebidas a cada um milhão de unidades de produtos farmacêuticos comercializadas. Neste indicador são computadas apenas aquelas avaliadas como procedentes pela área de Garantia da Qualidade, ou seja, excluindo-se possíveis fraudes e queixas sem procedência identificada¹⁵.

Os resultados apresentados indicam uma redução já de 2010 para 2011, primeiro ano de avaliação do estudo. No ano seguinte, percebe-se também uma curva de diminuição das reclamações, sugerindo, dentre outros fatores, que o aperfeiçoamento da ferramenta de gerenciamento de CM contribuiu também para os valores encontrados.

Observa-se, entretanto, uma tendência à estagnação dos resultados alcançados entre os anos de 2012 e 2014, o que pode sugerir, a necessidade de retroalimentar as ações implementar, como por exemplo, rever as ações conjuntas realizadas no ano de 2010 e 2011, a fim de manter a melhoria contínua da qualidade. Desta forma, talvez interrompendo uma curva em “U” futura do presente gráfico.

5.1.3 Recolhimento de Produtos

No que tange a este parâmetro, não houve casos de recolhimento de produtos (*recall*) entre os anos de 2010 e 2014 (junho).

Cabe destacar que anteriormente à otimização da ferramenta de CM, e das demais ações de melhoria contínua implementadas pela empresa, o índice para este indicador já era nulo. Contudo, isto não vem expressar que o respectivo aperfeiçoamento da ferramenta não colaborou para a manutenção do seguinte índice.

¹⁵ Entende-se como fraude e queixa sem procedência, reclamações técnicas as quais não há comprovação de que há um possível desvio de qualidade sob responsabilidade da empresa, como exemplo, a presença de um comprimido de formato oblongo, algumas vezes pertencentes a outras empresas farmacêuticas, em uma unidade embalada referente ao um produto cujo formato é redondo.

5.1.4 Produto devolvido

Concernente ao item “Produto Devolvido”, no qual produtos farmacêuticos terminados, já expedidos e comercializados, são devolvidos por farmácias, drogarias, distribuidores, entre outros, ao fabricante, foram acompanhados e compilados os dados compreendidos entre os anos de 2010 e 2014 (janeiro a junho), conforme observado no gráfico 12.

São considerados para este indicador, falhas de expedição de produtos terminados, atrelados a avarias de transporte, falta de Unidades Farmacêutica (UFs)¹⁶ nas caixas de expedição, produtos expedidos fora do prazo comercial acordado, entre outros.

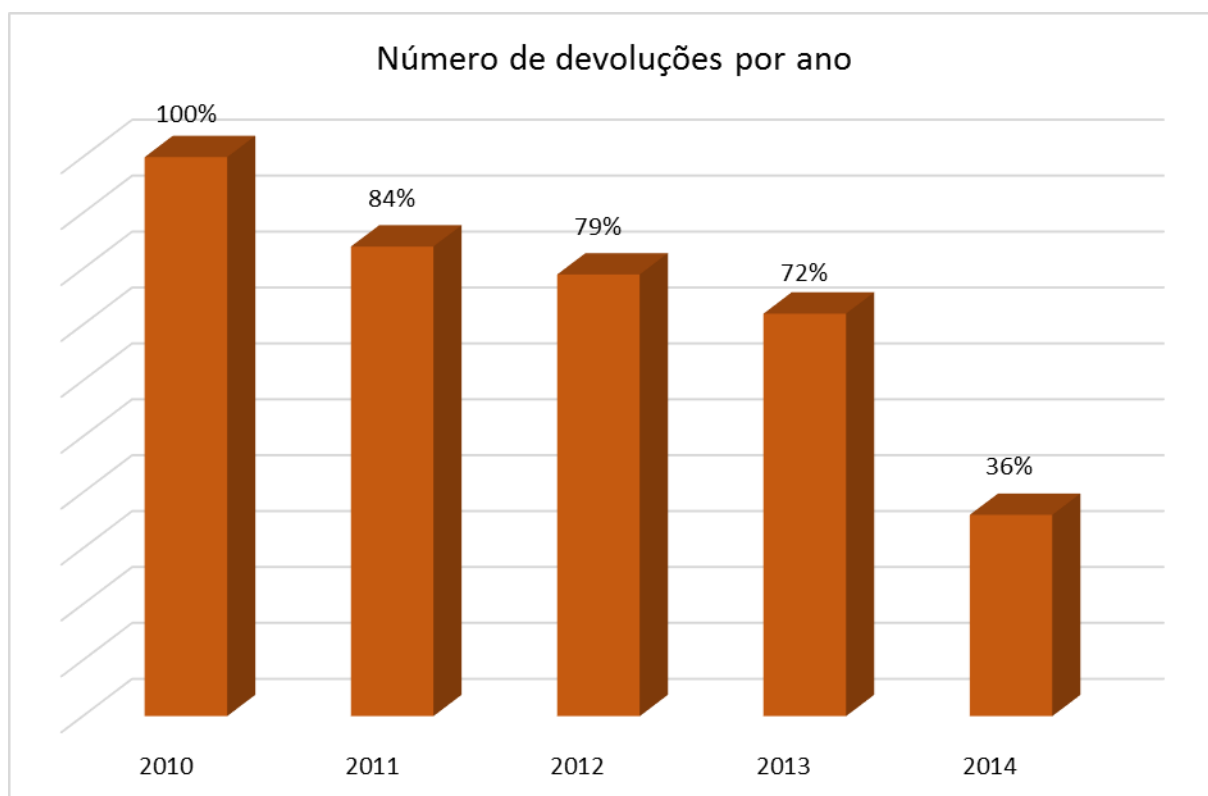


Gráfico 12: Percentual de devoluções recebidas por ano.

Fonte: Elaboração própria.

O gráfico referencia o número de devoluções realizadas por ano, em percentagem, considerando-se o primeiro ano de estudo como 100% do número

¹⁶ Entende-se por UF uma cápsula, ou um comprimido, tubo, ampola etc. produzido numa indústria farmacêutica.

total de devoluções existentes à época. Os resultados apresentados indicam uma redução desde o primeiro ano de estudo. Contudo, percebe-se uma diminuição bem significativa no último ano, sugerindo, que o aperfeiçoamento da ferramenta de gerenciamento de CM pode ter contribuído para os valores encontrados, com mais ênfase, a partir de 2013.

5.1.5 Reprocesso

O parâmetro “Reprocesso” considera a repetição de uma ou mais etapas que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote de produto farmacêutico, terminado ou em granel, que não atende às especificações. Foram acompanhados e compilados os dados compreendidos entre os anos de 2010 e 2014 (janeiro a junho), conforme observado no gráfico 13.

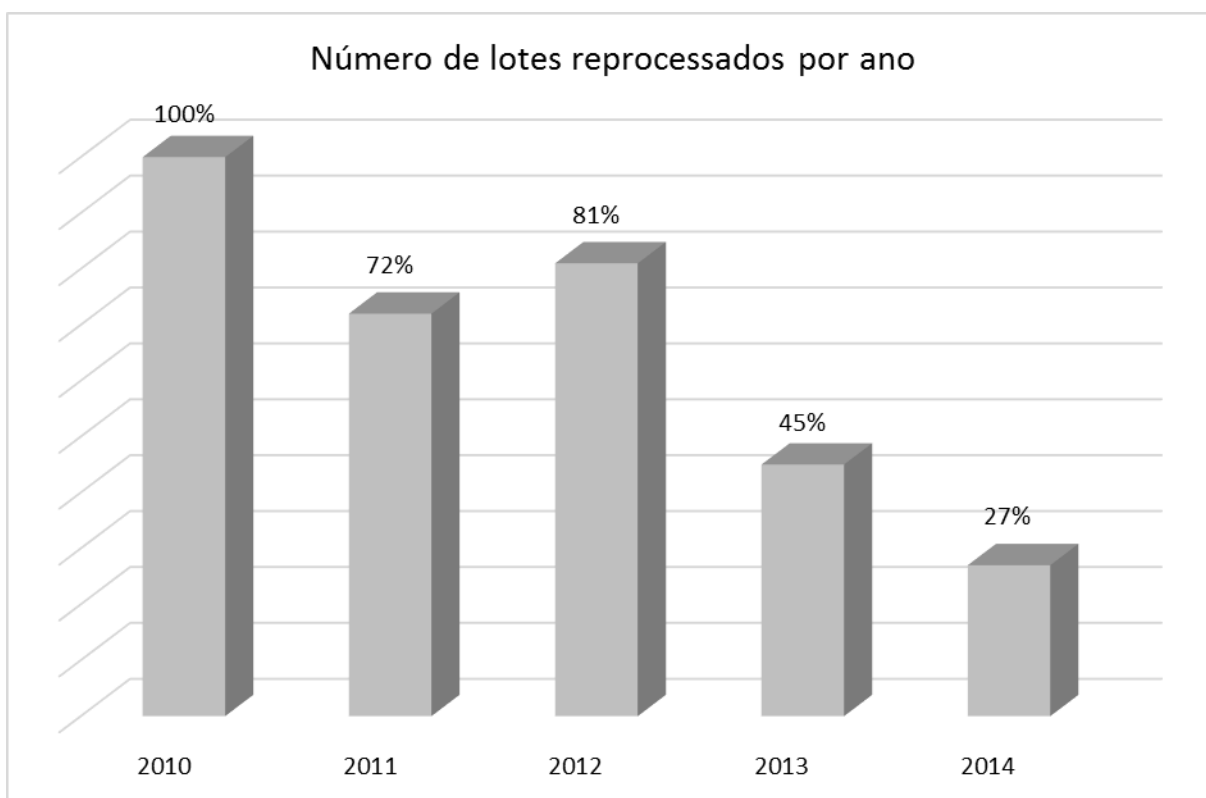


Gráfico 13: Número de lotes reprocessados por ano, em percentagem.

Fonte: Elaboração própria.

O gráfico referencia o número de lotes de produto terminado ou em granel¹⁷, em porcentagem, considerando-se o primeiro ano de estudo como 100% do número total de lotes reprocessados à época. Os resultados apresentados indicam uma ligeira redução nos três primeiros anos de estudo, seguido de resultados mais consistentes nos dois últimos.

5.1.6 Produto Rejeitado

O item “Produto Rejeitado” contempla lotes de produto farmacêutico, terminado ou em granel, rejeitados, ou seja, não passíveis de comercialização. Foram acompanhados e compilados os dados compreendidos entre os anos de 2010 e 2014 (janeiro a junho), conforme observado no gráfico 14.

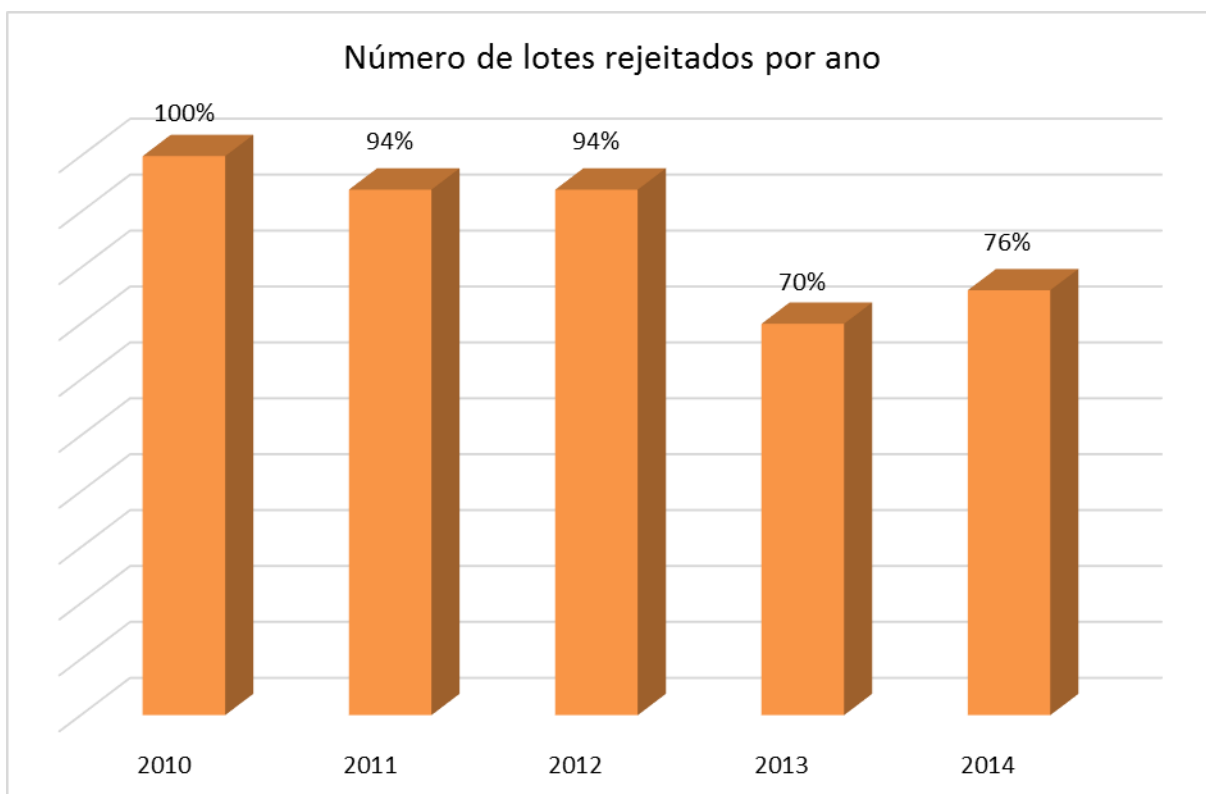


Gráfico 14: Número de lotes rejeitados por ano, em porcentagem .

Fonte: Elaboração própria.

O gráfico referencia o número de lotes de produto terminado ou em granel, em porcentagem, considerando-se o primeiro ano de estudo como 100% do número

¹⁷ Entende-se como lote em granel, conforme RDC 17/2010, qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem, contudo, incluir o processo de embalagem.

total de lotes rejeitados à época. Os resultados apresentados indicam redução discreta ao longo dos anos em estudo. O aumento crescente do volume de unidades produzidas pela empresa ao longo do período reportado pode ter influenciado nos números compilados, uma vez que este indicador reporta a quantidade de lotes rejeitados, independentemente do volume final produzido. Embora os dados apresentados estejam em percentual, o valor absoluto de lotes rejeitados representa uma quantidade ínfima, se comparado ao total de lotes de produtos farmacêuticos fabricados e embalados pela empresa.

Cabe ressaltar, que quando algum produto se enquadra neste item, o mesmo é tratado com todo rigor descrito nas BPF, emanadas na RDC 17, ao qual, dentre outros fatores é mantido toda uma sistemática de rastreamento até sua incineração final com protocolos e registros homologados e aprovados, sempre mantendo a integridade e visando a qualidade para a saúde do consumidor.

5.2 Resultados associados à exposição regulatória

Conforme conceitos tratados no item 4.3.2, o descumprimento dos requerimentos legais elencados pela legislação de BPF pode elevar os riscos relacionados à exposição regulatória das empresas, frente aos órgãos reguladores competentes. Multas, cancelamento de registros de produtos e não renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação são exemplos de algumas intempéries que uma indústria farmacêutica pode enfrentar caso não atenda a todos os requerimentos exigidos por lei.

No período de escopo do presente estudo foram realizadas duas auditorias de renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)¹⁸, pela ANVISA, na empresa em questão, sendo uma no ano de 2010, e outra no ano de 2012¹⁹.

A auditoria recebida no ano de 2010 apresentou inicialmente, em seu relatório final, algumas não conformidades relacionadas as BPF, o que impediu a renovação

¹⁸ Documento o qual as autoridades sanitárias competentes atestam o cumprimento das BPF pela empresa e a autorizam a exercer suas atividades legais.

¹⁹ As auditorias de renovação do CBPF ocorrem a cada dois anos. Até a data de conclusão deste estudo de caso, a auditoria referente ao ano de 2014 ainda não havia acontecido na empresa estudada.

do CBPF de imediato. A figura 8 apresenta um “recorte” do laudo final, demonstrando a necessidade de “adequações” para atender na amplitude da norma RDC 17, a fim de que fosse possível emitir o respectivo CBPF.

14. CONCLUSÃO		
Solicitou certificação?	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Caso tenha solicitado, recomenda a certificação?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input checked="" type="checkbox"/>
<p>É parecer desta equipe técnica que a empresa [REDACTED] não cumpre integralmente com as boas práticas de fabricação estabelecidas pela Resolução RDC/ANVISA nº 210/2003, sendo classificada na condição de EM EXIGÊNCIA, tendo em vista as não conformidades apontadas no corpo deste Relatório Técnico.</p> <p>A empresa deverá apresentar um cronograma de adequação, no prazo de 15 dias, a contar da ciência deste.</p>		

Figura 8: Conclusão do relatório de renovação do CBPF, no ano de 2010.

Fonte: Empresa estudada / ANVISA.

Após ter sido classificada na condição “Em Exigência”, a empresa providenciou as respectivas adequações necessárias, através de um “Cronograma de Adequação”, cumprindo o prazo solicitado pela ANVISA. Desta forma, foi emitido novo laudo final, alguns dias após a primeira auditoria, no qual foi contemplada com a renovação do CBPF, conforme é demonstrado na figura 9.

14. CONCLUSÃO		
Solicitou certificação?	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Caso tenha solicitado, recomenda a certificação?	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
<p>É parecer desta equipe técnica que a empresa [REDACTED] cumpre com as boas práticas de fabricação estabelecidas pela Resolução RDC/ANVISA nº 17/2010.</p>		

Figura 9: Conclusão do relatório de renovação do CBPF, no ano de 2010, após cumprimento de exigência.

Fonte: Empresa estudada / ANVISA.

É importante salientar, que mantendo as políticas de melhoria contínua, como o Gerenciamento do Controle de Mudanças, os resultados são notórios. Um

exemplo, é a manutenção do CBPF que ocorre a cada 02 anos, onde o novo relatório emitido pela VISA²⁰ Estadual, serve como parâmetro para a empresa “medir” sua evolução nos quesitos ora emanados na RDC 17. Assim, na auditoria de renovação do CBPF da empresa, ocorrida em 2012, o relatório apresentou resultados satisfatórios desde o primeiro momento, possibilitando a renovação imediata da certificação para a empresa farmacêutica, conforme pode-se observar na figura 10.

14. CONCLUSÃO		
É parecer desta equipe técnica que a empresa [REDACTED] reúne condições <u>satisfatórias</u> para fabricar medicamentos das seguintes linhas descritas abaixo, conforme Resolução RDC nº 17/10:		
Sólidos: cápsulas, comprimidos simples, revestidos, drágeas e pós;		
Líquidos não estéreis: emulsões, soluções, suspensões e xaropes.		
Incluindo ainda:		
Produtos sujeitos a controle especial: comprimidos revestidos.		
Embalagem primária e secundária de hormônios: comprimidos.		
Embalagem secundária de hormônios: creme vaginal, cápsulas vaginais, géis e adesivos transdérmicos.		
Embalagem primária e secundária de produtos sujeitos a controle especial: cápsulas.		
Solicitou certificação?	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Caso tenha solicitado, recomenda a certificação?	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>

Figura 10: Conclusão do relatório de renovação do CBPF, no ano de 2012.

Fonte: Empresa estudada / ANVISA.

Tomando-se por base os relatórios das auditorias realizadas e acima apresentadas, é possível correlacionar os resultados obtidos com o aperfeiçoamento da ferramenta de CM pela empresa. Além de propiciar o atingimento dos padrões de qualidade exigidos, o correto gerenciamento do controle de mudanças também influencia, direta ou indiretamente no atendimento aos requisitos regulatórios estipulados pelos órgãos reguladores às atividades industriais farmacêuticas

²⁰ O certificado de BPF é emitido pela ANVISA com base nas inspeções realizadas pela Vigilância Sanitária Estadual (VISA).

5.3 Resultados associados ao custo da qualidade

O custo da qualidade, conforme explicado no item 4.3.3, é constituído por todo e qualquer trabalho, custo e perda em dinheiro ou tempo, que não seja o decorrente de se fazer o trabalho certo da primeira vez. Os custos de retorno estão relacionados às atividades de retrabalho, sendo aquelas provenientes da inutilização do conceito de *right first time*, ou seja, certo da primeira vez, que foram executadas. Estes tipos de atividades estão associadas a problemas em parâmetros de qualidade, tais como desvios de qualidade, reclamações técnicas, devoluções de mercado e reprocessos, problemas estes que podem levar à rejeição ou recolhimento de um lote de produto farmacêutico.

Com o intuito de demonstrar, em dados monetários, os benefícios de se adotar, preferencialmente, ferramentas de prevenção de custos, sem contudo entrar em detalhes econômico-financeiros os quais não são escopo deste estudo de caso, são apresentados abaixo, na tabela 3, os custos produtivos reais de um lote terminado de um dos principais produtos farmacêuticos do portfólio da empresa estudada.

CUSTO	VALOR (R\$)
Matérias-Primas	165.430,00
Materiais de Embalagem	30.488,00
Material Analítico	7.443,00
Outros Materiais	768,00
Equipamentos de Produção	457,00
Equipamentos Analíticos	820,00
Outros Equipamentos	50,00
Energia e Utilidades	23.788,00
Mão de Obra	25.612,00
	254.856,00

Tabela 3: Custo de Produção de um lote de produto terminado.

Fonte: Elaboração própria

A tabela faz menção a gastos com aquisição de matérias-primas, materiais de embalagem e materiais utilizados para análises de controle de qualidade do produto. Referencia também gastos com utilização e conseqüentemente depreciação de maquinários de produção e equipamentos analíticos, e por fim, custos referentes ao uso de energia, utilidades (água, ar comprimido, entre outros) e hora-homem utilizada, provenientes de todos os setores envolvidos, direta ou indiretamente, no fluxo produtivo.

Em se tratando de um desvio, por exemplo, que gere uma necessidade de reprocesso ou rejeição de um lote do produto mencionado na tabela, a empresa teria prejuízos na ordem de R\$ 254.856,00, aproximadamente, para reprocessar ou encaminhar para destruição tal lote. Comparando-se os valores mencionados, e procurando relacioná-los com exemplos práticos na empresa, seria possível com a verba mencionada investir em treinamentos técnicos e práticos para toda a equipe da área de Produção por um período de aproximadamente cinco anos.

Desta forma, a priorização de atividades de cunho preventivo (conceito *right first time*), na qual está inserida a ferramenta de Controle de Mudanças, tem interferência direta no sentido de minimizar problemas relacionados a parâmetros de qualidade, que podem acarretar em custos de retorno, tais como reprocessos, rejeição e recolhimento de lotes no mercado.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Com o atual mercado globalizado e o ambiente farmacêutico crescente e de alta complexidade no Brasil e no mundo, torna-se imprescindível às operações trabalharem em prol da excelência em suas atividades fabris. Buscar atingir padrões elevados de qualidade, de acordo com as normas regulatórias vigentes, concomitantemente à otimização de recursos e custos operacionais, é vital para que as empresas mantenham-se competitivas e atendam aos rigorosos padrões de qualidade exigidos pelos clientes.

Uma vez que as atividades relacionadas, direta ou indiretamente, ao fluxo produtivo (armazenamento, produção, e distribuição de medicamentos) normalmente passam por constantes alterações, decorrentes de ações de melhorias contínuas, ou em razão das falhas de processo, faz-se necessária a utilização de ferramentas que tenham a finalidade de assegurar que um determinado produto ou processo não sofrerá mudanças capazes de afetar, de forma negativa, sua segurança, qualidade e eficácia. Neste sentido, o presente estudo de caso apresentou a ferramenta de Controle de Mudanças, e as diversas estratégias para gerenciá-las, de forma a propiciar uma alternativa para a manutenção e/ou implementação dos requisitos necessários para o correto funcionamento das operações industriais farmacêuticas.

Evidenciou-se que procedimentos de controle de mudanças inadequados ou negligenciados podem acarretar em diversos prejuízos e inconvenientes para a empresa. Visto que possui natureza predominantemente preventiva, o gerenciamento de mudanças deve ser contrabalanceado e mensurado em relação aos custos e riscos relacionados ao não cumprimento de parâmetros regulatórios e de qualidade, que podem incorrer caso tais mudanças não sejam gerenciadas de maneira adequada.

Tais riscos, neste presente estudo, foram divididos e avaliados separadamente em: riscos à qualidade dos produtos farmacêuticos, riscos associados à exposição regulatória, e riscos relacionados ao custo da qualidade. Os resultados mostraram que, após comprometimento da empresa em aperfeiçoar a

sistemática de controle de mudanças, no ano de 2011, houve significativos benefícios relacionados aos parâmetros de qualidade, custos e exposição regulatória estudados a partir de tal ano, frente aos resultados de 2010. Os frutos deste estudo de caso procuraram indicar, por conseguinte, uma relação direta entre gerenciamento adequado de alterações e minimização de riscos de qualidade, exposição regulatória e financeiros, através de dados sólidos.

Cabe ressaltar, entretanto, que outras ferramentas de Boas Práticas de Fabricação foram implementadas e/ou aperfeiçoadas pela empresa, à época do estudo de caso, e que estas fazem parte de um conjunto de medidas de melhoria contínua, no qual está incluída a ferramenta de gerenciamento de controle de mudanças.

Conclui-se, portanto, que o conceito de melhoria contínua, suportado pelas BPF, é intrínseco à sobrevivência das indústrias farmacêuticas no contexto global corporativo, e que para tal, é fundamental antever-se às mudanças necessárias, avaliando-as e implementando-as de forma criteriosa, de modo a assegurar, principalmente, a integridade e satisfação dos consumidores de produtos farmacêuticos.

Com o sequenciamento descrito no capítulo 4 para um melhor Gerenciamento do Controle de Mudanças e os respectivos resultados de estudo de caso na indústria farmacêutica explicitados no capítulo 5, espera-se que estes dados sirvam de parâmetro para a agência reguladora sanitária competente, a fim de que permita elaborar uma futura RDC mais consistente e sistemática, no que tange a obrigatoriedade de implantação de um “Controle de Mudanças”.

Levando-se em consideração o curto tempo de existência da ANVISA, e comparando-se ao aprofundamento por ela apresentada a outros temas de igual importância na RDC 17/2010, fazem-se necessário o detalhamento e complementação das informações contidas no Capítulo X da resolução citada. Apenas sete linhas de conteúdo, dividida entre três artigos, não parece ser suficiente para servir de parâmetro para as empresas farmacêuticas reguladas pelo órgão. Da mesma forma, deve-se avaliar o aperfeiçoamento e implementação do conteúdo dos Guias Relacionados à Garantia da Qualidade à RDC em questão.

Paralelamente, cabe às empresas farmacêuticas empenhar-se mais na busca por melhores informações e condições para o aperfeiçoamento da ferramenta de Controle de Mudanças, quer seja através das autoridades sanitárias competentes, quer seja através de literaturas publicadas, encontros, congressos, etc.

Neste sentido, é mister a realização de trabalhos futuros que contemplem melhor aprofundamento da eficácia de um gerenciamento para o Controle de Mudanças, bem como compará-lo com outros quesitos exigidos na RDC 17, no qual ainda não são descritos sistematicamente a forma de executá-lo, bem como gerenciá-lo, com por exemplo: comissionamento, validação dos sistemas computadorizados, qualificação das operações, etc.

Tomando-se como base o conteúdo teórico e prático explicitado neste estudo de caso, e a iminente propagação do mercado farmacêutico, como reflexo das necessidades da população ao redor do mundo, torna-se essencial a disponibilização de medicamentos com critérios de qualidade incontestáveis. Devido a esta prerrogativa, o gerenciamento das mudanças inerentes às atividades farmacêuticas deve ser encarado de forma prioritária, principalmente frente às ações de cunho corretivo, que embora sejam de suma importância, estão mais propensas a permitir falhas que podem comprometer a qualidade dos produtos disponibilizados de forma direta ou indireta à população, quando se comparado às ações preventivas. Desta forma, este estudo de caso visa apresentar argumentos e resultados suficientes para contribuir, de alguma forma, para a prospecção e manutenção da saúde pública no país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. _SINDUSFARMA. Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo. Portal www.sindusfarma.org.br Acesso em 15 de Maio de 2014.
2. _HCAN. Health Care for America Now. Portal www.healthcareforamericanow.org Acesso em 20 de Janeiro de 2014.
3. _ICH-Q9. *Quality Risk Management*. Document Q8/Q9/Q10 – Q&AsR4. European Comunity, 2010. Portal www.ich.org Acesso em Novembro 2012.
4. _ICH-Q10. *Pharmaceutical Quality System*. Document Q8/Q9/Q10 – Q&AsR4. European Comunity, 2010. Portal www.ich.org Acesso em Novembro 2012.
5. _IFPMA. International Federationa of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. Portal www.ifpma.org Acesso em 03 de Janeiro de 2014.
6. _EIRI. Economics of Industrial Innovation. Portal iri.jrc.ec.europa.eu/scoreboard Acesso em 22 Dezembro de 2013.
7. _LAQI. *Latin American Quality Institute*. Portal www.laqi.org .Acesso em 20 de Maio de 2014.
8. ACHILLADELIS B., SCRABINE A., LANDAU R., *Pharmaceutical innovation: revolutionizing human health*, Chemical Heritage Foundation, 1999.
9. ACHILLADELIS B., ANTONAKIS N., “The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry”, *Research Policy*, n. 30, pp. 535-588, 2001
10. ANTUNES, A.M.S., MERCADO, A. *A Aprendizagem Tecnológica no Brasil: A Experiência da Indústria Química e Petroquímica*. P.315. Editora E-papers. Rio de Janeiro, RJ, 2000.
11. ANTUNES, AMS; MAGALHAES, JL (EDS.). *Oportunidades em medicamentos genéricos: a indústria farmacêutica brasileira*. [s.l.] INTERCIENCIA, 2008b.
12. ANTUNES, AMS; MAGALHAES, JL (EDS.). *Patenteamento e Prospecção Tecnológica no Setor Farmacêutico*. [s.l.] INTERCIENCIA, 2008a.
13. BOWDEN, ME. *Pharmaceutical Achievers: The Human Face of Pharmaceutical Research*. Chemical Heritage Foundation, 2005.
14. BRASIL. Lei Federal n.9787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 1999.
15. BRASIL. Decreto No. 5.563 de 11/11/2005. Regulamentação da Lei de Inovação. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2005/decreto/d5563.htm

16. BRASIL. Guia sobre Revisão Periódica de Produtos, de junho de 2012. Dispõe sobre Revisão Periódica de Produtos (RPP). ANVISA, jun. 2012.
17. BRASIL. Lei 10.973 de 02/12/2004. Lei de Inovação. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.973.htm
18. BRASIL. Lei 11.196 de 21/11/2005. Lei do bem. Disponível em <http://www.leidobem.com/lei-do-bem/>.
19. BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). (2004), 3ª edição. “Manual de Oslo – Proposta de Diretrizes para Coleta e Interpretação de Dados sobre Inovação Tecnológica”. Disponível em http://www.mct.gov.br/upd_blob/0026/26032.pdf
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde no Brasil: Contribuições para a Agenda de Prioridades de Pesquisa. Secretaria de Ciência e Tecnologia de Insumos Estratégicos. Brasília, DF, 2004.
21. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, IBGE. (2011). “Pesquisa Industrial – Inovação Tecnológica 2008” (PINTEC). Disponível na Web em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/inovacao/pieef/2008/pieef_2008.pdf
22. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão/IBGE. (2005). “Pesquisa Industrial de Inovação Tecnológica 2003” (PINTEC 2003). Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/industria/pintec/2003/pintec_2003.pdf
23. BRASIL. Resolução RDC nº 134, de 13 de julho de 2003. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 16 jul. 2003.
24. BRASIL. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 ago. 2010.
25. BRASIL. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 19 abr. 2010.
26. BRASIL. Resolução RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 07 out. 2009.
27. BUECKER, J; TUTTLE, J. Change Management Systems in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Engineering*, v.22, n.6, 2002.

28. CANONGIA, C. et al. (2004). "Foresight, Inteligência competitiva e Gestão do Conhecimento: Instrumentos para a Gestão da Inovação". *Gestão e Produção*. Vol. 11, No. 2, pag. 231-238. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/gp/v11n2/a09v11n2.pdf>
29. CARON, A. (2003). "Inovações Tecnológicas nas Pequenas e Médias Empresas Industriais em Tempos de Globalização – O Caso do Paraná". Disponível em http://www.pacpme.com.br/pacpme/web/download_arquivos.asp?id_arquivo=B3FB9D85-FAD1-4970-B886-B7F5FB42AC31
30. CARVALHO, RS. Implantação de um sistema de gestão de qualidade: um estudo de caso em uma importadora de medicamentos. *VII Congresso Nacional de Excelência em Gestão*, 2011.
31. CASTRO, A. L. S. O valor da informação: um desafio permanente. *Revista de Ciência da Informação*, São Paulo, v. 3, n. 3, 2002.
32. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (CGEE). (2005). "Paper para o Painel "Inserção de Empresas Brasileiras Agregadoras de Tecnologia no Cenário Internacional". III Conferência Internacional de Ciência, Tecnologia e Inovação". Disponível em <http://www.cgee.org.br/cncti3/Documentos/Seminariosartigos/Presencainternacional/DrLuiz%20Awazu%20Pereira%20da%20Silva.pdf>
33. CHANDLER, A. (1992), "*Organizational Capabilities and the Economic History of the Industrial Enterprise*", *Journal of Economic Perspectives* (6), 3, 79-100.
34. COSTA, L. S.; GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J. A perspectiva territorial da inovação em saúde: a necessidade de um novo enfoque. *Revista de Saúde Pública*, n. ahead, p. 0–0, jan. 2012.
35. DE NIGRI, F. (2005). "Inovação Tecnológica e Exportações das Firms Brasileiras". Disponível em <http://www.anpec.org.br/encontro2005/artigos/A05A100.pdf>
36. DOSI, G. et al (ed), (1989), "*Technical Change and Economic Theory*", Pinter, London.
37. ESTEVES, E. Custos da Qualidade. *Algarve*, v.1, 2007.
38. FERRAZ, J.C. e colaboradores. (2004). "Diversidade descoordenada: investimento e inovação na indústria brasileira no limiar do século XXI". Disponível em http://www.ie.ufrj.br/gic/pdfs/diversidade_descoordenada_investimento_e_inovacao_na_industria_brasileira.pdf
39. FIOCCHI, CC; MIGUEL, PAC. As dificuldades para a implantação de um sistema da qualidade baseado nas boas práticas de fabricação (BPF) em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: um estudo de caso exploratório. *XXIII ENEGEP*, Ouro Preto, MG, 2003.

- 40.FREEMAN, C. (1982), "*The Economics of Industrial Innovation*"Pinter, London.
- 41.FRENK, J. et al. *Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world*. The Lancet, v. 376, n. 9756, p. 1923–1958, dez. 2010.
- 42.FRITZ, M; SOUZA, CJ. Inovação na indústria de cosméticos – casos de empresas do setor. XXXIV COBENGE, Passo Fundo, RS, 2006.
- 43.FUTAMI, A.H. e colaboradores. (2002). “Um modelo de gestão do conhecimento para a melhoria da qualidade do produto”. Disponível em <http://www.marliverni.com.br/materiais/TCC/Artigo%20-%20Gestao%20empresarial%20-%20Diag..pdf>
- 44.GARDNER, C. A.; ACHARYA, T.; YACH, D. *Technological And Social Innovation: A Unifying New Paradigm For Global Health*. Health Affairs, v. 26, n. 4, p. 1052–1061, 7 jan. 2007.
- 45.GARVIN, DA. Gerenciando a Qualidade: a visão estratégica e competitiva. RJ: Qualitymark, 1992.
- 46.IMRAN, S. M. *Impact and application of web 2.0 in libraries: a case study of 12 national libraries of the developed nations*. Brazilian Journal of Information Science, v. 5, n. 2, 16 jan. 2012.
- 47.IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. *The Global Use of Medicines: outlook through 2016*. 2013. Disponível em: <www.imshealth.com>.
- 48.JACOBZONE S., “*Pharmaceutical policies in OECD countries: Reconciling social e industrial goals*”, Labour Market and Social Policy Occasional Papers, n. 40, OECD, 2000.
- 49.KLINE, S.; ROSENBERG, N. (1986), "*An Overview of Innovation*" in *The Positive Sum Strategy*, R. Landau and N. Rosenberg (ed), Washington.
- 50.LASTRES, HMM; SARITA, A. Informação e Globalização na Era do Conhecimento. Rio de Janeiro: Editora Campus Ltda., 1999.
- 51.LAWRENCE, S.; GILES, C. L. *Accessibility of information on the Web*. Intelligence, v. 11, n. 1, p. 32–39, abr. 2000.
- 52.LIMA DE MAGALHÃES, J.; BOECHAT ANDRADE, N.; DE SOUZA ANTUNES, A. M. *Principales desafíos de la producción pública de medicamentos en Brasil y panorama del sistema de salud*. Revista Cubana de Salud Pública, v. 34, n. 3, p. 0–0, set. 2008.
- 53.LIMA, JA; SANTIAGO, PO. Os primeiros conceitos da gestão da qualidade total. XIV EREBD, São Luiz, MA, 2011.

54. LONGO, RMJ. Gestão da Qualidade: Evolução Histórica, Conceitos Básicos e Aplicação na Educação. Trabalho apresentado no seminário “Gestão da Qualidade na Educação: Em Busca da Excelência”, dias 9 e 10 de novembro de 1995, no Centro de Tecnologia de Gestão Educacional, SENAC — SP. Brasília, 1996.
55. LUNDVALL, B. (1988), "*Innovation as a Iterative Process*"- in *Technical Change and Economic Theory*, Dosi G. et al. (ed), Pinter, London.
56. LYNCH, C. *Big data: How do your data grow?* Nature, v. 455, n. 7209, p. 28–29, 4 set. 2008.
57. MAGALHAES, JL; ANTUNES, AMS; BOECHAT, N. Tendências Tecnológicas no Setor Farmacêutico: a questão das doenças tropicais negligenciadas - uma perspectiva da P,D&I no Brasil. Synergia Editora, RJ, 2012.
58. MAGALHAES, JL; BOECHAT, N; ANTUNES, AMS. *An overview of the Brazilian pharmaceutical production status*. Teknoscienze Srl - CHIMICA OGGI/Chemistry Today, v. 26, n. 4, p. 58–59, ago. 2008.
59. MALAMAS, E. N. et al. *A survey on industrial vision systems, applications and tools*. *Image and Vision Computing*, v. 21, n. 2, p. 171–188, 10 fev. 2003.
60. MELO, JHC. Implementação de um Sistema de Gestão de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica. Congresso Nacional de Excelência em Gestão. LATEC / UFF, 2013.
61. MIGUEL, V. Boas Práticas Operacionais. *Revista Racine*, v.8, n.47, p.20-22, 1998.
62. MILLER, J. P. *Millenium Intelligence: Understanding and Conducting Competitive Intelligence in the Digital Age*. [s.l.] Information Today, Inc., 2000.
63. MILLER, J. P. *Small business intelligence: People make it happen*. Medford: Information Today Inc, 2000b.
64. MOREL, C. M. et al. *The road to recovery*. Nature, v. 449, n. 7159, p. 180–182, 13 set. 2007.
65. MORETTO, LD. Auto-Inspeção nas Indústrias Farmacêuticas. *Pharmaceutical Technology*, v.5, n.1, p.44-48, 2001.
66. MORETTO, LD; CALIXTO, J. Boas Práticas de Fabricação. *Sindusfarma*, v. 8.1, 2011.
67. MUCHEMU, DN. *Change Control for FDA Regulated Industries*. AuthorHouse, 2007.
68. OLIVEIRA, ED. A importância da Gestão no Controle de Qualidade em Laboratório Público Farmacêutico. 2006. 167 p. Dissertação (Mestrado em Ciências em Engenharia Química). Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

69. ORTIZ, A. O Uso de Medidas de Extensão e Intensidade no Intercâmbio de Informações na Cadeia de Suprimentos do Setor Farmacêutico Brasileiro. Dissertação de Mestrado. PUC Rio. Rio de Janeiro, RJ, 2003.
70. PALMEIRA FILHO, PL., BOMTEMPO, J .V. ; ANTUNES, A. M. S. *The pharmaceutical industry in brazil: is innovation the next step for the domestic industry?*. *Chimica Oggi-Chemistry Today* (Testo stampato), v. 30, p. 87-89, 2012.
71. PALMEIRA FILHO, PL; PAN, SK. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. *BNDES setorial*, n.18, p.3-22, 2003.
72. PEREIRA FILHO, WR. & BARROCO, R. Gestão da Qualidade na Indústria farmacêutica. In: Oliveira, O. J. (org.). *Gestão da Qualidade: Tópicos Avançados*. São Paulo: Thompson. cap.15., 2004.
73. PIRRÓ, G.; MASTROIANNI, C.; TALIA, D. A framework for distributed knowledge management: Design and implementation. *Future Generation Computer Systems*, v. 26, n. 1, p. 38–49, jan. 2010.
74. PORTER, M. E. *Competitive Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors*. [s.l.] Simon and Schuster, 2008.
75. QUONIAM, L, LUCIEN, A. *Intelligence compétitive 2.0 : organisation, innovation et territoire*. France: Librairie Lavoisier, 2010.
76. RIBEIRO, M.A.R. Uma Indústria que já teve remédio. *Revista Pesquisa Fapesp*, ed 56, ago. 2000. Disponível em www.revistapesquisa.fapesp.br Acesso em 27 de fevereiro 2014.
77. RUTHES, J. *Gestão da Qualidade Total*. In: Wikipédia. Acesso através do link: http://pt.wikipedia.org/wiki/Gest%C3%A3o_da_qualidade_total. Acesso em: 28/06/2012.
78. SÁ, SMGT. *Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica : Estudo de Caso do Captopril*. 2006. 197 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos). Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
79. TEECE, D. (1986), "Proffiting from Technological Innovation", *Research Policy*, 15, 283-303.
80. TEECE, D. (1989), "Technological Development and the Organization of the Industry", OCDE/TEP.
81. TURNER, SG. *Pharmaceutical Engeneering Change Control. Pharmaceutical Technology*, v.5, n.1, p.2-12, 2003.

82. VINCENT, J.-L.; SINGER, M. Critical care: advances and future perspectives. The Lancet, v. 376, n. 9749, p. 1354–1361, out. 2010a.
83. von HIPPEL, E. (1988), "The Sources of Innovation", Oxford University Press, New York. <http://web.mit.edu/evhippel/www/sources.htm>.
84. WHO. (World Health Organization). Guidelines for Developing National Drug Policies. 2 ed. Geneva: WHO, 2009. March, p. 50.
85. WONGTSCHOWSKI, P . INDÚSTRIA QUÍMICA - RISCOS E OPORTUNIDADES - 2ª EDIÇÃO - Editora Edgard Blücher , 2002.
86. WORLD BANK. Governance in Brazil's Unified Health System (SUS). Raising the Quality of Public Spending and Resource Management. Report nº. 36601-BR. February 15, 2007.