



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA – EAD/FIOCRUZ  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Elisangela de Oliveira Marin

VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS DO EQUIPAMENTO DE  
CROMATOGRAFIA GASOSA E O IMPACTO NA QUALIDADE DO MEDICAMENTO

Rio de Janeiro  
2020

Elisangela de Oliveira Marin

VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS DO EQUIPAMENTO DE  
CROMATOGRAFIA GASOSA E O IMPACTO NA QUALIDADE DO MEDICAMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca  
– EAD/ ENSP/FIOCRUZ como requisito parcial no Curso de Especialização Gestão em Saúde.

Orientador: André Feijó Barroso

Rio de Janeiro

2020

Elisangela de Oliveira Marin

VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS DO EQUIPAMENTO DE  
CROMATOGRAFIA GASOSA E O IMPACTO NA QUALIDADE DO MEDICAMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca  
– EAD/ ENSP/FIOCRUZ como requisito parcial no Curso de Especialização Gestão em Saúde.

Aprovado em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Nome, Instituição

---

Nome, Instituição

---

Nome, Instituição

## RESUMO

O controle de qualidade de medicamentos é essencial para a segurança do tratamento oferecido aos usuários dos serviços de saúde. O modelo institucional dos laboratórios oficiais impõe limitações de natureza orçamentária e administrativa. O controle de qualidade é o conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, sempre através de algum tipo de análise e medição, e sua realização nas indústrias farmacêuticas é de suma importância para assegurar a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus medicamentos junto ao mercado consumidor. A espectrometria de massas fornece a razão massa/carga de espécies químicas. A cromatografia gasosa é um processo de separação em que a fase móvel é um gás, e a fase estacionária é um sólido ou um líquido. A Validação de Sistemas Computadorizados é a obtenção e manutenção do atendimento às regulações aplicáveis de BPx e sua adequação ao uso pretendido. A realização da Validação de Sistemas Computadorizados no equipamento de cromatografia gasosa (CG) reflete no impacto significativo na qualidade do medicamento, permitindo o tratamento seguro oferecido ao paciente.

Palavras-chave: Cromatografia, Sistemas Computadorizados, Validação

## LISTA DE SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas  
ALFOB - Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil  
AMH - Assistência Médico-Hospitalar  
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
BPF - Boas Práticas de Fabricação  
BPL - Boas Práticas de Laboratório  
CEIS - Complexo Econômico-Industrial da Saúde  
CG - Cromatografia Gasosa  
CG-EM - Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massa  
DICLA - Divisão de Acreditação de Laboratórios  
DOU - Diário Oficial da União  
DSM - Diretoria de Saúde da Marinha  
IN – Instrução Normativa  
INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia  
LFM – Laboratório Farmacêutico da Marinha  
LFO - Laboratórios Farmacêuticos Oficiais  
MB – Marinha do Brasil  
MS – Ministério da Saúde  
NIT - Norma Inmetro Técnica  
OM – Organização Militar  
PDP – Parceria para o Desenvolvimento Produtivo  
PL – Processo Licitatório  
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada  
RBPPM - Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos  
SC - Sistema Computadorizado  
SeDiMe – Setores de Distribuição de Medicamentos  
SisDiMe – Sistema de Distribuição de Medicamentos  
SSM – Sistema de Saúde da Marinha  
SUS – Sistema Único de Saúde  
TI – Tecnologia da Informação  
VSC – Validação de Sistemas Computadorizados

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>4</b>
1.1 OBJETIVOS.....	5
1.1.1 Objetivo Geral.....	5
1.1.2 Objetivos Específicos.....	5
1.2 JUSTIFICATIVA.....	6
1.3 METODOLOGIA.....	6
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>7</b>
2.1 BOAS PRÁTICAS.....	7
2.2 LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS.....	7
2.3 PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	8
2.4 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS.....	9
2.5 ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	10
2.6 CROMATOGRAFIA GASOSA.....	10
2.7 MANUTENÇÃO.....	11
2.8 QUALIFICAÇÃO .....	12
2.9 TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO.....	13
2.10 VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS.....	13
<b>3 O PROJETO DE INTERVENÇÃO .....</b>	<b>15</b>
3.1 DESCRIÇÃO DA SITUAÇÃO-PROBLEMA.....	15
3.2 EXPLICAÇÃO OU ANÁLISE DO PROBLEMA.....	17
3.3 PROGRAMAÇÃO DAS AÇÕES.....	18
3.4 GESTÃO DO PROJETO.....	23
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O controle de qualidade de medicamentos é essencial para a segurança do tratamento oferecido aos usuários dos serviços de saúde.

A emissão de certificados de análise requer a realização de diversos testes, incluindo resultados obtidos a partir de equipamentos extremamente sensíveis, que exigem infraestrutura adequada ao seu pleno funcionamento – manutenções preventiva e corretiva, qualificação e validação.

Atualmente grande parte dos equipamentos empregados no controle de qualidade são controlados por *softwares* desenvolvidos especificamente pelo fabricante para determinada marca e modelo, ou adquiridos de empresas de tecnologia da informação especializadas.

As indústrias farmacêuticas investem continuamente na melhoria das instalações, equipamentos, serviços executados e treinamento de pessoal, para o atendimento à legislação em vigor no País e no Exterior.

O Sistema de Saúde da Marinha (SSM) é o conjunto organizado de recursos humanos, materiais, financeiros, tecnológicos e de informações, destinado a prover as atividades de saúde na Marinha do Brasil (MB). É composto de três subsistemas: Assistencial, Médico-Pericial e de Medicina Operativa (BRASIL, 2012a, p. 2-1).

O Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), vinculado ao Subsistema de Medicina Operativa e diretamente subordinado à Diretoria de Saúde da Marinha (DSM), é o responsável pela produção de especialidades químicas farmacêuticas e sua distribuição (BRASIL, 2012a, p. 3-3).

Ao LFM compete, além das tarefas previstas em seu Regulamento, as seguintes atribuições, dentre outras: desenvolver estudos farmacêuticos nas áreas de produção, distribuição e controle de qualidade de medicamentos; desenvolver e aprimorar processos técnicos, analíticos e sintéticos, utilizados na fabricação de medicamentos (BRASIL, 2012b, p. 1-5).

O Sistema de Distribuição de Medicamentos (SisDiMe) tem como funções a determinação de necessidades, a obtenção e o fornecimento dos medicamentos, bem como a orientação, a coordenação e o controle do funcionamento dos Setores de Distribuição de Medicamentos (SeDiMe), setores especiais destinados à distribuição dos medicamentos aos usuários (BRASIL, 2012b, p. 2-1) - todo aquele que faz jus à Assistência Médico-Hospitalar (AMH) prestada pela Marinha (BRASIL, 2012a, p. 1-4).

Uma doença é considerada negligenciada quando as alternativas de tratamento são nulas ou inadequadas, por questões de renda e preço (CRUZ, 2010, p. 12). Doenças

negligenciadas são doenças que prevalecem em condições de pobreza e contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade: dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária, tuberculose, entre outras (DOENÇAS..., 2010, p.200).

Os laboratórios oficiais possuem diversas linhas de produção certificadas e ativas, com capacidade tecnológica para produzir boa parte do elenco de drogas órfãs e voltados para o tratamento de doenças negligenciadas, atualmente em falta no Sistema único de saúde (SUS) (ASSOCIAÇÃO DOS LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS DO BRASIL; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2019, p. 44).

O LFM é uma indústria farmacêutica e uma Organização Militar (OM) da MB. Fornece medicamentos para o SisDiMe, Ministério da Saúde (MS) e diversas Instituições públicas, destinados principalmente ao tratamento de doenças negligenciadas.

O presente trabalho está organizado em 4 seções. A primeira seção – Introdução - descreve de forma sintetizada o tema abordado, os objetivos (geral e específicos), a justificativa e a metodologia.

Na segunda, serão apresentados no referencial teórico, os conceitos de boas práticas, laboratórios farmacêuticos oficiais, produção de medicamentos, controle de qualidade de medicamentos, espectrometria de massas, de cromatografia gasosa (CG), manutenção qualificação, tecnologia da informação e de Validação de Sistemas Computadorizados (VSC). Constitui a descrição do embasamento teórico-conceitual para a proposta do projeto.

A terceira seção detalha o Projeto de Intervenção por meio da descrição e análise do problema, da programação das ações e da gestão do projeto.

Na quarta e última seção serão descritas as considerações finais.

Espera-se que o projeto proposto contribua para a melhoria contínua dos serviços realizados pela equipe do LFM, permitindo a realização de VSC no equipamento de CG.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo Geral**

Realizar a Validação de Sistemas Computadorizados no equipamento de CG.

### **1.1.2 Objetivos Específicos**

a) Avaliar a utilização do equipamento de CG com a VSC aprovada;

- b) Elaborar os protocolos de VSC do equipamento de CG do LFM;
- c) Realizar a VSC do equipamento de CG no LFM; e
- d) Estabelecer o Cronograma de VSC do equipamento de CG do LFM.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

O controle de qualidade envolve inúmeras análises em laboratório, incluindo a utilização de equipamentos complexos e extremamente sensíveis.

A situação-problema apresentada no presente Projeto de Intervenção foi priorizada em função da importância do controle de qualidade na produção do medicamento, realizado por meio de análises dos lotes de matérias-primas, produtos intermediários e produtos acabados nas diferentes etapas de produção do LFM.

A utilização de equipamento de CG para a análise de controle de qualidade com a VSC aprovada permite que o LFM assegure a qualidade, segurança e eficácia dos produtos distribuídos aos pacientes do SSM e do MS.

## 1.3 METODOLOGIA

O presente trabalho é constituído por um Projeto de Intervenção, resultado de uma pesquisa de intervenção com abordagem qualitativa. A pesquisa de intervenção tem por finalidade interferir na realidade estudada, para modificá-la; com o objetivo de explicar os problemas, propor soluções e resolvê-los efetivamente, portanto, também tem natureza prática (ENSP, 2020).

Para a identificação do problema foi realizado *Brainstorming* com profissionais do controle de qualidade do LFM, em seguida agrupamento dos problemas afins e com a Técnica da Matriz de Seleção de Problemas foi verificado o problema prioritário e suas possíveis causas., tendo sido selecionadas as causas críticas. Os critérios para a seleção foram: governabilidade sobre a causa, ação gerencial e redução ou eliminação do problema (ENSP, 2020).

A realização do trabalho envolveu a realização de pesquisa bibliográfica por meio de livros, artigos, revistas, publicações e legislações sobre o tema para descrever o referencial teórico e subsidiar a coleta de dados para a identificação dos descritores.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 BOAS PRÁTICAS**

Boa Prática consiste em uma(s) técnica(s) identificada(s) e experimentada(s) como eficiente(s) e eficaz(es) em seu contexto de implantação, para a realização de determinada tarefa, atividade ou procedimento ou, ainda, para a realização de um conjunto destes, visando o alcance de um objetivo comum (PLATAFORMA DE BOAS PRÁTICAS PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL, 2020).

O Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) estabelece em sua Norma Inmetro Técnica (NIT) da Divisão de Acreditação de Laboratórios (DICLA) NIT-DICLA-035, de 2019, que Boas Práticas de Laboratório (BPL) é um sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não-clínicos de segurança à saúde e ao meio ambiente são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados (BRASIL, 2019a, Anexo A, 2.1).

Segundo a (RDC nº 301/2019, Art. 12), Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto (BRASIL, 2019c).

De acordo com a NIT-DICLA-038, de 2019, os Princípios das BPL são aplicados a instalações de teste que realizam estudos exigidos por órgãos regulamentadores para o registro de produtos agrotóxicos, farmacêuticos, aditivos de alimentos e rações, cosméticos, veterinários, produtos químicos industriais, organismos geneticamente modificados, visando avaliar o risco ambiental e a saúde humana dos mesmos (BRASIL, 2019b, 7.1).

A sigla Boas Práticas x (BPx) é utilizada onde 'x' entende-se por Fabricação, Laboratório, Distribuição etc (CALIXTO; JACOB, 2017, p. 19).

### **2.2 LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS**

Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) são laboratórios públicos que produzem medicamentos, soros e vacinas, visando atender às demandas do SUS. Ao todo são 21 LFO no país que, produzem cerca de 30% dos medicamentos utilizados no SUS (SILVA, 2019, p. 1).

Competem aos LFO: a produção de medicamentos para o SUS; referência para a análise de custos da produção de medicamentos; garantia de produção em casos de comoção ou de graves necessidades da saúde pública; implementação do desenvolvimento tecnológico farmacêutico via criação, apropriação ou transferência de tecnologia; desenvolvimento de recursos humanos; busca de novos fármacos necessários ao enfrentamento das doenças negligenciadas; suporte à regulação e expansão de mercados por meio de políticas públicas (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2019, p. 19).

A Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB) é uma associação civil sem fins lucrativos, de direito privado. Atualmente, a ALFOB conta com 19 Laboratórios Farmacêuticos associados, sendo a maioria vinculada a governos estaduais, quatro são ligados a universidades e cinco a instituições federais (três pertencem às Forças Armadas: Marinha, Exército e Aeronáutica, e dois diretamente ao MS). Eles estão situados nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul e compõem a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos - RBPPM (ASSOCIAÇÃO DOS LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS DO BRASIL, 2020),

O modelo institucional dos laboratórios oficiais impõe limitações de natureza orçamentária e administrativa, em função da personalidade jurídica, incluindo contratação, remuneração e treinamento de pessoal (BASTOS, 2006, p. 279).

## **2.3 PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS**

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a fabricação compreende todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, armazenamento, expedição de produtos acabados e os controles relacionados (BRASIL, 2019c, Art. 3º, XXI).

A indústria farmacêutica é um estabelecimento responsável pela produção de medicamentos. Além disso, exerce a atividade de pesquisa, desenvolvimento, comercialização e distribuição de medicamentos (ROCHA; GALENDE, 2014, p. 98).

Produtos estratégicos para o SUS são produtos necessários ao SUS para ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo MS e cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos são relevantes para o Complexo Econômico-Industrial da Saúde - CEIS (BRASIL, 2017b, Anexo XCV, Art. 2º, inciso II).

Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) são parcerias que envolvem a cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS (BRASIL, 2017b, Anexo XCV, Art. 2º, inciso I).

O MS é responsável por divulgar no portal as informações públicas referentes às PDP, contendo, no mínimo, os seguintes dados: relação de produtos de PDP cuja aquisição foi iniciada pelo MS via PDP, com cópia do extrato de publicação no Diário Oficial da União - DOU (BRASIL, 2017b, Anexo XCV, Art. 66, inciso XI, alínea f).

A instituição pública proponente e executora da PDP é responsável por: cumprir o cronograma do projeto de PDP definido, comunicando e justificando ao MS qualquer alteração necessária e garantir o fornecimento e entrega dos produtos conforme quantitativo e cronograma definidos pelo MS (BRASIL, 2017b, Anexo XCV, Art. 68, incisos XV e XX).

O LFM produz os seguintes medicamentos: cloridrato de bromexina, pirazinamida, isoniazida, ofloxacino, paracetamol; registro de PDP: leflunomida, riluzol, cloridrato de ziprazidona, descritos na lista de produtos estratégicos para o SUS definida pela Portaria nº 704/2017, do MS (BRASIL, 2017a, Anexo II); citrato de sildenafila (LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA, 2020).

## **2.4 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS**

De acordo com o inciso XXXI do Art. 3º da RDC nº 301, de 2019, da ANVISA, medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 2019c).

O conceito de controle de qualidade é definido como o conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, sempre através de algum tipo de análise e medição (ROCHA; GALENDE, 2014, p. 98).

O Certificado de análise é o documento que fornece um resumo dos resultados dos testes em amostras de produtos ou de materiais juntamente com a avaliação de sua conformidade com a especificação declarada (BRASIL, 2019c, Art. 3º, VIII).

A realização do controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é de suma importância para assegurar a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus medicamentos junto ao mercado consumidor (ROCHA; GALENDE, 2014, p. 97).

De acordo com a RDC nº 301, de 2019, Art. 13, o Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (BRASIL, 2019c).

A qualidade de medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal, ético e moral e o seu não cumprimento pode ocasionar sérias implicações à saúde pública. O que se espera de um medicamento é que no momento do uso ele tenha ação farmacológica preservada e perfil toxicológico seguro (LOMBARDO; ESERIAN, 2017).

## **2.5 ESPECTROMETRIA DE MASSAS**

A espectrometria de massas é uma técnica que fornece a razão massa/carga ( $m/z$ ) de espécies químicas, como de átomos, moléculas e agregados, desde que apresentem carga elétrica líquida diferente de zero. Os equipamentos mais modernos apresentam como principais características a altíssima sensibilidade, seletividade e exatidão (SEGALIN, 2015, p. 19).

O espectrômetro de massas é o instrumento analítico composto de um compartimento fechado à vácuo para não ter interferência com a atmosfera. Dentro do compartimento existem três seções que caracterizam o espectrômetro de massas: a Fonte de íons (a amostra gasosa a ser analisada é convertida em íons); o Analisador (os íons são separados e discriminados em função da sua razão  $m/z$ ) e o Detector de íons (os íons são detectados e transmitidos para um sistema de processamento de dados, resultando o espectro de massas (BUSTILLOS, [2011?])).

## **2.6 CROMATOGRAFIA GASOSA**

A cromatografia é um método físico de separação no qual os componentes a serem separados são distribuídos entre duas fases: uma fase estacionária e uma fase móvel, que se move em uma direção definida. A cromatografia gasosa (CG) é um processo de separação em que a fase móvel é um gás, e a fase estacionária é um sólido (cromatografia gás-sólido) ou um líquido (cromatografia gás-líquido). Na cromatografia gás-líquido, o gás passa por uma coluna com um líquido de alta viscosidade revestindo as suas paredes internas (NASCIMENTO; LIMA; BARBOSA; SILVA, 2018, p. 13 e 15).

Gases ou substâncias orgânicas voláteis podem ser separados utilizando-se a técnica da CG. A separação baseia-se na diferente distribuição de substâncias da amostra entre uma fase estacionária (sólida ou líquida) e uma fase móvel, em que um gás quimicamente inerte, chamado gás de arraste, tem a função de eluir da coluna (fase estacionária) os componentes constituintes da mistura. Os compostos introduzidos na coluna que não têm muita interação com a fase estacionária são primeiramente eluídos pelo gás de arraste até o detector, sendo eluídos, em seguida, os que têm mais afinidade com a fase estacionária (NASCIMENTO; LIMA; BARBOSA; SILVA, 2018, p. 16).

A técnica tem como principais componentes: o sistema de introdução do gás de arraste, controlador de fluxo, sistema amostrador-injetor, coluna, forno, detector e sistema de aquisição de dados (NASCIMENTO; LIMA; BARBOSA; SILVA, 2018, p. 17).

A amostra (gás, líquido ou sólido em solução) é injetada com auxílio de uma microseringa ou válvula apropriada, no Injetor, que também é o Vaporizador e os seus vapores são arrastados para o interior da coluna pela fase móvel (gás de arraste). Na saída da coluna, a amostra passa pelo Detector, que envia um sinal para o Registrador, este sinal é proporcional à quantidade de cada componente, o que permitirá uma análise quantitativa (AMORIM, 2019, p. 62).

Os detectores são escolhidos de acordo com o analito que será analisado: detector seletivo, que responda a uma determinada classe de compostos com propriedades físicas e químicas comuns, ou um detector universal como o detector por espectrometria de massa (NASCIMENTO; LIMA; BARBOSA; SILVA, 2018, p. 21).

A CG acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) é uma técnica instrumental poderosa em análise qualitativa (NASCIMENTO; LIMA; BARBOSA; SILVA, 2018, p. 273). A espectrometria de massas fornece o registro da separação cromatográfica e informações a respeito da identidade dos analitos. Os analitos, após separação, são fragmentados no detector permitindo a identificação e a quantificação (AMORIM, 2019, p. 54).

## **2.7 MANUTENÇÃO**

De acordo com a NBR 5462:1994, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), manutenção é a combinação de todas as ações técnicas e administrativas, incluindo as de supervisão, destinadas a manter ou recolocar um item em um estado no qual possa desempenhar uma função requerida (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 1994, 2.8.1).

A manutenção preventiva é a manutenção efetuada em intervalos pré-determinados, ou de acordo com critérios prescritos, destinada a reduzir a probabilidade de falha ou a degradação do funcionamento de um item (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 1994, 2.8.7). É uma intervenção prevista, portanto, pode ser programada e preparada para ser executada antes do estado de falha (SILVA, 2019, p. 6).

A manutenção corretiva é a manutenção efetuada após a ocorrência de uma pane destinada a recolocar um item em condições de executar uma função requerida (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 1994, 2.8.8). A principal característica da manutenção corretiva é que o conserto se inicia após a ocorrência de falha, dependendo da disponibilidade de mão de obra e material necessário e, também, pela parada de produção (SILVA, 2019, p. 6).

## **2.8 QUALIFICAÇÃO**

A qualificação é a ação de provar que quaisquer instalações, equipamentos, utilidades e sistemas funcionam corretamente e realmente levam aos resultados esperados (BRASIL, 2019c, Art. 3º, XLI).

De acordo com inciso XVI do Art. 3º da Instrução Normativa (IN) nº 47, de 2019, da ANVISA, protocolo de validação/qualificação é o documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação/qualificação de um projeto específico (BRASIL, 2019d).

A qualificação de projeto é a verificação documentada de que o projeto proposto para instalações, sistemas e equipamentos é adequado ao seu fim estabelecido (BRASIL, 2019d, Art. 3º, XVII).

Qualificação de instalação (QI) é a verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, como instalados ou modificados, cumprem com o projeto aprovado e as recomendações de seu fabricante (BRASIL, 2019d, Art. 3º, XVIII).

A qualificação de operação (QO) é a verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, como instalados ou modificados, desempenham suas funções como planejado dentro dos intervalos de operação pré-estabelecidos (BRASIL, 2019d, Art. 3º, XIX).

A qualificação de desempenho (QD) é a verificação documentada de que sistemas e equipamentos podem desempenhar suas funções efetivamente e reprodutivamente de acordo com os métodos, processos ou especificações aprovadas (BRASIL, 2019d, Art. 3º, XX).

## 2.9 TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO

A Tecnologia da Informação (TI) pode ser definida como um conjunto de todas as atividades e soluções providas por recursos de computação. Designa o conjunto de recursos não humanos dedicados ao armazenamento, processamento e comunicação da informação, incluindo o modo de como esses recursos estão organizados num sistema capaz de executar um conjunto de tarefas (LEMOS II, 2011, p. 51-52).

*Hardware* é o componente, ou conjunto de componentes físicos de um computador ou de seus periféricos, usado para executar as atividades de entrada (teclado e mouse), processamento (unidade central de processamento, memória e armazenagem) e saída - impressoras e monitores de computadores (LEMOS II, 2011, p. 54).

*Software* é o conjunto dos componentes que não fazem parte do equipamento físico propriamente dito e que incluem as instruções e programas (e os dados a eles associados) empregados durante a utilização do sistema (LEMOS II, 2011, p. 60).

A Integridade de Dados é a medida em que todos os dados são completos, consistentes e acurados através de todo ciclo de vida dos dados (CALIXTO; JACOB, 2017, p. 15). É influenciada por controles organizacionais, controles técnicos e fatores operacionais. Controles adequados devem ser implementados para evitar quebras de integridade dos dados e, portanto, garantir a confiabilidade dos dados. A integridade dos dados BPx deve ser protegida durante o ciclo de vida dos dados (CALIXTO; JACOB, 2017, p. 23).

## 2.10 VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

De acordo com o inciso LV do Art. 3º da RDC nº 301, de 2019, da ANVISA validação é a ação de provar, de acordo com os princípios das BPF, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados (BRASIL, 2019c).

Um sistema computadorizado (SC) consiste em: *hardware*, *software* e nos componentes de rede, juntamente com as funções controladas e documentação associada (BRASIL, 2020).

Segundo o Guia para Validação de Sistemas Computadorizados - Guia nº 33 de 2020, da ANVISA, atendimento às BPx é o atendimento a todos os requisitos regulatórios farmacêuticos e associados à ciência da vida. A Validação de Sistemas Computadorizados (VSC) é a obtenção e manutenção do atendimento às regulações aplicáveis de BPx e sua adequação ao uso pretendido por meio do uso de: adoção de princípios, abordagens e atividades do ciclo de

vida dentro da estrutura dos planos e relatórios de validação; a aplicação de controles operacionais apropriados por todo o ciclo de vida do sistema (BRASIL, 2020).

A demonstração de que um SC é adequado ao longo do seu ciclo de vida para o seu uso pretendido é de importância fundamental e é referida como VSC (BRASIL, 2019b, Anexo A, 1.1.2).

Os SC utilizados para suportar os dados BPx devem ser robustos, submetidos ao processo de validação e possuir procedimentos pertinentes, tais como: operação, *backup* dos dados, *backup* da aplicação parametrizada e/ou configurada, administração dos usuários, administração do sistema, recuperação do sistema e dados, plano de continuidade do sistema e plano de contingência. É esperado que, desde a aquisição do sistema e durante processo de validação, controles técnicos ou adequações sejam previstos para mitigar riscos de integridade de dados (CALIXTO; JACOB, 2017, p. 24).

A maioria dos guias internacionais e nacional de VSC orienta que os dados BPx (impacto em boas práticas) relevantes são definidos pelos seguintes critérios: a) Saúde do paciente; b) Qualidade do produto; c) Integridade de dados (CALIXTO; JACOB, 2017, p. 87).

Segundo a RDC nº 11, de 2012, da ANVISA, o laboratório deve dispor de equipamentos e instrumentos com especificação adequada e em quantidade suficiente para o correto desempenho de suas atividades (Art. 41). Em seu Art. 42 estabelece que os equipamentos e instrumentos devem ser identificados inequivocamente, verificados, calibrados e qualificados periodicamente, conforme programa pré-estabelecido, para garantir sua adequação às atividades do laboratório (BRASIL, 2012c).

O laboratório deve, de acordo com o Art. 44 da RDC nº 11, de 2012, da ANVISA, com relação aos sistemas computacionais para a entrada, armazenamento, registro, processamento, recuperação, atualização e transmissão de dados, ter: I - programa computacional (*software*) documentado, verificado e validado quanto à sua adequação ao uso; II - procedimentos documentados e validados para proteger a integridade, a confidencialidade, a rastreabilidade, a recuperação, a cópia de segurança (*backup*) dos dados; e III - procedimentos para a atualização e a melhoria do sistema, incluindo a substituição de meios e de programas (BRASIL, 2012c).

Os SC usados para geração, medição, cálculo, avaliação, transferência, processamento, armazenamento ou arquivamento de dados para submissão a órgãos reguladores ou para apoiar decisões regulatórias devem ser validados, operados e mantidos em conformidade com os Princípios das BPL, bem como SC usados para produzir outros dados

relevantes para BPL - registros de dados brutos, condições ambientais, registros de pessoal e treinamento, documentação de manutenção etc (BRASIL, 2019b, Anexo A, 1.1.2) .

O processo que um SC executa deve ser confiável e adequado ao propósito. O processo de validação deve fornecer um alto grau de garantia de que um SC atenda às especificações pré-determinadas, por meio de um plano de validação formal executado antes do uso operacional (BRASIL, 2019b, Anexo A, 1.1.2).

A avaliação dos equipamentos utilizados na análise e produção de medicamentos no parque fabril do LFM permite propor o seguinte Tema para o Projeto de Intervenção: Validação de Sistemas Computadorizados do equipamento de cromatografia gasosa e o impacto na qualidade do medicamento.

A partir do Tema proposto identifica-se a situação-problema escolhida para o Projeto de Intervenção: Ausência na realização da Validação de Sistemas Computadorizados do equipamento de cromatografia gasosa e o impacto na qualidade do medicamento.

### **3 O PROJETO DE INTERVENÇÃO**

O LFM foi criado em 14 de novembro de 1906, com sede na cidade do Rio de Janeiro. Promove a pesquisa, o desenvolvimento, a produção, a distribuição e a comercialização de medicamentos e alimentos para a MB e órgãos públicos federais, estaduais e municipais (LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA, 2020).

A Divisão de Controle de Especificações realiza as análises de controle de qualidade de matérias-primas e materiais de embalagem utilizados para a produção no LFM, bem como dos produtos intermediários e produtos acabados dos lotes dos medicamentos produzidos pelo LFM. Essa Divisão possui em suas instalações diversos equipamentos de análise, destacando-se o equipamento de CG, utilizado para as análises do LFM.

A Divisão de Garantia da Qualidade (DGQ) é o Setor responsável pela avaliação dos documentos referentes às BPF do LFM, incluindo os protocolos e relatórios de qualificação e validação, dentre eles os documentos de VSC.

#### **3.1 DESCRIÇÃO DA SITUAÇÃO-PROBLEMA**

Considerando os equipamentos utilizados na análise e produção de medicamentos no parque fabril do LFM podemos identificar a seguinte situação-problema:

**1) Situação-problema** relacionada à gestão em saúde considerada relevante:

Ausência da realização da Validação de Sistemas Computadorizados do equipamento de cromatografia gasosa e o impacto na qualidade do medicamento.

**2) Pergunta/questão:**

Como a ausência de realização do serviço de VSC do equipamento de CG pode impactar na qualidade do medicamento?

A VSC do equipamento de CG deve ser realizada considerando as situações descritas abaixo:

- a) Instalação de equipamento novo;
- b) Manutenção corretiva do equipamento de CG; e
- c) Data de validade da VSC expirada.

Os descritores representam os fatos, os fenômenos ou os sinais que caracterizam o problema (ENSP, 2020).

A situação-problema Ausência da realização da VSC do equipamento de CG e o impacto na qualidade do medicamento apresenta os seguintes descritores:

**1) Serviços de VSC no equipamento de CG dentro do prazo de três anos.**

Este descritor pode ser avaliado pelo período necessário para a realização dos serviços de VSC no equipamento de CG do LFM após a expiração da validade de VSC anteriormente realizada ou após manutenção corretiva no equipamento de CG.

Atualmente os serviços de VSC devem ser realizados a cada três anos. O LFM contrata, mediante Processo Licitatório (PL), empresas privadas especialistas em VSC para a realização da VSC do equipamento de CG do LFM. Este fato torna o LFM dependente de recursos financeiros para uso do equipamento nas condições exigidas pela legislação sanitária.

**2) Aumento das intervenções no equipamento de CG do LFM.**

Este descritor pode ser avaliado pelo número de manutenções corretivas do equipamento de CG do LFM. Atualmente o LFM contrata, mediante PL, empresas privadas especialistas em CG para a realização da manutenção preventiva do equipamento de CG do LFM. Este fato torna o LFM dependente de recursos financeiros para uso do equipamento nas condições exigidas pela legislação sanitária.

### **3.2 EXPLICAÇÃO OU ANÁLISE DA SITUAÇÃO-PROBLEMA**

A avaliação da situação-problema Ausência da realização da VSC do equipamento de CG e o impacto na qualidade do medicamento permite descrever as seguintes possíveis causas:

#### **1) Planejamento inadequado do serviço de VSC**

O Planejamento do serviço de VSC de modo inadequado, sem considerar a necessidade de realização de manutenções preventivas ou corretivas ou a elaboração de PL, dificulta a contratação de empresas para a realização dos serviços de VSC no equipamento de CG, podendo aumentar os custos e o tempo previsto para sua execução.

#### **2) Ausência de Contrato com empresa de VSC**

O atraso na realização do PL e conseqüentemente na alocação de recursos financeiros para a realização dos serviços de VSC no equipamento de CG pode resultar em atraso na realização da VSC.

#### **3) Localização das empresas em outros Estados**

A grande distância das empresas contratadas (a maioria localiza-se em outros Estados) pode resultar em atrasos na execução dos serviços de VSC no equipamento de CG, em função dos deslocamentos dos profissionais, devido ao tempo necessário ao deslocamento dos técnicos, aumentando os custos (passagens e diárias incluídas nos orçamentos) e diminuindo o período disponível para o agendamento.

#### **4) Manutenção inadequada do equipamento de CG**

A manutenção inadequada do equipamento de CG, pode resultar de manutenção sem considerar a necessidade de troca de peças de custo elevado, com desgaste frequente durante o uso, não previstas no Contrato de Manutenção Preventiva, contribuindo para a possibilidade de aumento na frequência de Manutenção Corretiva. Desta forma, pode ocorrer aumento da frequência de realização dos serviços de VSC, aumentando os custos e reduzindo a disponibilidade do equipamento para a realização das análises de controle de qualidade pelo LFM.

### 5) Ausência de manutenção da Rede Elétrica

Alterações na rede elétrica no local de instalação (Divisão de Controle de Especificações) podem causar danos aos componentes dos equipamentos, aumentando os custos com o aumento da frequência de VSC no equipamento de CG do LFM.

### 6) Necessidade de contratação de empresas para a realização do serviço de VSC no equipamento de CG do LFM

A ausência de profissionais do LFM com o conhecimento técnico em serviços de VSC, exigido para a realização da VSC no equipamento de CG, torna necessária a contratação de empresas para a VSC.

Dentre as possíveis causas do problema descritas acima, as seguintes causas críticas podem ser consideradas:

- 1) Ausência de Contrato com empresa de VSC; e
- 2) Necessidade de contratação de empresas para a realização do serviço de VSC no equipamento de CG do LFM.

## 3.3 PROGRAMAÇÃO DAS AÇÕES

O presente Projeto de Intervenção contempla o Plano de Intervenção: define as ações que serão realizadas, os tipos de recursos necessários, os produtos e resultados esperados, os indicadores de avaliação, construídos a partir dos descritores, as metas, prazos e os responsáveis pela execução das ações do projeto (ENSP, 2020).

Considerando as causas críticas da situação-problema Ausência da realização da VSC do equipamento de CG e o impacto na qualidade do medicamento foram programadas as seguintes Ações:

### **1) Causa crítica 1 – Ausência de Contrato com empresa de VSC**

A Matriz de Programação das Ações referente à Causa Crítica 1 descreve os itens relacionados no Quadro 1 a seguir (ENSP, 2020).

### **2) Causa crítica 2 – Necessidade de contratação de empresas para a realização do serviço de VSC no equipamento de CG do LFM**

A Matriz de Programação das Ações referente à Causa Crítica 2 descreve os itens relacionados no Quadro 2 a seguir (ENSP, 2020).

**Quadro 1 – Matriz de Programação de Ações – causa crítica 1.**

<b>Problema a ser enfrentado:</b>	Realização da VSC no equipamento de CG e o impacto na qualidade do medicamento.
<b>Causa:</b>	Ausência de Contrato com empresa de VSC.
<b>Descritor:</b>	Serviços de VSC no equipamento de CG dentro do prazo de três anos.
<b>Indicador:</b>	Número de serviços de VSC no equipamento de CG em prazo inferior a três anos.
<b>Meta:</b>	Realização de 100% dos serviços de VSC no equipamento de CG dentro do prazo previsto no Cronograma de VSC do LFM.
<b>Impacto a ser gerado (resultado):</b>	Equipamento de CG disponível para uso de acordo com a legislação em vigor.

<b>Ações</b>	<b>Recursos necessários</b>	<b>Produtos a serem alcançados</b>	<b>Prazo de conclusão</b>	<b>Responsável</b>
Solicitar Orçamentos às empresas para a realização de Cursos de VSC	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, telefone, computador e rede de internet	Orçamentos solicitados visando a realização de Cursos de VSC ministrados por empresas especializadas em VSC	30/12/2020	CC (S) Elisangela Marin
Participar de Cursos de VSC (funcionários do LFM) ministrados por empresas especializadas em VSC	R\$ 10.000,00	Cursos de VSC realizados por funcionários do LFM	10/07/2021	CC (S) Elisangela Marin Arthur
Treinar funcionários do LFM para a realização dos serviços de VSC no equipamento de CG	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, computador, equipamento CG	Funcionários do LFM treinados para a realização dos serviços de VSC no equipamento de CG do LFM	10/10/2021	CC (S) Elisangela Marin Arthur Eduardo
Elaborar Cronograma para os	Humanos	Cronograma de VSC do equipamento de	30/11/2021	CC (S) Elisangela Marin

<b>Ações</b>	<b>Recursos necessários</b>	<b>Produtos a serem alcançados</b>	<b>Prazo de conclusão</b>	<b>Responsável</b>
serviços de VSC no equipamento de CG (funcionários do LFM)	Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, computador e rede de internet	CG elaborado		Arthur
Elaborar Protocolo para a VSC no equipamento de CG (funcionários do LFM)	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, computador e rede de internet	Protocolo elaborado por funcionários do LFM para a VSC no equipamento de CG (etapa realizada somente se os cursos de VSC forem ministrados)	10/02/2022	CC (S) Elisangela Marin Arthur Eduardo
Realizar os serviços de VSC no equipamento de CG (funcionários do LFM)	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, computador, equipamento CG e rede de internet	VSC do equipamento de CG realizada por funcionários do LFM	10/06/2022	CC (S) Elisangela Marin Arthur

Fonte: Elaboração do Autor.

**Quadro 2 – Matriz de Programação de Ações – causa crítica 2.**

<b>Problema a ser enfrentado:</b>	VSC no equipamento de CG e o impacto na qualidade do medicamento.
<b>Causa:</b>	Necessidade de contratação de empresas para a realização do serviço de VSC no equipamento de CG do LFM.
<b>Descritor:</b>	Aumento em 1% das intervenções no equipamento de CG do LFM.
<b>Indicador:</b>	Número de serviços de manutenção corretiva no equipamento de CG.
<b>Meta:</b>	Realização de 5 % dos serviços de manutenção no equipamento de CG pela equipe do LFM.
<b>Impacto a ser gerado (resultado):</b>	Equipamento de CG disponível para uso de acordo com a legislação em vigor.

<b>Ações</b>	<b>Recursos necessários</b>	<b>Produtos a serem alcançados</b>	<b>Prazo de conclusão</b>	<b>Responsável</b>
Solicitar Orçamentos às empresas para aquisição de padrões para CG	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, telefone, computador e rede de internet	Orçamentos elaborados pelas empresas visando a elaboração do PL para a aquisição de padrões para CG	10/12/2020	1ºTen (RM2-S) Marcus Arthur
Elaborar e realizar o PL para a aquisição de padrões para CG	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, telefone, computador e rede de internet	PL elaborado e realizado para a aquisição de padrões para CG	10/06/2021	1ºTen (RM2-S) Marcus Arthur
Fornecer padrões para verificação do funcionamento do equipamento de CG	R\$ 25.000,00	Padrões fornecidos ao LFM pela empresa vencedora para verificação do funcionamento do equipamento de CG	10/11/2021	Empresa vencedora
Verificar o funcionamento do	Humanos	Funcionamento do equipamento de CG	10/02/2022	Arthur

<b>Ações</b>	<b>Recursos necessários</b>	<b>Produtos a serem alcançados</b>	<b>Prazo de conclusão</b>	<b>Responsável</b>
equipamento de CG	Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, computador, equipamento CG e rede de internet	verificado de acordo com Cronograma do LFM		
Adquirir disco externo para a realização de <i>backup</i> dos resultados do equipamento de CG	R\$ 3.000,00	<i>Backup</i> dos resultados do equipamento de CG realizado	10/02/2021	1ºTen (RM2-S) Marcus Arthur
Solicitar Orçamentos às empresas para a realização de Cursos de funcionamento do <i>software</i> do equipamento de CG	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, telefone, computador e rede de internet	Orçamentos solicitados visando a realização de Cursos de funcionamento do <i>software</i> do equipamento de CG ministrados por empresas especializadas	10/12/2020	Arthur
Participar de Cursos de operação do <i>software</i> do equipamento de CG (funcionários do LFM) ministrados por empresas especializadas	R\$ 20.000,00	Cursos de operação do <i>software</i> do equipamento de CG realizados por funcionários do LFM	10/08/2021	Arthur
Treinar funcionários do LFM para a avaliação do funcionamento do <i>software</i> do equipamento de CG	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, computador, equipamento CG	Funcionários do LFM treinados para a avaliação do funcionamento do <i>software</i> do equipamento de CG	10/11/2021	Arthur
Avaliar constantemente o funcionamento do <i>software</i> do equipamento de CG	Humanos Físicos: papel, caneta, cadeira, mesa, computador, equipamento CG	Funcionamento do <i>software</i> do equipamento de CG verificado de acordo com Cronograma do LFM	10/03/2022	Arthur

Fonte: Elaboração do Autor.

### 3.4 GESTÃO DO PROJETO

O gerenciamento do projeto procura garantir que o produto do projeto será obtido conforme o planejamento, no que diz respeito a escopo, prazo, custo e qualidade (ENSP, 2020).

A gestão do Projeto de Intervenção descrito neste trabalho será realizada pela Divisão de Garantia da Qualidade do LFM – CC (S) Elisangela Marin, em conjunto com a Divisão de Tecnologia da Informação (funcionário Eduardo) e Divisão de Suporte Analítico (funcionário Arthur), com a responsabilidade pelo acompanhamento das ações propostas na matriz, analisando sua eficácia por meio do cumprimento do Cronograma de VSC do equipamento CG do LFM.

No Cronograma, documento necessário para o atendimento às BPF pelo LFM, todas as atividades necessárias serão descritas, conforme o prazo estabelecido na Matriz. As reuniões trimestrais de avaliação devem avaliar as causas dos possíveis atrasos do Cronograma.

Em outubro de 2020 foi realizada reunião visando o acompanhamento das análises de controle de qualidade que utilizam o equipamento de CG e a necessidade de realização de novo serviço de VSC, que atualmente encontra-se validado, bem como de manutenções preventivas adicionais ao Contrato existente.

O equipamento de CG do LFM encontra-se em condições de uso de acordo com a legislação em vigor e será avaliado continuamente quanto a possíveis mudanças no funcionamento que resultem em necessidade de revalidação de SC.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A situação-problema avaliada no presente Projeto de Intervenção - ausência da realização da Validação de Sistemas Computadorizados no equipamento de cromatografia gasosa e o impacto na qualidade do medicamento reflete a necessidade de reduzir a contratação de empresas privadas para a realização do serviço de VSC no LFM.

O Projeto de Intervenção descrito representa grande importância para o LFM: o cumprimento da Matriz de Programação de Ações e do Cronograma de VSC permitirá a economia de recursos financeiros públicos e a execução de serviço de VSC pela equipe deste Laboratório.

O treinamento dos funcionários dos setores envolvidos refletirá de modo significativo na independência para o planejamento adequado dos serviços e utilização do equipamento CG de acordo com o estabelecido pela legislação sanitária em vigor.

As análises de controle de qualidade realizadas pelo LFM mantendo a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos produzidos pelo LFM. Desta forma, o fornecimento de medicamentos aos diversos clientes do LFM assegurará o cumprimento dos contratos sem prejuízo aos pacientes, que permanecerão recebendo os produtos para o tratamento seguro e eficaz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORIM, A. F. V. **Química: Métodos Cromatográficos**. 1. ed. Fortaleza: EdUECE, 2019. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/559763/2/Livro%20M%c3%a9todos%20Cromatogr%c3%a1ficos.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2020.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 5462: confiabilidade e manutenibilidade**. Rio de Janeiro: ABNT, 1994.
- ASSOCIAÇÃO DOS LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS DO BRASIL. Disponível em: <http://alfob.org.br/a-alfob/>. Acesso em: 5 nov. 2020.
- ASSOCIAÇÃO DOS LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS DO BRASIL; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil**. 1. ed. Brasília, DF: ALFOB; Brasília, DF: CFF, 2019. 56 p. Disponível em: [http://arquivos.info.ufrn.br/arquivos/2019022114a642685711743e006560531/Pesquisa\\_Lab\\_Farmac\\_Oficiais\\_-\\_versa771o\\_digital\\_1.pdf](http://arquivos.info.ufrn.br/arquivos/2019022114a642685711743e006560531/Pesquisa_Lab_Farmac_Oficiais_-_versa771o_digital_1.pdf). Acesso em: 5 nov. 2020.
- BASTOS, V. D. Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e doenças negligenciadas: perspectivas de política pública. **Revista do BNDES**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 25, p. 269-298, jun. 2006. Disponível em: [https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes\\_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/revista/rev2510.pdf](https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/revista/rev2510.pdf). Acesso em: 5 nov. 2020.
- BRASIL (2012a). Marinha do Brasil. Diretoria-Geral do Pessoal da Marinha. **DGPM-401 – Normas para Assistência Médico-Hospitalar**. 3. rev. mod. 6. Rio de Janeiro: DGPM, 2012.
- BRASIL (2012b). Marinha do Brasil. Diretoria-Geral do Pessoal da Marinha. **DGPM-403 – Normas sobre Medicamentos, Material de Saúde e Utilização de Sangue na MB**. 3. rev. mod. 4. Rio de Janeiro: DGPM, 2012.
- BRASIL (2012c). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 11, de 16 de fevereiro de 2012**. Dispõe sobre as Boas Práticas para Laboratórios de Controle de Qualidade. Brasília: DF, ANVISA, 2020. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3851372/RDC\\_11\\_2012\\_COMP.pdf/898aee87-8e33-498b-91ca-727bb5d43038](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3851372/RDC_11_2012_COMP.pdf/898aee87-8e33-498b-91ca-727bb5d43038). Acesso em: 5 nov. 2020.
- BRASIL (2017a). Ministério da Saúde. **Portaria nº 704, de 8 de março de 2017**. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos dos anexos a esta Portaria. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0704\\_10\\_03\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0704_10_03_2017.html). Acesso em: 1 nov. 2020.
- BRASIL (2017b). Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005\\_03\\_10\\_2017\\_comp.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017_comp.html). Acesso em: 1 nov. 2020.
- BRASIL (2019a). Ministério da Economia. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. **NIT-DICLA-035. Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL**. rev. 4. Rio de Janeiro: INMETRO, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/inmetro/pt-br/assuntos/monitoramento-de-boas-praticas-de-laboratorio/documentos-aplicaveis>. Acesso em: 8 nov. 2020.

BRASIL (2019b). Ministério da Economia. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. **NIT-DICLA-038**. A Aplicação dos Princípios BPL aos Sistemas Computadorizados. rev. 3. Rio de Janeiro: INMETRO, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/inmetro/pt-br/assuntos/monitoramento-de-boas-praticas-de-laboratorio/documentos-aplicaveis>. Acesso em: 8 nov. 2020.

BRASIL (2019c). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF: ANVISA, 2020. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/28629RDC\\_301\\_2019\\_COMP.pdf/7d991c04-e7a1-4957-aed5-3689c62913b2](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/28629RDC_301_2019_COMP.pdf/7d991c04-e7a1-4957-aed5-3689c62913b2). Acesso em: 28 out. 2020.

BRASIL (2019d). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa - IN nº 47, de 21 de agosto de 2019**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. Brasília, DF: ANVISA, 2019. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/IN\\_47\\_2019\\_.pdf/1ac70be9-e6f7-4c64-ae37-ad9529dca5d0](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/IN_47_2019_.pdf/1ac70be9-e6f7-4c64-ae37-ad9529dca5d0). Acesso em: 7 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Validação de Sistemas Computadorizados: Guia nº 33/2020, versão 1**. Brasília, DF: ANVISA, 2020. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5846922/Guia+n33versao+1+-+Guia+para+Validacao+de+Sistemas+Computadorizados/9db5c8fe-3253-4d72-ac69-0c1e75bbf90e>. Acesso em: 28 out. 2020.

BUSTILLOS, O. V. A espectrometria de massas e a química analítica. **Revista Analytica**. São Paulo. Disponível em: <https://revistaanalytica.com.br/a-espectrometria-de-massas-e-a-quimica-analitica/>. Acesso em: 8 nov. 2020.

CALIXTO, J; JACOB, M. **Integridade de Dados: Guia Sindusfarma para a indústria farmacêutica**. 1. ed. São Paulo: SINDUSFARMA, 2017. Disponível em: [https://www.farmaceuticas.com.br/wp-content/uploads/2017/10/SINDUSFARMA\\_Manual\\_Integridade\\_de\\_Dados-1.pdf](https://www.farmaceuticas.com.br/wp-content/uploads/2017/10/SINDUSFARMA_Manual_Integridade_de_Dados-1.pdf). Acesso em: 5 nov. 2020.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. Comissão Assessora de Saúde Pública. **Saúde Pública**. 3. ed. São Paulo: CRF-SP, 2019. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/images/cartilhas/saudepublica.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2020.

CRUZ, A. E. **Doenças negligenciadas no Brasil: responsabilidades pela persistência da negligência**. 2010. Dissertação (Mestrado em Administração de Empresas) – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <https://tede2.pucsp.br/bitstream/handle/949/1/Aldemir%20Evangelista%20da%20Cruz.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2020.

DOENÇAS negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. Informe Técnico Institucional. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 200-202, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n1/23.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2020.

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA. Curso Gestão em Saúde. **Material Didático Digital**. Rio de Janeiro: ENSP, 2020. Disponível em: <https://ava.ead>.

fiocruz.br/pluginfile.php/1677/mod\_resource/content/4/index.html. Acesso em: 28 out. 2020.

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA. Rio de Janeiro: LFM, [2020]. Disponível em: <https://www.marinha.mil.br/lfm>. Acesso em: 3 nov. 2020.

LEMOS II, D. L. **Tecnologia da Informação**. 2. ed. Florianópolis: IF-SC, 2011. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/206391/2/CST%20GP%20-%20Tecnologia%20da%20informa%C3%A7%C3%A3o%20-%20MIOLO.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2020.

LOMBARDO, M.; ESERIAN, J. K. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. **Revista de Administração em Saúde**, São Paulo, v. 17, n. 67, abr/jun 2017. Disponível em: <https://cqh.org.br/ojs-2.4.8/index.php/ras/article/view/28/42>. Acesso em: 3 nov. 2020.

NASCIMENTO, R. F.; LIMA, A. C. A.; BARBOSA, P. G. A.; SILVA, V. P. A. **Cromatografia gasosa: aspectos teóricos e práticos**. Fortaleza: Imprensa Universitária UFC, 2018. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/39260>. Acesso em: 28 out. 2020.

PLATAFORMA DE BOAS PRÁTICAS PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL. **Conceitos e Objetivos**. Disponível em: <http://www.boaspraticas.org.br/index.php/pt/saiba-mais/conceitos-e-objetivos>. Acesso em: 8 nov. 2020.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, Maringá, v. 20, n. 2, p. 97-103, out./dez. 2014. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/download/1593/1203>. Acesso em: 3 nov. 2020.

SEGALIN, J. **Utilização da espectrometria de massas no estudo de produtos de transformação/degradação de fármacos de uso humano e veterinário**. 2015. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/131744/000979082.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 8 nov. 2020.

SILVA, N. F. V. **Análise do planejamento da manutenção preventiva sistemática em um Laboratório Farmacêutico Oficial**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/34896/2/nathalia\\_ferreira\\_valentim\\_da.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/34896/2/nathalia_ferreira_valentim_da.pdf). Acesso em: 5 nov. 2020.