

## 4

# Infraestrutura de TIB: pré-condição para o controle de qualidade

Fazendo menção aos conceitos básicos da TIB para viabilizar o controle de qualidade de medicamentos, o presente capítulo discute os elementos básicos que devem integrar a infraestrutura nacional para a qualidade e, à luz do sistema brasileiro, estabelece considerações sobre o sistema existente na Guatemala. Em seguida faz considerações sobre o controle de qualidade de medicamentos e, encerrando o capítulo, discute as sistemáticas de controle de resíduos farmacêuticos.

### 4.1

#### A infraestrutura nacional para a qualidade

Assegurar a qualidade de produtos e serviços requer dos países um amplo esforço para disponibilizar uma complexa infraestrutura de serviços essenciais, sem os quais produtos não se habilitam a circular livremente em mercados competitivos. Esses são os serviços da tecnologia industrial básica (TIB) que integram o que se denomina sistema nacional para qualidade. Referem-se às disciplinas técnicas da metrologia, da normalização, regulamentação técnica e da avaliação da conformidade, estendendo também a sua atuação a outras áreas correlatas, dentre as quais se encontram a informação tecnológica, as tecnologias de gestão e a propriedade intelectual. A ausência de qualquer um desses elementos coloca em risco esse sistema multidimensional requerido para garantir que produtos e serviços de fato sejam considerados confiáveis, de qualidade e seguros para uso pelos consumidores.

**Elementos Básicos que integram a infraestrutura nacional para a qualidade**

- **Organismo nacional de normalização (ONN).** Organização (preferencialmente uma por país) que reúne os interesses das partes interessadas (públicas e privadas) com o propósito de desenvolver normas voluntárias e possam ser aceitas em âmbito nacional. Em conformidade com práticas internacionais, os organismos de normalização desenvolvem normas com base no preceito do consenso e as disponibilizam para atender interesses da indústria, setor público, instituições e consumidores. Regulamentos técnicos referem-se a uma diferente categoria de norma compulsória que apenas devem ser introduzidos, por meio de uma autoridade legal, quando um objetivo legítimo (saúde, segurança, meio ambiente e defesa do consumidor) for justificável.
- **Instituto Nacional de Metrologia (INM).** Organização nacional de metrologia encarregada de realizar, manter e disseminar as unidades de medida de um país, assegurando sua rastreabilidade às unidades do Sistema Internacional de Unidades (SI) e, também, introduzir competência técnica relacionada à ciência e à tecnologia da medição na economia como um todo. Na sua qualidade de organismo nacional, opera os chamados padrões primários (aqueles de maior exatidão); mantém a custódia dos padrões nacionais de medida; provê rastreabilidade para laboratórios secundários, provendo-lhes serviços de calibração. Essa é a lógica segundo a qual se assegura, mediante uma cadeia contínua de operações de medição, a rastreabilidade das medições realizadas no ambiente das empresas e do mercado de trabalho às unidades do SI.
- **Organismos de certificação.** Organismo, usualmente uma terceira parte independente, detentora de competência técnica em certificação. A certificação consiste no provimento da garantia de que um determinado produto, serviço, sistema, processo ou material de referência está em conformidade com normas ou com um conjunto de especificações técnicas predeterminadas.
- **Organismo nacional de acreditação.** Autoridade capaz de (formalmente) atestar a competência técnica de uma organização (e.g. laboratórios, organismos de avaliação da conformidade) para desenvolver uma determinada atividade. A acreditação é especialmente importante quando os usuários desses serviços -autoridades regulamentadoras, compradores/fornecedores- não estão em condições (técnicas e éticas) de avaliar as suas próprias competências no provimento de serviços essenciais.
- **Laboratório de calibração.** Organismo que opera com o propósito de assegurar que calibrações e medições realizadas são confiáveis (para um determinado nível de incerteza que deve ser declarado). Ou seja, rastreáveis às unidades do SI por meio dos padrões nacionais mantidos pelo instituto nacional de metrologia. Laboratórios de calibração devem ser acreditados segundo as boas práticas laboratoriais e de acordo com norma internacional (ISO/IEC 17025), assim assegurando que medições realizadas no ambiente industrial e no mercado de trabalho como um todo possam ser reconhecidas nos níveis nacional, regional e internacional.
- **Laboratórios de ensaio e organismos de inspeção.** Laboratórios onde ensaios são usualmente realizados para se verificar a conformidade de produtos a normas e especificações técnicas. Ensaios de espécimes e amostras de produtos é a prática usual utilizada para se determinar as características de um determinado produto. Ensaios (e inspeções) são normalmente utilizados por fabricantes, clientes, reguladores e comerciantes para examinar (conformidade a normas) produtos e serviços.
- **Organismo de avaliação da conformidade.** Realiza serviços de avaliação da conformidade e pode ser sujeito à acreditação por um organismo (independente) de acreditação. Avaliação da conformidade é a atividade que determina se produtos, processos, serviços e sistemas preenchem os requisitos para os quais foram especificados. Dentre as atividades da avaliação da conformidade destacam-se: o ensaio e a inspeção, a certificação, a rotulagem e os ensaios de proficiência, estes fundamentais para o controle de qualidade de produtos e serviços.

A título de contextualização, a Figura 5.3 ilustra uma estrutura típica de um sistema nacional para a qualidade —entendido como um papel do estado— explicitando os diferentes elementos que o integram e os fluxos críticos que caracterizam a ação de cada uma das funções da tecnologia básica.

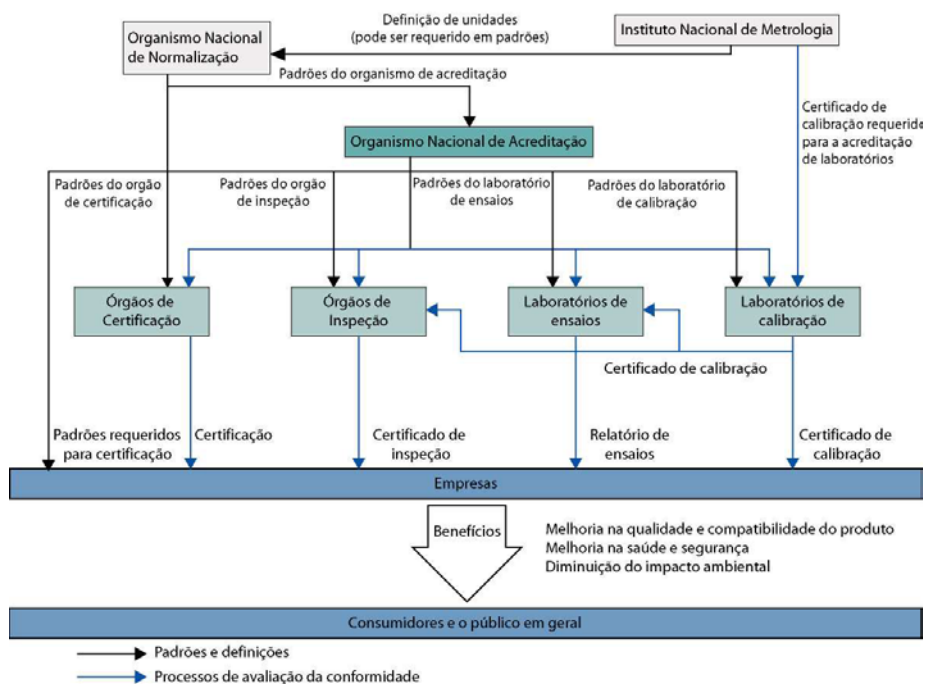


Figura 4.1: Infraestrutura de um sistema nacional para a qualidade. Adaptada de Guash [29]

Conforme ilustrado pela figura, cada uma das funções da tecnologia industrial possui um papel bem definido que, por sua vez, estabelece fluxos de dependência com as respectivas normas e requisitos técnicos e regulatórios aplicáveis. Somente assim essa infraestrutura nacional para a qualidade é capaz de produzir benefícios aos consumidores e à população que fazem uso desses produtos e serviços.

Como reflexão final destaca-se o papel a ser desempenhado pelo sistema nacional da qualidade de qualquer país no processo regulatório. Impossível conceber um sistema regulatório e de controle de suporte ao combate à falsificação (a ser discutido no Capítulo 5) sem se dispor de acesso a uma confiável e robusta infraestrutura de serviços essenciais de metrologia e das demais funções correlatas da tecnologia industrial básica que compõem essa infraestrutura nacional para a qualidade.

## 4.2

### Infraestrutura nacional da qualidade: a experiência brasileira

O Brasil possui um sistema que logrou reconhecimento internacional de suas infraestruturas de metrologia (científica e legal), acreditação, avaliação da conformidade e de regulamentação via acordos da OMC. Criado pela Lei nº 5.966, de 11 de dezembro de 1973, esse País instituiu um sistema único (integrado) de metrologia, normalização e qualidade industrial, o Sinmetro. Sistema esse que integra o setor governamental e as iniciativas privadas para articular a infraestrutura de serviços tecnológicos para qualidade e produtividade do país. Ou seja, para prover uma infraestrutura de serviços capaz de avaliar e certificar a qualidade de produtos, processos e serviços por meio de organismos de certificação, rede de laboratórios de ensaio e de calibração, organismos de treinamento, organismos de ensaios de proficiência e organismos de inspeção.

#### Organismos que compõem o Sinmetro

- Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Conmetro) e seus Comitês Assessores;
- Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro);
- Organismos Acreditados
- Laboratórios Acreditados -calibrações e ensaios -RBC/RBLE;
- Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT);
- Rede Brasileira de Metrologia Legal e Qualidade -Inmetro (RBMLQ-I);
- Organismo Provedor de Ensaio de Proficiência Credenciado;
- Institutos Estaduais de Pesos e Medidas (IPEM); e
- Redes Metrológicas Estaduais.

#### 4.2.1

##### Conmetro

O Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Conmetro) é o órgão normativo do Sinmetro, ao qual compete formular, ordenar e supervisionar a política nacional de metrologia, normalização e de certificação da qualidade de produtos industriais. Operacionaliza as suas ações por meio de comitês técnicos que o assessoram e asseguram a eficácia da sua ação. São eles:

- **Comitê Brasileiro de Normalização (CBN)**— Possui a função de: assessorar e ao Conmetro nos assuntos relativos à normalização; promover a articulação institucional entre o setor privados e público na área de normalização; promover atividades de fomento à normalização;

analisar e aprovar o Sistema Brasileiro de Normalização e ser o órgão de recorrência administrativa do Sistema Brasileiro de Normalização.

- **Comitê Brasileiro de Avaliação da Conformidade (CBAC)**— Tem como atribuições assessorar ao Conmetro na estruturação de um sistema de avaliação da conformidade harmonizado no âmbito internacional.
- **Comitê Brasileiro de Metrologia (CBM)** - Tem por objetivo empreender ações relacionadas ao planejamento, formulação e avaliação das diretrizes básicas relacionadas à política brasileira de Metrologia.
- **Comitê do Codex Alimentarius do Brasil (CCAB)**— assegura a participação do Brasil nos comitês internacionais do Codex Alimentarius e a defesa dos interesses nacionais, bem como a utilização das Normas Codex como referência para a elaboração e atualização da legislação e regulamentação nacional de alimentos.
- **Comitê de Coordenação de Barreiras Técnicas ao Comércio (CBTC)**— Coordena as ações do governo e do setor privado relacionadas à participação do Brasil no Acordo sobre Barreiras Técnicas ao Comércio da OMC; orienta, coordena e acompanha a execução dos trabalhos da secretaria executiva (exercida pelo Inmetro); e analisa, avalia e compatibiliza projetos de normas, regulamentos técnicos e sistemas de avaliação da conformidade com vistas a evitar as chamadas barreiras técnicas a produtos brasileiros no comércio internacional
- **Comitê Brasileiro de Regulamentação (CBR)**— Tem como principais responsabilidades o aprimoramento das práticas regulamentadoras nacionais, respeitando os objetivos, as especificidades e as diferenças estabelecidas nas leis que regem os órgãos e regulamentadores.
- **Comissão Permanente dos Consumidores (CPCon)**— Tem como principais objetivos disseminar a cultura da normalização e regulamentação técnica e viabilizar a participação dos consumidores nos processos de normalização e regulamentação [30].

#### 4.2.2

##### **Sistema Nacional de Metrologia**

O sistema brasileiro de metrologia representa um importante componente do Sinmetro atua nas áreas de: Metrologia Científica, Industrial e Legal. Compete à metrologia científica a realização, manutenção e disseminação das unidades de base do sistema internacional (SI); à metrologia industrial, a sua aplicação pelo setor industrial e à metrologia legal a defesa do consumidor.

O Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) é o órgão executivo central do Sinmetro, uma autarquia federal vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Dentre as competências e atribuições do Inmetro destacam-se: (i) executar as políticas nacionais de metrologia e da qualidade; (ii) verificar a observância das normas técnicas e legais, no que concerne às unidades de medida, métodos de medição, medidas materializadas, instrumentos de medição e produtos pré-medidos; (iii) manter e conservar os padrões das unidades de medida, assim como implantar e manter a cadeia de rastreabilidade dos padrões das unidades de medida no Brasil; (iv) fortalecer a participação do País nas atividades internacionais relacionadas com metrologia e qualidade, além de promover o intercâmbio com entidades e organismos estrangeiros e internacionais; (v) prestar suporte técnico e administrativo ao Conmetro e aos seus comitês de assessoramento, atuando como sua secretaria executiva; (vi) fomentar a utilização da técnica de gestão da qualidade nas empresas brasileiras; (vii) planejar e executar as atividades de acreditação de laboratórios de calibração e de ensaios, de provedores de ensaios de proficiência, de organismos de certificação, de inspeção, de treinamento e de outros, necessários ao desenvolvimento da infraestrutura de serviços tecnológicos no País; (viii) coordenar, no âmbito do Sinmetro, a certificação compulsória e voluntária de produtos, de processos, de serviços e a certificação voluntária de pessoal e; (x) executar as atividades obrigatórias impostas pelo Acordo sobre Barreiras Técnicas ao Comércio da OMC fazendo o papel de ponto focal brasileiro [31].

#### 4.2.3

##### **Sistema Brasileiro de Normalização (SBN)**

O SBN é um sistema criado no âmbito do Sinmetro, tendo o Conmetro como o seu órgão máximo. A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é o órgão responsável pela normalização técnica no País. Reconhecida como o único Fórum Nacional de Normalização do Brasil, é o representante

único desse País em organismos internacionais (ISO e IEC)<sup>1</sup> e regionais de normalização (COPANT, AMN)<sup>2</sup>. No desempenho de sua missão institucional, a ABNT possui os seguintes objetivos: (i) gerenciar o processo de elaboração de normas técnicas; (ii) representar o Brasil em fóruns internacionais e regionais de normalização; (iii) fazer intercâmbio com as organizações similares; (iv) adotar e difundir as normas internacionais e regionais e (v) emitir concernentes à normalização e conceder marca de conformidade e certificação, diretamente ou por intermédio de terceiros [32].

#### 4.2.4 Infraestrutura de avaliação da conformidade

O Brasil dispõe hoje de um robusto sistema de avaliação da conformidade homologado pela participação brasileira (usualmente mediante o Inmetro) em Acordos de Reconhecimento Mútuo com o IAF<sup>3</sup>(1995), a IAAC<sup>4</sup> (1996), a ILAC<sup>5</sup> (2000), a EA<sup>6</sup> (2001), o BIPM<sup>7</sup> (2001), entre outros. O Inmetro é reconhecido internacionalmente como o único órgão acreditador do Sinmetro (seguindo a tendência internacional de um acreditador por país). Em conformidade a normas e práticas internacionais, acredita organismos de certificação, organismos de inspeção, organismos de treinamento, laboratórios de calibração e laboratórios de ensaios [31].

Na área de prestação de serviços, 353 laboratórios de ensaios acreditados formam parte de uma robusta Rede Brasileira de Laboratórios de Ensaio (RBLE) [33], laboratórios esses que efetuam serviços de avaliação da conformidade com respaldo de 250 laboratórios de calibração acreditados que integram a Rede Brasileira de Calibração (RBC) [34]. O País dispõe ainda de mais de 30 organismos acreditados para a certificação de produtos e de sistemas de gestão da qualidade (cerca de 7.500 empresas certificadas pela ISO 9000). No que se refere à questão ambiental, o Brasil possui cerca de 20 organismos acreditados que operam a certificação ISO 14.000 (ao redor de 800 empresas certificadas pela ISO 14.001); 4 que operam a certificação de gestão de florestas; e 3 que operam a certificação de responsabilidade social [35].

<sup>1</sup>ISO: International Organization for Standardization; IEC: International Electrotechnical Commission.

<sup>2</sup>COPANT: Comissão Panamericana de Normas Técnicas; AMN: Associação Mercosul de Normalização.

<sup>3</sup>IAF: Fórum Internacional de Acreditação

<sup>4</sup>IAAC: Cooperação Interamericana de Acreditação

<sup>5</sup>ILAC: Cooperação Internacional de Acreditação de Laboratórios

<sup>6</sup>EA: European Co-operation for Accreditation

<sup>7</sup>BIPM: Bureau International de Pesos e Medidas

#### 4.2.5

##### **Infraestrutura de fiscalização do mercado**

No Brasil, a fiscalização de mercado (*market surveillance*) de produtos, processos e serviços —que é parte integrante da avaliação da conformidade— é de responsabilidade dos diferentes órgãos reguladores que integram o sistema regulatório brasileiro, nas esferas federal, estadual e municipal. Tais órgãos reguladores são responsáveis em assegurar que produtos, processos e serviços estejam em conformidade com os regulamentos técnicos aplicáveis vigentes. No desempenho da fiscalização de mercado, o país conta com a ação da Rede Brasileira de Metrologia Legal e Qualidade (RBMLQ) integra 26 órgãos metrológicos regionais, 1 órgão municipal, e 2 restantes administrados pelo próprio Inmetro [36].

#### 4.3

##### **Infraestrutura nacional da qualidade: a experiência guatemalteca**

A infraestrutura nacional da qualidade da Guatemala foi recentemente avaliada por um grupo de especialistas internacionais com experiência em institutos nacionais de metrologia do Brasil, Estados Unidos e México. Os resultados dessa ampla avaliação encontram-se especificados em relatório específico (*Review of Guatemala's National Infrastructure for Quality and Competitiveness, 2006* [37]), trabalho que se desenvolveu no contexto da Agenda Nacional de Competitividade da Guatemala (2005-2015), especificamente no capítulo que trata do eixo de Desenvolvimento de Infraestrutura Produtiva e Tecnológica. Esse Relatório foi encaminhado com recomendações ao Ministério da Economia da Guatemala, alertando o País para a sua vulnerabilidade (i) no provimento de serviços considerados essenciais para desenvolvimento da competitividade de seus produtos na perspectiva de mercados externos competitivos; (ii) na carência de um ambiente regulatório amigável capaz de atrair investimentos externos diretos e (iii) nos seus sistemas de inovação, diretamente dependentes dessa infraestrutura de serviços de tecnologia industrial. Nessa avaliação, ressaltou-se a urgente necessidade do País alinhar o seu sistema regulatório às práticas internacionais e de implementar um sistema nacional da qualidade como estratégia de mitigar as vulnerabilidades apontadas pelo grupo de especialistas [37]. Assim procedendo, o País estará capacitando-se para aprimorar o seu sistema de inovação e para agregar valor a seus produtos e serviços de forma a serem aceitos nos mercados interno e externo e poder, aumentando a capacidade técnica do País, ocupar posição de liderança na região e de participar em mercados competitivos.

Para avançar no planejamento da sua estratégia de consolidar uma



adequada infraestrutura de serviços essenciais de tecnologia industrial, o País deveria se inspirar nas experiências bem sucedidas de outros países que hoje disponibilizam esses serviços. Somente assim, empreendedores —responsáveis por manterem a economia doméstica— se sentirão atraídos pelas vantagens competitivas que essa infraestrutura de serviços são capazes de oferecer. Não basta, entretanto, se inspirar nas experiências bem sucedidas de outros, é preciso também adaptá-las à realidade nacional ajustando-as aos condicionantes e determinantes das demandas de serviços que são próprias do País. É preciso, ainda, reavaliar as experiências mal sucedidas do passado para não permanecer no erro de não fazer os ajustes de rumo que se fazem necessários para enfrentar os novos desafios que se impõem ao País de forma contínua como resultado do acelerado avanço tecnológico. A título de reflexão, relembra-se a lamentável experiência vivenciada pela Guatemala ao declinar da sua intenção de construir a sua infraestrutura própria de metrologia para aceitar participar de um atrativo projeto regional de metrologia compartilhado pelos países da América Central. Projeto esse financiado com recursos internacionais e com ajuda externa (Alemanha e Estados Unidos), conhecido como o ICAITI (Instituto Centro-Americano de Investigação em Tecnologia Industrial).

**A experiência frustrada na implementação de uma infraestrutura compartilhada de metrologia na América Central.** Parece inquestionável afirmar que a liberalização do comércio constitui um papel essencial no crescimento econômico de países e que a colaboração entre estes acelera este processo de forma surpreendente. No contexto da ampla cooperação que se espera de países parceiros comerciais ou de países que buscam tornarem-se parceiros, destaca-se a cooperação no âmbito do que se denomina infraestrutura nacional para a qualidade. Uma necessidade de cooperação facilmente explicável tendo em vista que diferenças entre os sistemas regulatórios de países e diferenças entre normas e falta de acesso a serviços de metrologia claramente se apresentam como barreiras técnicas (barreiras não-tarifárias) ao comércio. A despeito do exemplo mundial dado pelo organismo internacional de metrologia (o BIPM) na promoção da cooperação internacional em metrologia, é lamentável que países da América Central (igualmente carentes dessas infraestruturas de serviços de metrologia e delas tão dependentes) não conseguiram viabilizar o inovador projeto ICAITI. Não apenas não se conseguiu resolver a grave carência de todos os países no provimento de serviços como a região perdeu a oportunidade de dar ao mundo um exemplo de racionalização no uso da metrologia básica e da cooperação no campo da regulamentação e da tecnologia industrial. A tentativa de se implementar o ICAITI (1956-1962), amplamente citado em documentos do Banco Mundial na designação Central American Institute of Research and Industrial Technology, não funcionou. Em particular perdeu a Guatemala, escolhida como país-sede do Laboratório Central de Metrologia para a região (desativado mediante a Resolução N° 31 -COMIECO XI,1998). A despeito de expressivos apoios financeiros recebidos da Alemanha e do Banco Mundial, centenas de milhares de dólares foram desperdiçados na montagem de infraestruturas inoperantes e na aquisição de equipamentos que ficaram obsoletos sem nunca terem saído de suas embalagens. Uma triste experiência quando se considera que esses países continuam carentes de serviços essenciais de metrologia, normalização e de regulamentação. De fato lamentável quando se considera ainda que, no contexto de uma economia global, o que se denomina comércio justo é diretamente dependente dos serviços oferecidos pela infraestrutura nacional da qualidade.

Nota: Informações sobre o Projeto ICAITI encontram-se disponíveis em: (1) ICAITI. 1996 Strategic Plan. Strategies for competitiveness. (2) The World Bank Report no. 21327-GU. Project Appraisal Document. The Republic of Guatemala for a Competitiveness Project, 2002.

A exemplo do sistema soviético que compartilhava em um único laboratório os padrões primários de metrologia e, por intermédio desses padrões metrológicos, assegurava rastreabilidade a diversos países (às 15

Repúblicas Associadas da USSR), também o projeto ICAITI vislumbrava compartilhar os custos da metrologia primária entre todos os países integrantes da região centro-americana. De fato um conceito notável inspirado na racionalização de custos quase que proibitivos associados à necessidade de duplicar padrões de referência e sofisticadas infraestruturas de metrologia em todos esses países vizinhos que compartilham semelhanças marcantes em suas demandas de serviços. A despeito da proposta inovadora o Projeto ICAITI (lamentavelmente) não só não funcionou como foi inibidor de outras iniciativas que frustraram e retardaram esses países na implementação de suas infraestruturas de serviços básicos para a qualidade. À época de suma importância para a Guatemala (eleito país sede do pretendido laboratório central de metrologia para toda a região), o País precisa agora tirar proveito das lições apreendidas desta experiência de insucesso para transformá-la em ensinamentos para planejar novas ações que visam prover uma adequada infraestrutura de serviços que seja indutora do desenvolvimento de produtos e serviços competitivos e de um sistema nacional de inovação, por sua vez promotor do desenvolvimento autosustentável [38, 39].

Cabe aqui, entretanto, enfatizar a preocupação do Governo da Guatemala para suprir a vulnerabilidade de seu atual sistema nacional da qualidade. Um exemplo dessa preocupação foi a articulação governamental para aprovar a Lei do Sistema Nacional da Qualidade, em 2005. Lei essa que objetiva:

- promover a adoção de práticas de gestão da qualidade nas empresas que integram o setor produtivo da Guatemala;
- definir as atividades e procedimentos no âmbito da normalização, acreditação e metrologia (desenvolvidas por organizações específicas) para ajudar as empresas guatemaltecas a alcançarem maior competitividade;
- estabelecer as bases para que a adoção de regulamentos técnicos não se constituam em barreiras técnicas ao comércio e;
- estabelecer um mecanismo que facilite a informação aos setores produtivos e ao público em geral sobre as disciplinas da metrologia, normalização e acreditação [40]

#### Organizações que integram o Sistema Nacional da Qualidade da Guatemala

- **Oficina Guatemalteca de Acreditação (OGA).** Foi criada em 2002, pelo Acordo Governativo N° 145-2002. É signatária do Acordo de Reconhecimento Multilateral da Cooperação Interamericana de Acreditação (2002) e participa como membro pleno no Acordo Mutuo de Reconhecimento da Cooperação Internacional de Acreditação de Laboratórios (2008).
- **Comissão Guatemalteca de Normas (COGUANOR).** É a entidade que encarregada da gestão de normas técnicas e atividades correlatas. Seu âmbito de atuação abrange todos os setores econômicos da Guatemala. Além dessas funções, segundo o Decreto N° 782005, a COGUANOR poderá atuar como um Organismo de Certificação.
- **Centro Nacional de Metrologia (CENAME).** Está integrado por duas unidades independentes: o Laboratório Nacional de Metrologia (LNM) e a Unidade de Inspeção e Verificação em Matéria de Metrologia Legal (UIVMML). O LNM é responsável por conservar os padrões de referência e proporcionar rastreabilidade aos instrumentos de medições realizadas no País. Nesse âmbito, o LNM presta o serviço de calibração de instrumentos de medição de massa e temperatura. Já o UIVMML tem como atribuições estabelecer mecanismos de coordenação com instituições nacionais e internacionais para a harmonização de suas ações com as regulações, disposições e definições internacionais relacionadas à metrologia legal.
- **Comissão Nacional de Regulamentação Técnica (CRETEC).** Funciona como ente consultivo e assessor no âmbito da regulamentação técnica.
- **Centro de Informação (CEINFORMA).** Entidade encarregada de disseminar toda a informação correlata ao Sistema Nacional da Qualidade (regulações, normas, regulamentação técnica, acreditação e procedimentos de avaliação da conformidade).
- **Organismos acreditados.** Na área de prestação de serviços, o país conta com 8 laboratórios de ensaios, 2 laboratórios de calibração, 3 laboratórios de análises clínicas, e 1 organismo de inspeção.

Fonte: [40–42]

#### 4.4

#### Considerações sobre controle de qualidade

O conceito da qualidade sofreu mudanças consideráveis ao longo do tempo, principalmente ao longo das últimas décadas. De um simples conjunto de ações operacionais, centradas e localizadas em pequenas melhorias do processo produtivo, a qualidade passou a ser vista como um dos elementos fundamentais do gerenciamento das organizações, tornando-se fator crítico da competitividade de empresas, produtos e processos. Desde a revolução industrial até a atualidade, destacaram-se principalmente quatro fases com relação ao controle da qualidade tanto em produtos quanto em processos. Da revolução industrial até o início do século XX, a qualidade era tratada como a uniformidade do produto e a principal ferramenta para o controle era a inspeção final. A partir dos anos trinta até os anos sessenta do século

passado, a qualidade era abordada como a prevenção de falhas nos produtos, e a principal ferramenta de controle e monitoramento das áreas de produção era a utilização do controle estatístico de processos (CEP). Após essa era, surgiu o modelo da Garantia da Qualidade. Esta nova abordagem tinha como interesse principal a coordenação de todos os elementos que formavam a cadeia de produção, impedindo assim falhas no processo. Foi a partir desta era e por causa da globalização, que surgiu em 1987 o modelo normativo da International Organization for Standardization (ISO), a série 9000 para a área da Qualidade. Atualmente, a grande maioria das empresas encontra-se na fase da Gestão da Qualidade Total, cujo sistema enfatiza a qualidade como uma oportunidade de diferenciação da concorrência (competitividade), que visa atender as necessidades dos clientes, com a inclusão de novos elementos como a responsabilidade social e ambiental, incorporando a conscientização de responsáveis da qualidade por toda a empresa [43]. Um sistema de Gestão da qualidade engloba o planejamento, o controle, a garantia e a melhoria contínua da qualidade de um processo/produto.

#### 4.4.1

##### **Princípios do controle de qualidade**

Qualidade é um termo utilizado rotineiramente, mas a sua definição é complexa já que depende do contexto de aplicação. Devido aos diferentes contextos, a qualidade foi classificada por Garwin, definindo-a a partir de cinco abordagens distintas: a transcendental e as baseadas no produto, no usuário, na produção e no valor [43]. Inicialmente, a abordagem transcendental indica que a qualidade não pode ser definida com precisão, mas é um sinônimo de excelência inata. A abordagem baseada no produto define a qualidade como uma variável precisa e mensurável, originária dos atributos do produto. Segundo a abordagem baseada no usuário, a qualidade é uma variável subjetiva, enfatizando que produtos de melhor qualidade são os que atendem melhor aos desejos do consumidor. Na abordagem baseada na produção além da qualidade ser vista como uma variável precisa e mensurável deve ser levada em consideração a conformidade com as especificações planejadas, enquanto que a baseada no valor, a qualidade é vista como o grau de excelência a um preço aceitável.

As abordagens baseadas no produto ou na produção se valem de medições das variáveis ou características para avaliar a qualidade de um produto/processo. Sem a confiabilidade dessas medições, a qualidade não pode ser garantida. A comprovação metrológica para garantir a confiabilidade dos dados de uma medição é fundamental em um sistema de gestão da qualidade.

Essa comprovação metrológica é caracterizada mediante a calibração dos equipamentos utilizados para realizar a medição; a apresentação de resultados de medição e sua incerteza; e a rastreabilidade do resultado de uma medição a uma referência, usualmente um padrão nacional e/ou internacional

Especificamente para um processo ou produto, o controle de qualidade, ou seja, o conjunto de técnicas operacionais e atividades utilizadas para atender aos requisitos da qualidade, enfatiza principalmente a diminuição da variabilidade. Baseia-se no contexto em que quanto menor a variabilidade no processo e no produto, maior é a qualidade obtida, atingindo assim as metas organizacionais com uma maior exatidão [43]. Para mensurar a variabilidade, características importantes de um produto ou processo devem ser bem definidas, para que os dados gerados sejam tratados estatisticamente.

A estatística é uma ferramenta muito utilizada no controle de qualidade, auxiliando na estratégia de amostragem, no tratamento dos dados gerados nas áreas de produção, na capacitação dos processos produtivos, entre outros. No contexto da amostragem, a estatística auxilia na escolha da estratégia a ser utilizada na inspeção, mediante a seleção de um número de amostras significativas de um processo ou produto. No que concerne ao tratamento de dados, a estatística direciona a análise de dados gerados a partir de medições das características específicas de um processo ou produto. Para essa análise, utilizam-se parâmetros amostrais como as medidas de tendência central (media, mediana, e moda) e as medidas de dispersão (desvio padrão, variância). A partir de dados estatísticos, ferramentas têm sido utilizadas para controlar a qualidade de um produto e/ou processo, entre as quais se destacam:

- **gráficos de Pareto:** permitem visualizar mediante a confecção de um gráfico de barras as influências das características relevantes sobre um processo;
- **diagramas de causa e efeito:** (também conhecidos como diagramas de espinha de peixe ou de Ishikawa) que auxiliam na identificação das fontes relevantes que influenciam em um processo;
- **histogramas:** que direcionam na distribuição da frequência de uma característica de uma população;
- **folhas de verificação:** identificam, por intermédio de uma lista de itens descritos, os defeitos em um processo e/ou produto;
- **gráficos de dispersão:** permitem visualizar a variabilidade em um conjunto de dados que relacionam duas características;
- **fluxogramas:** auxiliam na visualização e na organização de um processo;
- **cartas de controle:** utilizam-se para monitorar as possíveis alterações em um processo ou em características de um produto.

O nível de qualidade a ser atingido para um produto e/ou processo normalmente é determinado pela definição de suas tolerâncias, que são os limites aceitáveis para a característica avaliada. Uma tolerância demasiada pode encarecer um produto e/ou processo desnecessariamente, enquanto uma tolerância pouco exigente pode comprometer a sua qualidade. A relação entre qualidade e custos é muito importante para uma empresa, particularmente na busca de competitividade. Falta de qualidade implica em perdas, mas grandes investimentos não se revertem necessariamente em alta qualidade ou competitividade no mercado. Em uma empresa, os custos são classificados como custos da qualidade e da não-qualidade. Os custos relacionados com a qualidade envolvem tarefas como prevenção e avaliação. As primeiras estão voltadas para diminuir as não conformidades ou defeitos de um produto e/ou processo, e as outras estão associadas a inspeções, ensaios e testes requeridos para determinar o grau de conformidade de um produto e/ou processo. Os custos da não-qualidade se relacionam às ocorrências de produtos defeituosos, não conformes, identificados na empresa ou no campo [43]. Portanto, um equilíbrio entre custo e qualidade é de extrema importância em uma empresa, de forma que não exista um gasto em excesso para poder alcançar os requisitos da qualidade. Esta relação entre custo e qualidade pode ser visualizada na Figura 4.2:



Figura 4.2: Relação entre qualidade e custo [43].

O gráfico mostra que os custos da qualidade (prevenção e avaliação) são inversamente proporcionais aos da não-qualidade (falhas), o que significa que ao aumentar o nível da qualidade, os custos também aumentam e viceversa. O equilíbrio entre custo e qualidade é representado na curva do custo total, ou seja, no somatório dos custos da qualidade e da não-qualidade. A tendência atual é que uma empresa se situe à direita deste equilíbrio, pois em mercados mais exigentes, os níveis de qualidade tendem a serem maiores.

#### 4.4.2

#### Considerações sobre controle de qualidade e fiscalização de medicamentos

No Brasil, a fiscalização de medicamentos é de responsabilidade da Anvisa, o organismo regulatório brasileiro para o setor. No contexto da sua ação, a Anvisa atua em diferentes frentes de trabalho para garantir a qualidade de medicamentos, descritos a seguir:

- **Produtos inovadores e novas aplicações** — autoriza ou não a realização no Brasil de estudos clínicos controlados para substâncias inovadoras e para novas aplicações terapêuticas de substâncias já utilizadas. Dessa forma a Agência fica ciente das pesquisas para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos.
- **Registro para a comercialização de medicamentos** — verifica, como requisito mínimo, a apresentação da documentação completa de três lotes consecutivos do produto, incluindo a sistemática de controle das matérias primas, de etapas intermediárias da produção e do produto final. Se o avaliador da Anvisa considerar as metodologias inadequadas, ou com insuficiência de dados (por exemplo, ausência de dados de validação dos métodos), poderá impor exigências ao registro.
- **Inspeção de boas práticas de fabricação (BPF)** — A Anvisa realiza inspeções de BPF nas empresas brasileiras produtoras de medicamentos e também em empresas instaladas em outros países que exportam para o Brasil. As BPFs são verificadas tendo como guia principal a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº. 210 de agosto de 2003. Nos casos em se verifica não conformidades com a norma aplicável, a Agência pode sugerir que a empresa simplesmente mude de procedimento, podendo, até, interditar a produção.
- **Farmacovigilância** — ocupa-se em notificar a ocorrência de efeitos adversos e problemas no uso de medicamentos. Atualmente, a Anvisa estimula hospitais e outras unidades de saúde a notificar a ocorrência desses problemas. A farmacovigilância é fundamental em produtos inovadores tendo em vista que, devido ao aumento da base de usuários, efeitos e características genéticas adversas não observados previamente podem aparecer. Em produtos de farmacologia conhecida (genérico) a farmacovigilância pode ajudar a observar desvios de qualidade (e.g.: a notificação de falta de efeito do medicamento). [44]

Para as questões técnico-científicas relacionadas à qualidade de insumos, produtos, serviços e ambientes sujeitos à vigilância sanitária, no Brasil, o Laboratório de Referência Nacional é o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

**O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde.** O INCQS é uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) que atua nas áreas de ensino, pesquisa e tecnologias de laboratório relativas ao controle de qualidade de diversos insumos, produtos, ambientes e serviços sujeitos à ação da vigilância sanitária. O Instituto, criado a partir do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA), foi inaugurado em 1981 como parte do processo de desenvolvimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. O INCQS trabalha em parceria com diversos órgãos governamentais (e.g. a Anvisa, Inmetro e secretarias estaduais/municipais de vigilância sanitária) na organização e execução de programas de análise e monitoramento; na capacitação de recursos humanos na área de vigilância sanitária; na elaboração de laudos e pareceres técnicos; na inspeção de indústrias e laboratórios do setor regulado; e na discussão técnica para o auxílio na elaboração de legislação sanitária.

No âmbito nacional, compete ao INCQS dar suporte analítico às atividades do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, trabalhando em cooperação direta com a Anvisa e com outras entidades da área. Especificamente no que diz respeito a medicamento, no âmbito internacional, o INCQS participa, com outros laboratórios da América do Sul e da América Central, do controle de produtos farmacêuticos utilizados nos programas da Organização Panamericana da Saúde (OPS) e da Farmacopéia Estadunidense [45].

O INCQS realiza três modalidades de análise de medicamentos:

- **Análise Prévia** — realizada como uma primeira condição para a concessão de registro de medicamento. Esse tipo de análise é solicitado pelas empresas, durante o processo de registro.
- **Análise de controle** — realizada em produtos já registrados com a finalidade de verificar a conformidade do produto com a legislação vigente. Geralmente, esse tipo de análise é realizado em produtos utilizados em programas públicos, a exemplo do programa nacional de vacinações (PNI) e do programa de controle de doenças sexualmente transmissíveis e AIDS (DST-AIDS).
- **Análise Fiscal** — realizada em virtude de denúncia sobre desvios de qualidade do produto.

Essas análises são realizadas seguindo procedimentos devidamente validados e plenamente documentados em compêndios internacionais ou na Farmacopéia Brasileira, código farmacêutico oficial desse País.

Complementando a ação do INCQS, outras instituições desempenham um papel equivalente, porém em esferas diferentes de ação. Cada um dos estados da Federação dispõe do seu laboratório central de saúde pública (LACEN), que pode realizar análises de controle e fiscais. Na prática, em medicamentos, poucos são os estados que realizam essas análises. Os LACENs



do estado de São Paulo (Instituto Adolf Lutz), do Rio de Janeiro (Instituto Noel Nutels) e o de Minas Gerais (Fundação Ezequiel Dias) realizam análises de medicamentos. Na maioria dos outros estados os LACENs analisam apenas alimentos, água e amostras clínicas (sangue) [44].

### 4.4.3

#### Controle de qualidade no laboratório de química analítica

Os laboratórios de química analítica desempenham um papel essencial de suporte as atividades da indústria, instituições acadêmicas e agências regulatórias. Os produtos desses laboratórios —os resultados de medições analíticas— estão relacionados a inúmeros aspectos da vida cotidiana. Dentre esses, a detecção de agentes nocivos, (e.g.: identificação de drogas e toxinas); a tomada de decisões (e.g.: provas em criminalística, o controle de qualidade de matérias primas); a avaliação de processos (e.g.: supervisão de processos de produção de medicamentos e/ou produtos químicos); dentre outros. Para realizar medições com resultados confiáveis, o laboratório analítico deve dispor de:

- pessoal treinado e qualificado, com competência técnica;
- equipamento e instalações adequadas;
- boas práticas de laboratório (BPL<sup>8</sup>);
- procedimentos operacionais padronizados (POP<sup>9</sup>);
- documentação devidamente cadastrada e disponível; e ;
- mecanismos para facilitar inspeções intermediárias sempre que solicitado

Para assegurar que o laboratório opera segundo práticas e normas internacionalmente reconhecidas, este deve ser acreditado segundo a norma ISO/IEC 17025 (que inclui os elementos de gestão da ISO 9000), específica para estabelecer a competência técnica dos laboratórios. Legislações específicas preconizam a proteção ao meio ambiente (adoção da ISO 14000 constitui um dos mecanismos recomendáveis) e, cada vez mais são preconizadas as condições segurança dentro do local de trabalho (SA 8000) e a responsabilidade social (a norma ISO 26000 acaba de adquirir na ISO o status de FDIS, *Final Draft of International Standards*), na pauta da ISO para aprovação em 2010.

Adicionalmente aos preceitos da confiabilidade e de gestão impostas aos laboratórios, os laboratórios de química analítica também contam com

---

<sup>8</sup>Inicialmente desenvolvidas para estudos não clínicos referentes à saúde e ao meio ambiente, referem-se ao sistema de qualidade concernente com o processo organizacional e as condições sob as quais estudos são planejados, desenvolvidos, monitorados, documentados, arquivados e reportados

<sup>9</sup>Procedimentos documentados que descrevem a forma de realizar testes ou atividades que não estão especificadas nos planos de estudo ou nas guias de testes

as recomendações do *Guide to Quality in Analytical Chemistry*<sup>10</sup>, publicado pela CITAC/ EURACHEM<sup>11</sup> (2002), que aborda a qualidade em laboratórios de química analítica. No que concerne à adoção das BPL, recomendações detalhadas encontram-se no documento da OECD<sup>12</sup> *Principles on Good Laboratory Practice* (1998), ou no *Handbook of Good Laboratory Practice*, um guia desenhado em colaboração pela Organização Mundial da Saúde, o Banco Mundial e o Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas.

O laboratório de química analítica localizado na indústria realiza análises de rotina seguindo métodos oficiais. Métodos esses que podem proceder de uma norma, de uma agência reguladora, ou de métodos específicos adotados pela própria indústria (e.g.: aplicáveis a produtos farmacêuticos, produtos químicos). Na ausência de normas ou exigências específicas, análises químicas podem ser realizadas com base em métodos de referência validados e devidamente documentados. Para assegurar a qualidade dos resultados das medições que resultam de análises de rotina, o laboratório de química analítica deve calibrar os instrumentos utilizados nas medições; analisar amostras de referência, utilizar cartas de controle para verificar processos e realizar ensaios de proficiência para avaliar a competência técnica do laboratório, itens descritos a seguir.

#### 4.4.3.1 Calibração de instrumentos

A calibração do instrumento é realizada ao submeter quantidades conhecidas de uma substância (e.g.: materiais de referência, material de referência certificado<sup>13</sup>, ou soluções-padrão) ao instrumento de medição para monitorar e reparar variações ou alterações do aparelho durante o processo de medição.

<sup>10</sup>Disponível no Brasil sob o título Guia para Qualidade em Química Analítica (2005), tradução realizada pela Anvisa.

<sup>11</sup>The Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry/ A Focus for Analytical Chemistry in Europe.

<sup>12</sup>OECD: Organization for Economic Cooperation and Development

<sup>13</sup>Material de referência, acompanhado por um certificado, com um ou mais valores de propriedades, e certificados por um procedimento que estabelece sua rastreabilidade à obtenção exata da unidade na qual os valores da propriedade são expressos, e cada valor certificado é acompanhado por uma incerteza para um nível de confiança estabelecido [46]. Utilizam-se por laboratórios industriais, de pesquisa, de empresas e de universidades com a finalidade de calibrar instrumentos, atribuir valor às propriedades físicas/químicas de materiais, validar métodos de medição e garantir a qualidade de processos, fundamentais para assegurar a confiabilidade metrológica.

**Calibração** Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medição ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões.

A frequência com que deve ser realizada a calibração e a verificação de parâmetros de controle que afetam o instrumento depende da experiência prévia do laboratório, do grau e estado de utilização do instrumento, e das recomendações encontradas no seu manual de instruções e uso. Em geral, não se admite definição prévia de periodicidade. No Apêndice B do *Guide to Quality in Analytical Chemistry*, publicado pela CITAC/ EURACHEM, encontram-se exemplos de intervalos de calibração e de parâmetros de controle a serem verificados em instrumentos (balanças, vidrarias) e em instrumentos mais complexos (espectrômetros, cromatógrafos) entendido que a periodicidade recomendada parte do pressuposto de que o equipamento foi utilizado segundo condições-padrão, o que nem sempre reflete a realidade laboratorial.

#### 4.4.3.2

##### **Amostras de referência**

As amostras de referência são utilizadas para a realização de cartas de controle, necessárias para verificar a qualidade interna do laboratório. Para que uma amostra possa ser utilizada como referência, ela deve cumprir os seguintes requisitos:

- ser representativa com respeito à matriz e à concentração;
- estar disponível em quantidade suficiente, para que análises possam ser realizadas durante um período longo de tempo utilizando a mesma amostra;
- ser estável durante um período longo de tempo;
- conter concentrações adequadas para controlar as regiões analiticamente importantes;
- ser inerte contra os recipientes armazenadores;
- manter estabilidade durante a remoção de amostras parciais [47].

Dentre as amostras de referência utilizadas nos laboratórios de química analítica encontram-se as amostras de soluções-padrão (com concentração conhecida), amostras do branco (matriz da amostra sem o analito), amostras fortificadas (com analito adicionado ao branco da amostra), amostras em replicata e amostras cegas [48, 49]. As amostras de referência, em análises de rotina, geralmente são analisadas com uma frequência de 1 a cada 20 análises, para manter um nível de controle de no mínimo 5%. Em análises de pouca frequência, deve-se fazer uma validação completa do sistema em cada ocasião.

### 4.4.3.3 Cartas de controle

As cartas de controle são utilizadas para assegurar a qualidade interna do laboratório. Expressas na forma de gráficos (Figura 4.3), permitem a visualização de possíveis alterações do processo de medição.

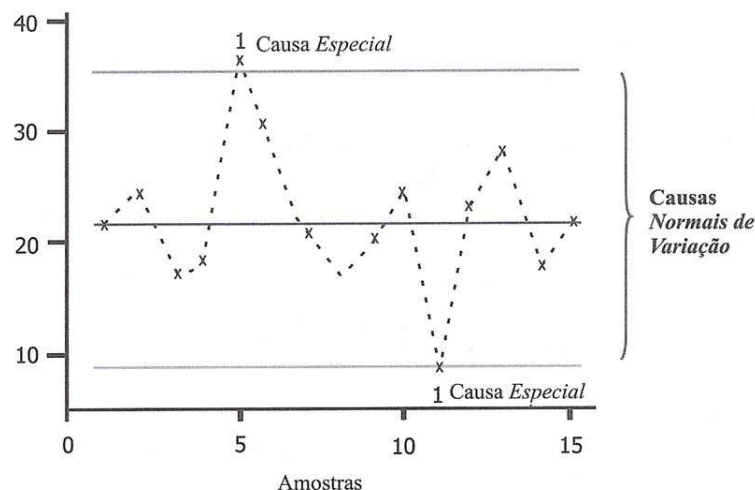


Figura 4.3: Carta de controle. Adaptado de: Carvalho e Paladini [43]

Nesta figura, a abscissa representa uma sequência de eventos (e.g. medições de amostras de referência) e a ordenada os limites de controle. Geralmente são estabelecidos como  $\pm 3$  desvios-padrão da média, mas em alguns casos, valores de  $\pm 2$  desvios-padrão da média são toleráveis. Nos gráficos de controle também podem incluir-se os limites de advertência, que representam alarmes em um processo. Um processo se encontra sob controle estatístico quando os resultados estão dentro dos limites de controle previamente estabelecidos. As tendências e resultados fora dos limites de controle também devem ser avaliados, assim assegurando que correções oportunas/intervenções possam ser feitas.

As cartas de controle do laboratório de química analítica se baseiam em análises de:

- **Amostras de soluções padrão** — utilizadas amplamente, sempre com o intuito de controlar o processo de medição.
- **Amostras em duplicata** — utilizadas em uma faixa reduzida de concentração, com a finalidade de detectar diferenças entre resultados pareados (e alterações na repetitividade).
- **Amostras fortificadas** (ou testes de recuperação) — utilizadas para detectar tendências nas análises e evidenciar a falta de controle estatístico no processo de medição.

- **Branco da amostra** — utilizadas para detectar contaminação ou deterioração do reagente e, também, possíveis variações do instrumento [50]

#### 4.4.3.4

##### Ensaio de proficiência

Os ensaios de proficiência, também conhecidos como controle de qualidade externo, se baseiam na análise de amostras idênticas por diferentes laboratórios, sob condições similares. Os ensaios de proficiência objetivam auxiliar na avaliação do desempenho da repetitividade e reprodutibilidade entre laboratórios e na identificação de tendências. Ao mesmo tempo, este tipo de ensaios são ferramentas efetivas para atender outros propósitos, dentre os quais se destacam:

- avaliar o desempenho individual de laboratórios para testes específicos;
- identificar problemas em laboratórios e iniciar ações corretivas;
- estabelecer a efetividade e competência de novos métodos de análise;
- monitorar a efetividade e as características de desempenho de métodos analíticos existentes;
- prover confiança para os clientes do laboratório;
- identificar as diferenças entre os laboratórios;
- designar valores a materiais de referência e avaliar a adequação ao uso em testes específicos [50].

Os ensaios de proficiência estão sendo cada vez mais utilizados internacionalmente como meios para demonstrar a competência de laboratórios. Esses ensaios são um componente essencial do Acordo de Reconhecimento Mútuo da ILAC (*International Laboratory Accreditation Cooperation*) e também são utilizados como demonstração da competência de órgãos de avaliação da conformidade. Os Guias ISO/IEC 43-1 e 43-2 são os guias internacionais atuais a ser seguidos para orientar os ensaios de proficiência. O Guia 43-1 foi re-editado pela ILAC em 2000, para gerar o ILAC G13: *Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Scheme*, atualmente utilizado por vários membros dessa entidade para desenvolver programas para acreditação de provedores de ensaios de proficiência. Outro documento amplamente utilizado como guia para desenho e operação de ensaios de proficiência é o Protocolo Harmonizado para Ensaio de Proficiência de Laboratórios (Químicos) Analíticos, realizado pela IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*). Recentemente, os esforços em matéria de ensaios de proficiência estão sendo enfocados

para desenvolver uma nova norma internacional, provisoriamente intitulada: ISO/IEC 17043 *Avaliação da conformidade — requerimentos gerais para ensaios de proficiência*. Um grupo de trabalho que reúne representantes da IEC<sup>14</sup>, ILAC, BIPM<sup>15</sup> e UILI<sup>16</sup>, e do CODEX Alimentarius participa ativamente deste processo. A nova norma tem como base o ILAC G13 e o Protocolo Harmonizado para Ensaios de Proficiência da IUPAC, em processo de harmonização com a norma ISO/IEC 17025 [51].

Em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), que usualmente realiza análises não rotineiros, a qualidade dos resultados do laboratório de química analítica depende de outros fatores, diferentes aos mencionados anteriormente para os laboratórios localizados no setor industrial (que realizam análises de rotina). As atividades do laboratório de P&D voltam-se para o desenvolvimento, otimização e validação de novas metodologias que, requerem o cálculo da incerteza de medição dos métodos desenvolvidos, discutidos a seguir.

#### 4.4.3.5

##### Validação de métodos

A validação de um método é uma das medidas amplamente reconhecidas como necessárias para assegurar a qualidade em química analítica [52].

**Validação.** Comprovação, por meio do fornecimento de evidência objetiva, de que os requisitos para uma aplicação ou uso específicos foram atendidos. A validação de um método consiste em realizar verificações para garantir que as características de desempenho de um método são entendidas e, para demonstrar que o método é cientificamente coerente sob as condições que serão aplicadas.

A validação de um método analítico, que estabelece se um método é adequado para sua finalidade, usualmente é realizada quando:

- um novo método é desenvolvido;
- um método estabelecido é revisado para incorporar melhorias ou estendê-lo para outras especificações;
- o controle de qualidade indica que o método muda com o tempo;
- um método normalizado é utilizado fora dos escopos para os quais foi concebido;
- a equivalência entre dois métodos quer ser demonstrada (e.g. um novo método e um método padrão) [53, 54].

<sup>14</sup>IEC: Comissão Electrotécnica Internacional

<sup>15</sup>BIPM: Bureau International des Poids et Mesures

<sup>16</sup>UILI: União Internacional de Laboratórios Independentes

Na validação obtêm-se parâmetros analíticos de mérito com o intuito de verificar se estes são adequados ao uso pretendido de um método. A seleção desses parâmetros depende de fatores diversos, dentre os quais destacam-se a aplicação do método, a amostragem, o objetivo do método, e as regulamentações regionais ou internacionais. A título de contextualização para o estudo de caso (encaminhado no capítulo 6 deste trabalho) incluem-se, a seguir, conceitos e definições relevantes acerca desses parâmetros de mérito:

- a. **Seletividade** refere-se ao grau no qual um método pode quantificar um analito específico na presença de interferentes. Um método seletivo para um analito ou grupo de analito se denomina específico.
- b. **Faixa de medição ou de trabalho** é a faixa de concentrações do analito no qual o método pode ser aplicado.
- c. **Tendência** (às vezes denominada de recuperação) é o erro sistemático de um sistema de medição.
- d. **Linearidade ou faixa de resposta linear** é a habilidade de um método analítico para produzir resultados diretamente proporcionais à concentração do analito em amostras<sup>17</sup>, na faixa de trabalho do método. Caso algum método analítico não possua linearidade, a resposta analítica pode ser descrita por outra função matemática adequada para indicar a concentração do analito<sup>18</sup>.
- f. **Limite de detecção (LD)** é a menor concentração do analito que pode ser detectada. Pode ser determinado analisando  $\geq 7$  amostras de branco, calculando-se o LD como:  $LD = X + t.s$ <sup>19</sup>; ou  $LD = 3s/\text{inclinação}$  da curva; ou analisando amostras de branco com adição da menor concentração perceptível do analito ( $LD = 0 + t.s$ )
- g. **Limite de quantificação (LQ)** é a menor concentração do analito que pode ser determinada com um nível aceitável de exatidão e precisão. Calcula-se analisando  $\geq 7$  amostras de branco ( $LQ = X + 5s, 6s$  ou  $10s$ ); ou  $LD = 10s/\text{inclinação}$  da curva; ou analisando amostras de branco com adição de concentrações variadas próximas ao LD (LD se determina por inspeção do gráfico  $s/\text{concentração}$ ).
- h. **Sensibilidade** é um parâmetro que demonstra a variação da resposta em função da concentração do analito.
- i. **Robustez** ou solidez refere-se à estabilidade do desempenho de um método na presença de pequenas alterações em variáveis experimentais.
- j. **Exatidão**, de um método, é a concordância entre o resultado de um ensaio e o valor de referência aceito como convencionalmente verdadeiro. Entre os processos utilizados para avaliar a exatidão encontram-se: utilização de materiais de referência, a participação em comparações interlaboratoriais e a realização de ensaios de recuperação.

<sup>17</sup>O coeficiente de correlação ( $r$ ) é utilizado para determinar a linearidade de um método

<sup>18</sup>O coeficiente de determinação ( $R^2$ ) é utilizado para identificar se o modelo matemático escolhido representa os dados.

<sup>19</sup> $X$  = média dos valores da amostra,  $t$  = abscissa da distribuição de Student,  $s$  = desvio padrão

- k. **Precisão de um método** é a declaração de proximidade da concordância entre resultados de ensaio mutuamente independentes. Geralmente é expressa como o desvio padrão relativo (DPR) ou como o coeficiente de variação (CV%). A repetitividade é um tipo de precisão relacionada a medições sob as mesmas condições: mesmo método, mesmo material, mesmo operador, mesmo laboratório e curto período de tempo entre as medições. A reprodutibilidade é um tipo de precisão relacionada à medição alterando um parâmetro: mesmo método, operações diferentes, laboratórios diferentes, equipamentos diferentes, longo período de tempo entre as medições. Denomina-se precisão intermediária, ou reprodutibilidade interna, à precisão sobre condições de reprodutibilidade [49, 53, 54]

Para informações mais detalhadas sobre validação de métodos, existe um número de protocolos e guias de importante aplicabilidade, entre as quais se destacam: *The Fitness for Purpose of Analytical Methods* realizado pela CITAC/ EURACHEM; o *Harmonized Guidelines for Single-laboratory Validation of Methods of Analysis* realizado pela IUPAC; e o documento de caráter orientativo publicado pelo INMETRO —Orientação sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos.

#### 4.4.4

##### Expressão da incerteza de medição

Ao reportar o resultado de uma medição é de suma importância proporcionar uma indicação da sua qualidade, para poder assim avaliar a confiabilidade desse resultado. Sem esta indicação, a comparação de resultados de medições com outros resultados ou com valores de referência (estabelecidos em especificações técnicas e normas) é dificilmente realizada. Assim, a qualidade do resultado de uma medição é expressa pela incerteza a ele associada.

**Incerteza de medição** Definida como o "parâmetro associado ao resultado de uma medição, que caracteriza a dispersão dos valores que podem ser fundamentadamente atribuídos ao mensurando". Ou seja, a incerteza de medição caracteriza a faixa de valores de uma medição dentro da qual o valor real deve estar situado, com um nível de confiança especificado.

O cálculo da incerteza de medição requer identificação do mensurando, que no caso das medições em química analítica usualmente é a concentração do analito. Requer também identificação de todos os processos que contribuem para a incerteza de medição (e.g.: amostragem, homogeneidade da amostra, calibração do instrumento, dados de validação do método, pureza dos reagentes, condições de medição). A identificação dos componentes da incerteza



de medição pode ser realizada fazendo uso do diagrama de espinha de peixe (diagrama de Ishikawa). A incerteza de cada um desses componentes, denominada incerteza padrão, deve ser calculada dependendo da incerteza tipo A ou tipo B e deve ser expressa pelo desvio-padrão. Os resultados de cada incerteza padrão ( $u(x)$ ) devem ser combinados segundo a equação 4.1, que permite calcular a incerteza padrão combinada ( $u_c$ ).

$$u_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial y}{\partial x_i}\right)^2 \cdot u^2(x_i)} \quad (4-1)$$

Nessa expressão,  $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ ;  $\frac{\partial y}{\partial x_i}$  (coeficiente de sensibilidade) descreve como a estimativa de  $y$  varia com alterações da estimativa de  $x_1, x_2, \dots, x_n$  e;  $u(x_i)$  é o componente da incerteza associada a  $x_i$ .

A incerteza expandida (U) é então obtida multiplicando a incerteza padrão combinada por um fator de abrangência  $k$  (que assume o valor 2 para um intervalo de confiança de 95,4%).

O *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (ISO GUM) especifica os procedimentos globalmente consensados para se expressar a incerteza de medição. Para o caso de medições em química analítica, a orientação para se expressar a incerteza é definida pelo *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement* desenvolvido e publicado pelo CITAC/EURACHEM.

## 4.5

### Gestão de resíduos farmacêuticos

Resíduos resultantes da indústria farmacêutica (e.g.: da síntese de fármacos, do consumo de solventes em processos de purificação) constituem um preocupante problema para os reguladores e para o meio ambiente. Diversas são as alternativas adotadas para a sua redução, sendo as mais utilizadas pela indústria farmacêutica e de química fina, a otimização de processos [55]

No que concerne a aspectos legais, no Brasil a gestão inadequada de resíduos —incluindo os de natureza farmacêutica— constitui crime ambiental e pode conduzir a altas multas e até mesmo à prisão do responsável. A Lei 9.605 de 1998 (Lei de Crimes Ambientais), estabelece sanções para quem praticar condutas e atividades lesivas ao meio ambiente. As multas previstas podem chegar a R\$ 50 milhões e as penas de reclusão até 5 anos [56]. Resoluções da ANVISA (n° 306/04)<sup>20</sup> e da Comissão Nacional do Meio Ambiente, CONAMA

<sup>20</sup>Segundo esse Regulamento Técnico definem-se como geradores de RSS todos os serviços relacionados com o atendimento à saúde humana ou animal, inclusive os serviços de assistência domiciliar e de trabalhos de campo; laboratórios analíticos de produtos para saúde; necrotérios, funerárias e serviços onde se realizem atividades de embalsamamento

(n° 358/05) dispõem, respectivamente, sobre o gerenciamento interno e externo dos Resíduos de Serviços de Saúde (RSS). Nessa resolução Anvisa são definidos os geradores de RSS, dentre os quais estão incluídos os produtores de insumos químico-farmacêuticos [57].

Já na Guatemala, segundo o Acordo Governativo N°. 509-2001 (Regulamento para o Manejo de Resíduos Sólidos Hospitalares do Ministério de Saúde Pública e Assistência Social), os resíduos farmacêuticos estão contemplados na categoria dos resíduos de atividades hospitalares. O artigo 196 da Resolução N°. 93-2002 (COMIECO-XXIV) embora determine que o descarte de materiais reativos não deva agredir o meio ambiente, não especifica os procedimentos a serem tomados para tal medida.

Adicionalmente aos mecanismos legais de tratamento de resíduos, existe a preocupação com os mecanismos ilegais de gestão inadequada de resíduos de medicamentos desviados de hospitais. Resíduos ilegais de produtos vencidos ou fora de uso, e de lotes de medicamentos fora do padrão que, indevidamente podem ser reutilizados por parte de redes criminosas, como meio para falsificar medicamentos. Esse é um sério problema que é discutido no Capítulo 5 desta dissertação.

---

(tanatopraxia e somatoconservação); serviços de medicina legal; drogarias e farmácias inclusive as de manipulação; estabelecimentos de ensino e pesquisa na área de saúde; centros de controle de zoonoses; distribuidores de produtos farmacêuticos, importadores, distribuidores e produtores de materiais e controles para diagnóstico *in vitro*; unidades móveis de atendimento à saúde; serviços de acupuntura; serviços de tatuagem, dentre outros similares.