



CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE FARMÁCIA

LORENA MARTINS DE LIMA
ELAINE VIEIRA HADAD

PRÁTICAS DE INSPEÇÃO VISUAL DE PARTÍCULAS EM SOLUÇÕES
PARENTERAIS NO BRASIL

FORTALEZA
2022

LORENA MARTINS DE LIMA

ELAINE VIEIRA HADAD

PRÁTICAS DE INSPEÇÃO VISUAL DE PARTÍCULAS EM SOLUÇÕES
PARENTERAIS NO BRASIL

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação do prof. Felipe Moreira Paiva.

LORENA MARTINS DE LIMA
ELAINE VIEIRA HADAD

PRÁTICAS DE INSPEÇÃO VISUAL DE PARTÍCULAS EM SOLUÇÕES
PARENTERAIS NO BRASIL

Artigo TCC apresentada no dia 8 de dezembro de 2022 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof.^o. M. Felipe Moreira de Paiva
Orientador – Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

Prof.^a Dr.^a Suzana Barbosa Bezerra
Membro - Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

Jason Stone Martins Neto
Especialista - Fresenius Kabi Brasil

PRÁTICAS DE INSPEÇÃO VISUAL DE PARTÍCULAS EM SOLUÇÕES PARENTERAIS NO BRASIL

Lorena Martins de Lima¹

Elaine Vieira Hadad²

RESUMO

Medicamentos de uso parenteral são amplamente utilizados no âmbito hospitalar e , estas formas farmacêuticas devem estar livres da presença de partículas, portanto, deve ser realizado o processo de inspeção visual em 100% dos medicamentos parenterais produzidos. O estudo visa descrever o processo de inspeção visual em produtos parenterais no Brasil e nos EUA, comparando as diretrizes na farmacopeia e legislação vigente nos dois países quanto a identificação de partículas, qualificação de inspetores, validação de métodos de inspeção visual bem como as ocorrências de recolhimentos de medicamentos. Trata-se de um estudo descritivo, de abordagem quantitativa, relacionado às normativas acerca de partículas e corpos estranhos em medicamentos parenterais, bem como os recolhimentos causados pela presença de partículas visíveis durante o período de Fevereiro/2021 a Fevereiro/2022. Foi observada carência de informações no que tange à Inspeção Visual e Partículas Visíveis na legislação vigente no Brasil em comparação com as informações disponíveis na USP e quantidade considerável de recolhimentos pela ANVISA devido a partículas.

Palavras-chave: Indústria farmacêutica; Farmacopeia Brasileira; Soluções Farmacêuticas.

¹ Graduanda do curso de Farmácia pela Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

² Graduanda do curso de Farmácia pela Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

ABSTRACT

Parenteral drugs are widely used in hospitals, and these dosage forms must be free of particles, therefore, a visual inspection process must be performed on 100% of the parenteral drugs produced. The study aims to describe the process of visual inspection of parenteral products in Brazil and the USA, comparing the operative guidelines in the pharmacopeia and legislation in both countries regarding the identification of particles, qualification of inspectors, validation of visual inspection methods, as well as the occurrences of recalls of parenteral drugs caused by visible particulates. This is a descriptive study, with a quantitative approach, related to regulations regarding particles and foreign bodies in parenteral drugs, as well as recalls caused by the presence of visible particles during the period from February/2021 to February/2022. There was a lack of information regarding Visual Inspection and Visible Particles in current legislation in Brazil compared to the information available at USP and a considerable amount of collections by ANVISA due to particles.

Key words: Pharmaceutical Industry; Brazilian Pharmacopeia; Pharmaceutical Solutions.

1 INTRODUÇÃO

As Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) e Soluções Parenterais de Pequeno Volume (SPPV) são formas farmacêuticas amplamente empregadas no âmbito hospitalar e utilizadas para uma grande variedade de classes de medicamentos, que devem estar livres de desvios de qualidade, tais como a presença de partículas. (ANVISA, 2019)

A presença de partículas visíveis em medicamentos parenterais é caracterizada como: materiais insolúveis, presentes de maneira não intencional na solução, além de bolhas de ar, que tenham a possibilidade de comprometer a esterilidade do produto. Portanto, a constatação de partículas visíveis deve ser realizada por meio da realização obrigatória da Inspeção Visual (IV) em 100% dos medicamentos de uso parenteral produzidos. (ANVISA, 2019)

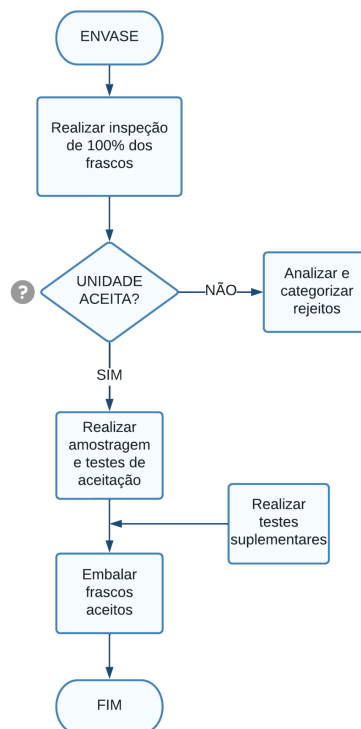
A realização do processo de Inspeção Visual faz parte das boas práticas de fabricação de medicamentos (BPF), sendo crucial para a segurança do paciente e para a prevenção de recolhimento de lotes. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

Atualmente, no Brasil não existem muitos estudos sobre recolhimentos causados pela presença de partículas em medicamentos SPGV e SPPV, tornando a investigação deste tema importante para identificar possíveis melhorias a partir do cenário produtivo atual. Assim, pretende-se realizar a discussão sobre as práticas de inspeção visual de soluções parenterais no Brasil, e através deste estudo comparar os processos e resultados entre a inspeção visual do Brasil e Estados Unidos da América (EUA).

1.1 INSPEÇÃO VISUAL NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A inspeção visual é um método probabilístico que visa a detecção de partículas visíveis em produtos farmacêuticos de uso parenteral. Portanto, a inspeção visual deve ser realizada em 100% dos frascos após seu envase, conforme mostra a Figura 1. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

Figura 1: Macrofluxo do processo de Inspeção Visual



Fonte: UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021.

Os métodos de inspeção visual podem ser classificados como: manual, semiautomático ou automático. Atualmente, o método de referência para qualificação de inspeção visual é o método manual. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

A aplicação do processo de inspeção visual visa a diminuição de introdução de produtos contendo partículas visíveis e defeitos que possam comprometer a esterilidade da solução no mercado, dessa forma, garantindo a total segurança do paciente. No caso de falhas no processo, as consequências podem ser: reprocesso do lote, bloqueio de lote, recolhimento do lote e riscos para a saúde do paciente, dentre outros. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

As partículas podem ser classificadas da seguinte forma: extrínsecas, intrínsecas ou inerentes. As partículas extrínsecas são partículas provenientes de materiais exógenos ao processo, tais como: insetos, metais, cabelo, etc. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

São consideradas partículas intrínsecas, materiais provenientes do processo produtivo, e tendo contato prévio com a solução. Sendo o maior diferencial entre

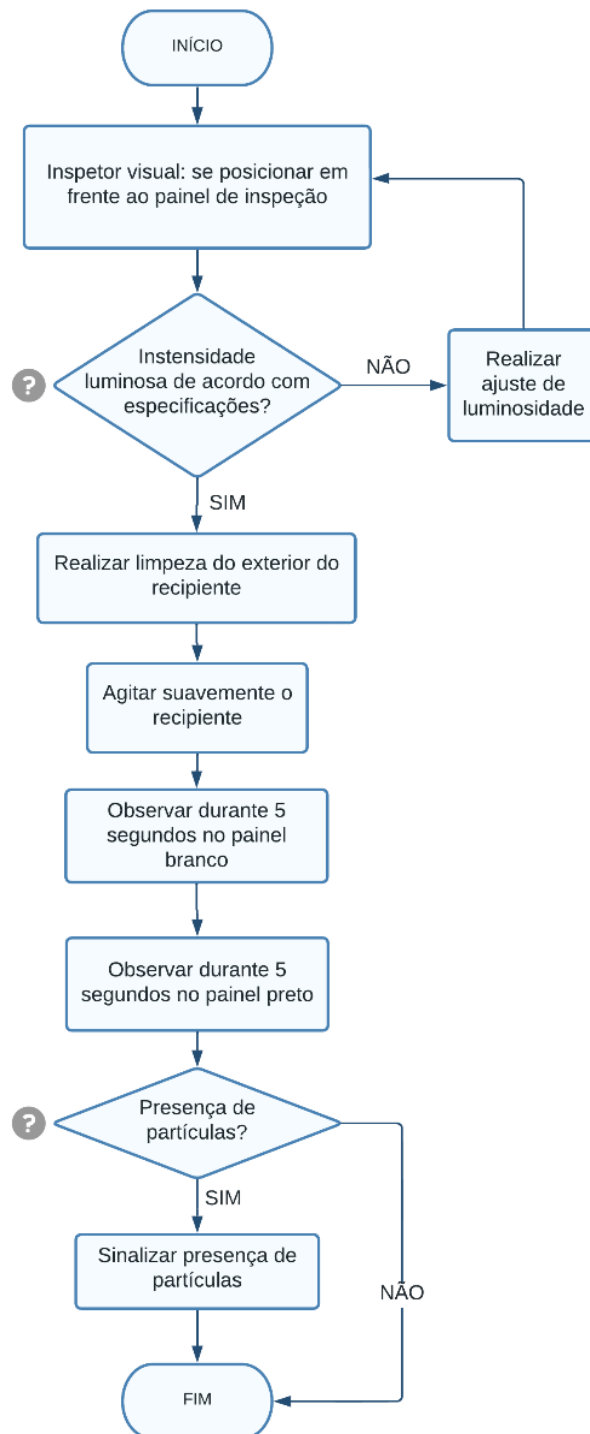
esta classe e as partículas extrínsecas, o fato de que estes materiais são provenientes de meios estéreis ou assépticos. Dentre estes, pode-se citar: embalagens primárias ou equipamentos usados no processo, tendo como composição materiais tais como: vidro, lacres, elastômeros, aço inoxidável e etc. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

1.2 MÉTODOS DE INSPEÇÃO VISUAL.

1.2.1 Inspeção Visual Manual

Para realização da inspeção visual manual, os seguintes requisitos devem ser atendidos: deve-se utilizar um painel preto fosco, de dimensões apropriadas, colocado em posição vertical, um painel branco antirreflexo de dimensões apropriadas, colocado em posição vertical ao lado do painel preto, uma rampa de iluminação ajustável, com uma fonte de luz branca protegida e um difusor apropriado conforme demonstrado na Figura 2. A intensidade da iluminação no ponto de observação é mantida entre 2000 lux e 3750 lux sendo aconselhável uma intensidade mais elevada para recipientes de vidro corado ou de plástico. (ANVISA, 2019)

Figura 2: Fluxo de Inspeção Visual Manual



Fonte: ANVISA, 2019.

Durante o processo de inspeção visual manual, os operadores devem estar em um ambiente ergonômico e ter acesso a pausas frequentes durante o período de trabalho, a fim de manter a boa qualidade da inspeção. (ANVISA, 2019)

1.2.2 INSPEÇÃO VISUAL SEMIAUTOMÁTICA

O processo de inspeção visual semiautomática é caracterizado pela combinação da inspeção realizada por inspetores humanos e pelo transporte automatizado do produto sujeito à inspeção. A qualificação dos inspetores e a validação do equipamento utilizado para inspeção deve ser realizado pela comparação entre os parâmetros de inspeção visual manual descritos na farmacopéia, demonstrando que o método de inspeção visual semiautomático apresenta performance equivalente ou melhor se comparado ao método manual. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

1.2.3 INSPEÇÃO VISUAL AUTOMÁTICA

O processo de inspeção visual automático utiliza ambas as tecnologias de manuseio do produto sujeito a inspeção e a detecção eletrônica de defeitos aparentes. Deve ser realizada a validação do equipamento utilizado para inspeção automática por meio da comparação entre os parâmetros de inspeção visual manual descritos na farmacopéia, demonstrando que o método de inspeção visual automático apresenta performance equivalente ou melhor, se comparado ao método manual. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

1.3 QUALIFICAÇÃO DE INSPETORES VISUAIS

Para realizar a inspeção visual de medicamentos, os operadores devem passar por avaliações de acuidade visual periódica, a fim de garantir a segurança do processo. Caso necessário, o operador deve utilizar lentes corretivas durante todo o processo de inspeção visual. Após a comprovação de acuidade visual, é necessário realizar a qualificação do operador. (ANVISA, 2019)

No Brasil, não há diretrizes quanto à metodologia de treinamento necessário para a qualificação de inspetores visuais, devido a isso, serão utilizadas as metodologias descritas na *United States Pharmacopeia* (USP). (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

De acordo com a USP, capítulo 1790 tópico 7.7, o treinamento de inspetores visuais consiste em duas fases. Inicialmente, deve-se realizar o treinamento por meio de imagens, biblioteca de vídeos, e descrições escritas. Ademais, deve-se utilizar o treinamento prático de detecção dos parâmetros de defeitos para o método a ser utilizado, realizado por instrutores devidamente qualificados. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

Para que seja garantida a segurança do processo, é necessário que os inspetores visuais sejam requalificados com a seguinte periodicidade: anualmente, quando for verificado baixa performance, ou após um longo período de ausência do processo de inspeção visual. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

1.4 RISCO AO PACIENTE

A presença de partículas visíveis em medicamentos parenterais pode implicar em riscos para o paciente, a depender de diversos fatores a serem levados em consideração, tais como: quantidade de partículas, tamanho, composição do material, condição clínica do paciente, potencial para contaminação microbológica e via de administração. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

Foram descritos casos na literatura de ocorrências de embolização arterial com partículas $>100\mu\text{m}$ (BROWN, 2004), embolia pulmonar de corpo estranho e granulomas (JONES, 2002), sequelas fisiopatológicas graves em pacientes neonatais (PARIKH, 2005), entre outros. Portanto, é necessária a implementação de processos de inspeção visual bem estabelecidos para que a segurança do paciente seja garantida.

1.5 RECOLHIMENTO

A classificação de riscos causados por desvios de qualidade em medicamentos, é realizada conforme a legislação brasileira de BPF, dividida em 3 classes, sendo elas:

Classe I - Risco no qual existe alta possibilidade que o uso ou exposição ao medicamento possa causar risco à saúde, danos permanentes, ameaça à vida ou que leve à morte. (ANVISA, 2005)

Classe II , são considerados desvios na qual existe alta probabilidade que o uso ou exposição a um medicamento possa causar agravo temporário à saúde ou reversível por tratamento medicamentoso. (ANVISA, 2005)

Classe III, é considerado o desvio no qual há baixa probabilidade que o uso ou exposição a um medicamento possa causar consequências adversas à saúde. (ANVISA, 2005)

Caso haja indícios suficientes ou confirmados de desvio de qualidade, deverá ocorrer o recolhimento dos lotes afetados, resultando em sua imediata e eficaz retirada do mercado, além da suspensão de comercialização e segregação do produto afetado nos locais em que se encontra em estoque. (ANVISA, 2005)

A implementação da comunicação e recolhimento deve ser obrigatoriamente realizada pela empresa detentora do registro em casos de desvios classificados como risco classe I e II. Porém, em situações que representem risco à saúde dos consumidores, a ANVISA possui o direito de determinar o recolhimento de medicamentos independentemente da iniciativa do detentor do registro, em qualquer das classes de risco à saúde. (ANVISA, 2005)

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, de abordagem quantitativa, relacionado às normativas acerca de partículas e corpos estranhos em medicamentos parenterais, bem como os recolhimentos sobre esses casos.

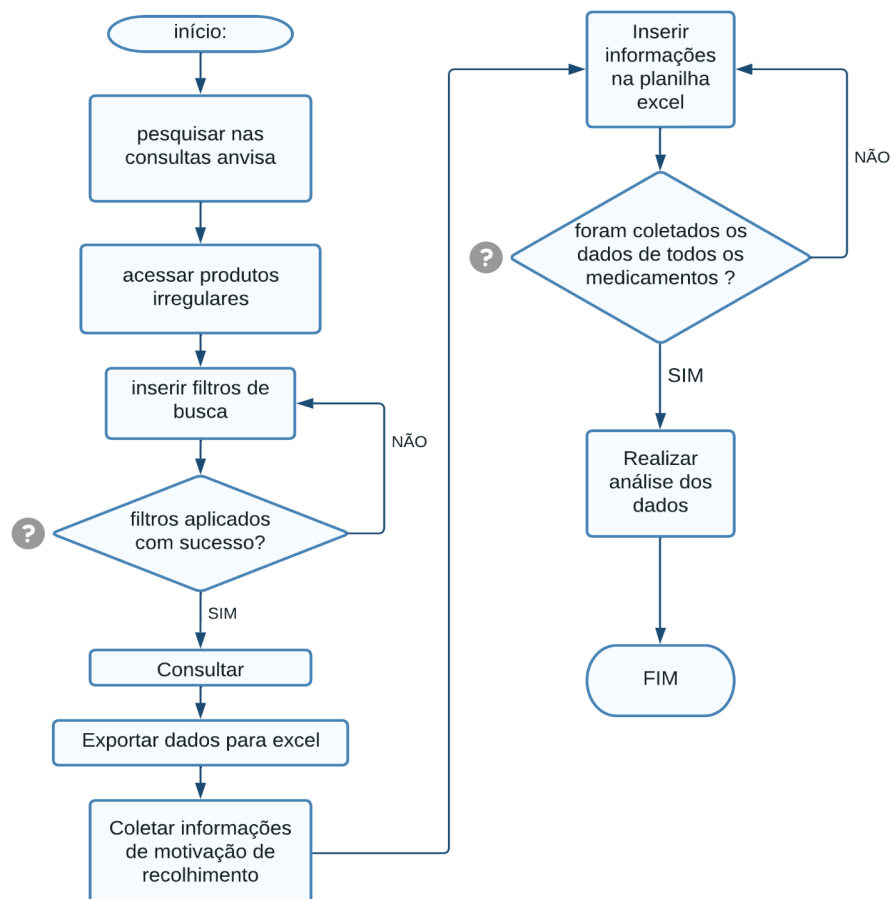
Primeiramente, foram catalogados documentos referentes a Farmacopeia, Instruções Normativas (IN) e Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) referentes às instruções de processos, qualificação e validação de inspeção visual no Brasil. Os documentos referentes à legislação brasileira foram obtidos por meio das plataformas online da ANVISA, Ministério da Saúde e Governo Federal. Após isso, foi feita a comparação das diretrizes presentes nesses documentos com as da USP.

Foram coletados dados referentes ao recolhimento de medicamentos no Brasil e nos EUA, do período de Fevereiro/2021 à Fevereiro/2022, na base de dados de recolhimentos online da ANVISA disponível no site <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/?tiposProduto=1&listaAcoesAtividades=1-5,3,7@2-5,3,7@3-8&tipoAssunto=2>> (ANVISA, 2022) e na base de dados

recolhimentos da *Food and Drug Administration* (FDA) disponível no site <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm#tabNav_advancedSearch> (FDA, 2022).

Os critérios de inclusão utilizados de dados foram: recolhimentos de produtos farmacêuticos SPGV e SPPV produzidos em escala industrial, contendo não conformidades classificadas como risco classe I, II e III. Estes dados foram retirados do sistema de consulta de produtos irregulares da ANVISA utilizando os seguintes filtros: Medicamentos, Classe de risco I, II e III, irregulares, que sofreram suspensão, ou proibição de uso, comercialização e distribuição, recolhimento voluntário ou não de lotes, no período de Fevereiro/2021 a Fevereiro/2022, no qual foram coletadas as informações relativas à motivação do recolhimento do medicamento conforme Figura 3.

Figura 3: Fluxo de coleta de dados de recolhimento no Brasil



Fonte: Compilação do Autor.

Em relação aos produtos irregulares sinalizados pela FDA para recolhimento, os dados foram retirados do sistema de consulta de recolhimentos do mercado e

alertas de segurança, utilizando os filtros de “*Drugs*” (medicamentos) e “*Recall Class I, II, III*” (recolhimento de classe de risco I, II, e III), no período de Fevereiro/2021 a Fevereiro/2022.

Para análise dos dados, foram utilizadas as seguintes variáveis: motivo do recolhimento, categorização do risco e descrição da partícula, classificação de origem (extrínseca, intrínseca ou não classificável) e país responsável pelo recolhimento. Essas informações foram pertinentes para verificar as principais causas de recolhimento e a categorização dos tipos de partículas sinalizadas nos medicamentos recolhidos.

A análise dos dados relativos ao recolhimento de medicamentos obtidos nas bases de dados da ANVISA e FDA foram realizadas no programa de dados estatísticos do Excel®, por meio de estatística descritiva simples.

O projeto não necessitou ser submetido ao comitê de ética, pois os dados utilizados são abertos e apesar de não haver dados sensíveis, foram seguidos os preceitos éticos durante o projeto de pesquisa.

3 RESULTADOS

Os resultados foram divididos em dois momentos, sendo eles: documentos e legislação brasileira e quantitativo de produtos recolhidos por motivos de partículas.

Após a compilação de documentos oficiais contendo diretrizes de Inspeção Visual de Partículas Visíveis vigentes, no período de fevereiro/2021 a fevereiro/2022, foram realizadas as comparações dos conteúdos dos documentos brasileiros com os pontos descritos na USP, como descrito no Quadro 1.

Quadro 1: Comparativo entre diretrizes descritas na USP e Legislação Brasileira.

USP United states pharmacopeia	Legislação brasileira
Prevenção de partículas: USP Tópico 4.2 - Prevenção de Partículas Para garantir o controle de defeitos ao longo do processo, os fabricantes devem considerar uma abordagem de ciclo de vida de inspeção. Esta abordagem começa com desenvolver atributos de qualidade com base em especificações de componentes recebidos, seguidas por testes de	Prevenção de partículas: RDC Nº 658/ 2022 Art. 74. Nas áreas onde matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies internas (paredes, pisos e tetos) devem ser lisas, livres de rachaduras e juntas abertas, e não devem

aceitação em nível de componente. Estende-se à preparação de componentes	liberar material particulado, permitindo limpeza fácil e efetiva e, se necessário, desinfecção. Parágrafo único. Quaisquer contaminantes, como fragmentos de vidro e partículas de metal, devem ser evitados e removidos.
Risco ao paciente: USP Tópico 2.2 - Risco ao paciente Descreve achados da literatura relativos aos riscos causados por partículas.	Risco ao paciente: RDC N° 55/ 2005 Descreve os tipos de classificação de risco.
Classificação de partículas: USP Tópico - 4.1 Partículas Extrínsecas, Intrínsecas ou Inerentes: Faz a diferenciação de partículas nas classificações: Extrínsecas, Intrínsecas ou Inerentes, com base em sua origem.	Classificação de partículas: Não existem diretrizes específicas.
Métodos de inspeção e tecnologias: USP Tópico 6 - Métodos de inspeção e tecnologias: Descreve os métodos de inspeção visual manual, semiautomática e automática.	Métodos de inspeção e tecnologias Capítulo 5.1.7.2 PARTÍCULAS VISÍVEIS Descreve o processo e especificações para utilização do método de inspeção visual manual. "Outros métodos validados podem ser utilizados."
Qualificação e validação do processo de inspeção visual: USP Tópico 7 - Qualificação e validação do processo de inspeção visual: Descreve os parâmetros, tipos de partículas, determinação da probabilidade de rejeição, criação de kits desafio, treinamento e qualificação de inspetores visuais e parâmetros de requalificação.	Qualificação e validação do processo de inspeção visual: Instrução Normativa - IN nº 35, de 21 de agosto de 2019 descreve as seguintes diretrizes acerca de Qualificação e validação do processo de inspeção: **§1º Quando a inspeção for visual, esta deve ser feita sob condições adequadas e controladas de iluminação e de contraste.** **§2º Os operadores que realizam a inspeção devem ser submetidos a avaliação de acuidade visual periódica, com lentes corretivas caso as usem, sendo-lhes permitido realizar pausas frequentes no período de trabalho
Fluxo do processo de inspeção visual: USP Tópico 3 - Fluxo do processo de inspeção Descreve as diretrizes de inspeção 100%, amostragem de produtos aceitáveis e testes suplementares.	Fluxo do processo de inspeção visual: Farmacopeia Brasileira Capítulo 5.1.7.2 - PARTÍCULAS VISÍVEIS: Descreve apenas o método de inspeção visual manual.
Interpretação dos resultados de inspeção USP Tópico 5 - Interpretação dos resultados de	Interpretação dos resultados de inspeção Não existem diretrizes específicas.

inspeção:	
Descreve as diretrizes de classificação de defeitos e estratégias alternativas de inspeção para testes suplementares.	

Fonte: Compilação do Autor.

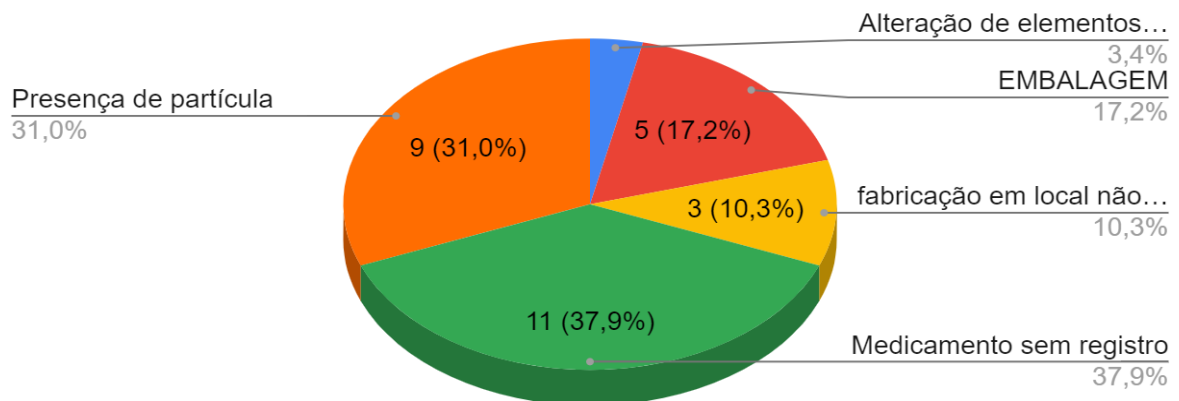
Após a coleta de dados nos Bancos de Dados da ANVISA e FDA, foram observados que 29 recolhimentos realizados pela ANVISA durante fevereiro/2021 a fevereiro/2022 atenderam aos critérios de inclusão, no qual 11 (37,9%) foram medicamentos sem registro, 9 (31%) foram medicamentos contendo partículas visíveis, 5 (17,2%) apresentaram irregularidades em relação a embalagem, 3 (10,3%) foram medicamentos com fabricação em local não autorizado pela Anvisa e 1 (3,4%) foram Medicamentos com alteração de elementos da composição sem a devida autorização prévia e expressa da Anvisa , como mostram a Tabela 1 e a Figura 4.

Tabela 1: Classificação dos motivos de recolhimento ANVISA

Descrição	Quantidade
Alteração de elementos da composição sem a devida autorização prévia e expressa da Anvisa	1
EMBALAGEM	5
Fabricação em local não autorizado pela Anvisa	3
Medicamento sem registro	11
Presença de partícula	9
Total geral:	29

Fonte: Compilação do Autor.

Figura 4: Gráfico de Classificação dos motivos de recolhimento ANVISA



Fonte: Compilação do Autor.

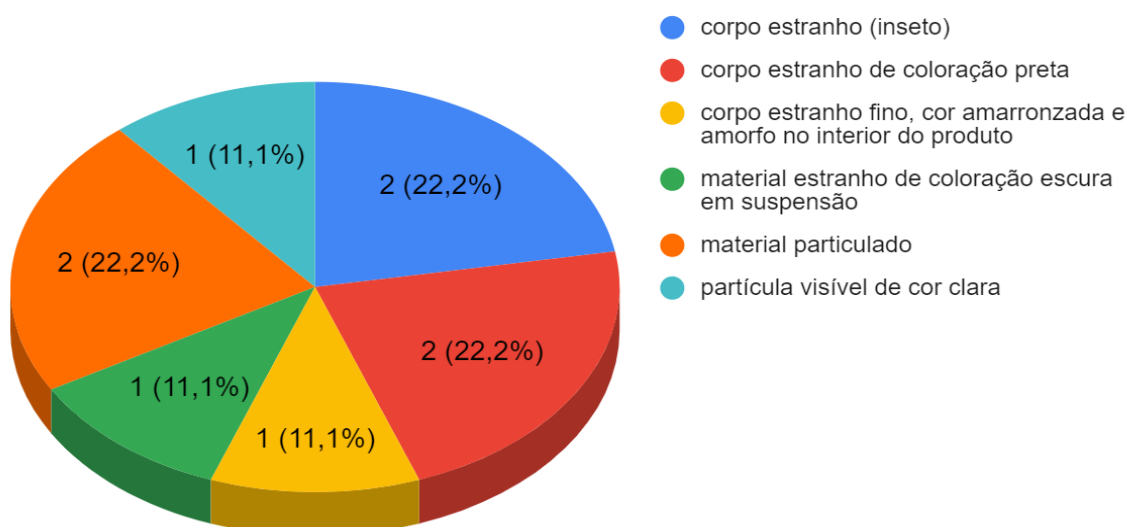
A partir dos recolhimentos da ANVISA com partículas visíveis, foram verificadas as descrições de cada processo, no qual foram observados que: 2 (22,2%) como corpo estranho de coloração preta, 2 (22,2%) como corpo estranho (inseto), 2 (22,2%) como material particulado, 1 (11,1%) como partícula de cor clara, 1 (11,1%) corpo estranho fino, cor amarronzada e amorfo no interior do produto, 1 (11,1%) material estranho de coloração escura em suspensão, como mostram a Tabela 2 e a Figura 5.

Tabela 2: Classificação de partículas em recolhimentos realizados pela ANVISA

Classificação	Descrição	Risco I	Risco II	Total geral
Não classificável	Corpo estranho de coloração preta	1	1	2
	Corpo estranho fino, cor amarronzada e amorfo no interior do produto	-	1	1
	Material estranho de coloração escura em suspensão	1	-	1
	Material particulado	-	2	2
	Partícula visível de cor clara	1	-	1
Não classificável Total		3	4	7
Extrínseca	Corpo estranho (inseto)	-	2	2
Extrínseca Total		-	2	2
Total geral		3	6	9

Fonte: Compilação do Autor.

Figura 5: Gráfico de descrições de partículas presentes em recolhimentos ANVISA



Fonte: Compilação do Autor.

O Quadro 2 traz as informações dos riscos I e II , os tipos de partículas encontradas, como se deu o recolhimento, de forma voluntária ou não, e quais as Leis e Artigos foram descumpridos para tal registro. Todos os recolhimentos registrados apresentam aspectos que fugiram dos padrões de medidas preventivas fundamentadas nos artigos 6 e/ou 7 da Lei 6.360/1976 e da RDC 55/ 2005.

Observou-se que nos recolhimentos voluntários, as empresas protocolaram a comunicação de recolhimento em razão da presença de materiais particulados, corpo estranho fino, cor amarronzada e amorfo no interior do produto e a presença de corpo estranho (inseto).

Em registros de recolhimentos a partir de Laudos de Análises Fiscal e desvio de qualidade com parecer emitido pela Vigilância Sanitária, os medicamentos em questão apresentaram Corpo estranho de coloração preta, Material estranho de coloração escura em suspensão, partícula visível de cor clara, corpo estranho (inseto).

Quadro 2: Descrição de partículas em recolhimentos realizados pela ANVISA

Risco	Código	Descrição do processo	Tipo	Recolhimento
-------	--------	-----------------------	------	--------------

Risco I	253514 997282 02161	Laudo de Análise Fiscal em amostra única nº 2169.1P.0/2021, emitido pelo Laboratório Central de Saúde Pública Prof. Gonçalo Moniz – LACEN-BA, que apresentou resultado insatisfatório no ensaio de análise de aspecto, por presença de corpo estranho, coloração preta, na ampola de solução injetável. Esta medida preventiva está fundamentada nos artigos 6º e 7º da Lei 6.360/1976 e artigo 4º da RDC 55/2005.	Corpo estranho de coloração preta	Recolhimento
Risco I	253513 360772 02107	Laudo de Análise Fiscal n.º 487.1P.0/2021, emitido pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Paraná - LACEN, que apresentou resultado insatisfatório nos ensaios aspecto da embalagem primária e análise de aspecto por apresentar líquido com material estranho, de coloração escura, em suspensão. Esta medida preventiva está fundamentada nos artigos 6º e 7º da Lei 6.360/1976 e artigo 4º da RDC 55/2005.	Material estranho de coloração escura em suspensão	Recolhimento
Risco I	253510 364552 02147	Laudo de Análise Fiscal nº 2270.1P.0/2021, emitido pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED), que apresentou resultado insatisfatório no ensaio de aspecto, devido a presença de partícula visível de cor clara. Esta medida preventiva está fundamentada nos artigos 6º e 7º da Lei 6.360/1976 e artigo 4º da RDC 55/2005.	Partícula visível de cor clara	Recolhimento
Risco II	253515 968612 02164	Comunicado de recolhimento voluntário protocolado pela empresa, em razão da presença de material particulado dentro da ampola, em atendimento ao art. 6º da Lei nº6360/1976 e à RDC nº55/2005.	Material particulado	Recolhimento voluntário
Risco II	253516 403442 02130	Comunicado de recolhimento voluntário protocolado pela empresa, em razão da presença de material particulado no medicamento, em atendimento ao art. 6º da Lei nº6360/1976 e à RDC nº55/2005.	Material particulado	Recolhimento voluntário
Risco II	253511 010222 02170	Comunicado de recolhimento voluntário iniciado pela empresa em razão de presença de corpo estranho fino, cor amarronzada e amorfo no interior do produto. Esta medida preventiva está fundamentada no artigo 6º da Lei 6.360/1976 e na RDC 55/2005.	Corpo estranho fino, cor amarronzada e amorfo no interior do produto	Recolhimento voluntário
Risco II	253514 030702 02108	Confirmação do desvio de qualidade por meio de parecer de Constatação visual, emitido pela Subcoordenadoria de Vigilância Sanitária - SUVISA/RN em 05/11/21, referente ao medicamento em questão com data de fabricação 03.21, validade 03.23, em decorrência de presença de corpos estranhos dispersos na solução do medicamento. Os corpos estranhos se caracterizam por pequenos fragmentos de cor preta, portanto, não guardam qualquer relação	Corpo estranho de coloração preta	Recolhimento

		com a fórmula do medicamento ou com suas características físicas e configuram um desvio de Boas Práticas de Fabricação – RDC 301/2019. Esta medida preventiva está fundamentada no artigo 6º da Lei 6.360/1976 e na RDC 55/2005.		
Risco II	253515 011872 02148	Comunicado de recolhimento voluntário iniciado pela empresa, em razão de presença de corpo estranho (inseto) no interior do frasco do medicamento. Esta medida preventiva está fundamentada no artigo 6º da Lei 6.360/1976 e na RDC 55/2005.	Corpo estranho (inseto)	Recolhimento voluntário
Risco II	253510 433662 02238	Confirmação do desvio de qualidade referente a presença de corpo estranho, semelhante a um inseto, dentro da solução do medicamento. Esta medida preventiva está fundamentada nos artigos 6º e 7º da Lei 6360/1976 e na RDC 55/2005.	Corpo estranho (inseto)	Recolhimento

Fonte: Compilação do Autor.

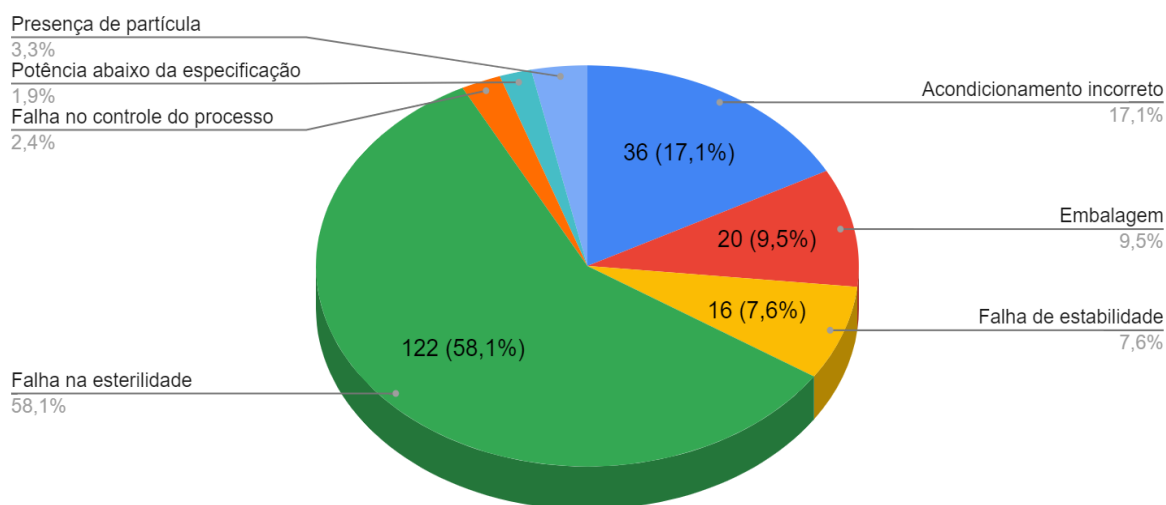
Em relação aos recolhimentos realizados pela FDA, tem-se como resultado um grupo amostral maior do que o considerado pela ANVISA, no qual foram verificados 210 recolhimentos ocorridos durante fevereiro/2021 a fevereiro/2022 que atenderam aos critérios de inclusão. Onde 122 (58,1%) apresentaram falha na esterilidade, 36 (17,1%) apresentaram acondicionamento incorreto, 20 (9,5%) apresentaram falhas na embalagem, 16 (7,6%) apresentaram falha na estabilidade, 7 (3,3%) apresentaram presença de partículas, 5 (2,4%) apresentaram falha no controle do processo e 4 (1,9%) apresentaram potência abaixo da especificação, Como mostram a Tabela 3 e Figura 6.

Tabela 3: Classificação dos motivos de recolhimento FDA

Descrição	Quantidade
Acondicionamento incorreto	36
Embalagem	20
Falha de estabilidade	16
Falha na esterilidade	122
Falha no controle do processo	5
Potência abaixo da especificação	4
Presença de partícula	7
Total geral:	210

Fonte: Compilação do Autor.

Figura 6: Gráfico de Classificação dos motivos de recolhimento FDA



Fonte: Compilação do Autor.

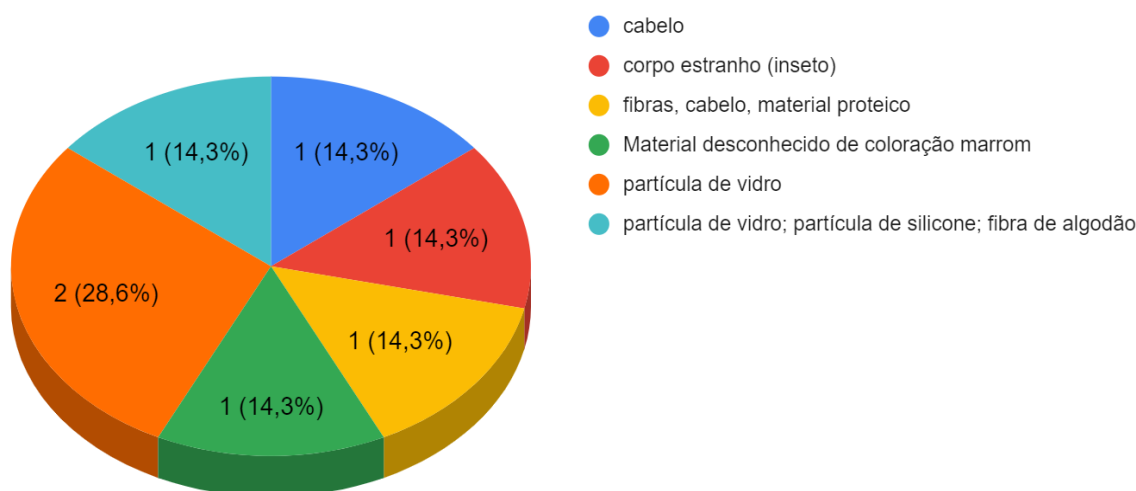
Observou-se nos recolhimentos da FDA 7 recolhimentos contendo presença de partículas, classificadas como extrínsecas e intrínsecas, onde 2 (28,6%) continham partículas de vidro, 1 (14,3%) apresentou fibras, cabelo, material proteico, 1 (14,3%) continha partícula de vidro; partícula de silicone; fibra de algodão, 1 (14,3%) corpo estranho (inseto), 1 (14,3%) Material desconhecido de coloração marrom e 1 (14,3%) fio de cabelo, como apresentado na Tabela 4 e Figura 7.

Tabela 4: Classificação de partículas em recolhimentos realizados pela FDA

Classificação	Tipo	Risco I	Risco II	Total
Não classificável	Material desconhecido de coloração marrom	-	1	1
Não classificável Total		-	1	1
Extrínseca	Cabelo	1	-	1
	Corpo estranho (inseto)	-	1	1
	Fibras, cabelo, material proteico	1	-	1
Extrínseca Total		2	1	3
Intrínseca	Partícula de vidro	2	-	2
Intrínseca Total		2	-	2
Intrínseca e extrínsecas	Partícula de vidro; partícula de silicone; fibra de algodão	1	-	1
Intrínseca e extrínsecas Total		1	-	1
Total geral		5	2	7

Fonte: Compilação do Autor.

Figura 7: Gráfico de descrições de partículas presentes em recolhimentos FDA



Fonte: Compilação do Autor.

Em relação à descrição dos recolhimentos, pode-se observar no Quadro 3 que todos os recolhimentos de partículas realizados pela FDA foram voluntários. A descrição das partículas encontradas demonstra ser mais detalhada em comparação aos relatados pela ANVISA, permitindo a classificação da origem dos materiais encontrados, contendo: 3 (42,9%) partículas extrínsecas, 2 (28,6%) partículas intrínsecas, 1 (14,3%) contendo partículas intrínsecas e extrínsecas e 1 (14,3%) contendo material desconhecido, portanto, não foi possível determinar sua classificação.

Quadro 3: Descrição de partículas em recolhimentos realizados pela FDA

Risco	Código	Descrição do processo	Tipo	Recolhimento
Risco I	89457	Presença de Material Particulado; reclamação de produto com cabelo descoberto em frasco dentro do lote	Cabelo	Recolhimento voluntário
Risco I	88154	Presença de Material Particulado: Reclamação recebida de partícula de vidro observada no interior do frasco. O frasco foi devolvido à empresa para análise posterior, onde duas outras partículas foram encontradas e identificadas como uma (1) partícula de silicone cinza e uma (1) fibra de algodão translúcida e incolor.	partícula de vidro; partícula de silicone; fibra de algodão	Recolhimento voluntário
Risco I	88867	Presença de Matéria Particulada: Identificada como Partículas de Vidro	partícula de vidro	Recolhimento voluntário
Risco I	89153	Presença de Material Particulado: investigação de reclamação de cliente confirmou a presença de	partícula de vidro	Recolhimento voluntário

		material particulado de vidro.		
Risco I	88620	Presença de Material Particulado: Material particulado identificado como fibras, cabelos e material protéico junto com outras partículas, encontrados em amostras de retain.	fibras, cabelo, material proteico	Recolhimento voluntário
Risco II	87330	Contaminação química; Resíduo marrom desconhecido aderido ao interior de um frasco.	Material desconhecido de coloração marrom	Recolhimento voluntário
Risco II	87831	Presença de material particulado: material particulado identificado como um inseto em um frasco.	corpo estranho (inseto)	Recolhimento voluntário

Fonte: Compilação do Autor.

4 DISCUSSÃO

Tendo em vista a importância da investigação do cenário normativo e prático referente a Inspeção Visual de Partículas Visíveis para identificar possíveis melhorias a partir do cenário produtivo atual, foi realizada a análise das práticas de Inspeção Visual de soluções parenterais no Brasil, e comparados os processos e resultados entre a Inspeção Visual do Brasil e Estados Unidos da América (EUA).

Durante a coleta de diretrizes sobre Inspeção Visual e Partículas Visíveis no Brasil, foi visualizada escassez de material acerca do assunto, portanto, as informações utilizadas para construir o entendimento deste foram baseadas na literatura descrita na USP. Na farmacopéia americana, existem critérios bem delimitados para prevenção e classificação de partículas, validação e qualificação de métodos e qualificação de inspetores visuais, amostragem e testes de aceitação. (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2021)

Foi verificado que as diretrizes brasileiras se encontram de forma fragmentada entre documentos, tais como, Farmacopeia Brasileira, RDC N° 658/2022, RDC N° 55/ 2005, IN n° 35/ 2019, no qual são abrangidos critérios mínimos de Inspeção Visual de Partículas Visíveis. Porém os pontos de classificação de partículas, qualificação e validação de métodos de inspeção visual e qualificação de inspetores visuais apresentam informações superficiais, não fornecendo informações suficientes para a implementação do processo de inspeção visual com garantia de qualidade.

Diante das dificuldades mencionadas referentes às diretrizes, iniciou-se as buscas nas bases de dados da ANVISA e FDA, o que levou aos seguintes achados: Nas bases de dados da ANVISA observou-se que a quantidade de recolhimentos registrados no período de fevereiro/2021 a fevereiro/2022 foi inferior ao registrado nas bases de dados da FDA no mesmo período, o que pode ser justificado pela legislação escassa de informações sobre os critérios que regem esse assunto. Outro fator que pode ter relação com o baixo número de registros é a não obrigatoriedade de notificação de recolhimentos de medicamentos de classe de risco III. (ANVISA, 2005)

Com relação às descrições dos motivos dos recolhimentos observou-se informações vagas ou incompletas nas notificações da ANVISA, tendo em vista que as informações disponibilizadas pelo sistema não são padronizadas, tornando assim difícil a classificação das partículas presentes que motivaram tal recolhimento. Os recolhimentos realizados pela FDA, apresentaram informações mais completas, uma vez que a USP tem parâmetros e exigências superiores às adotadas pela ANVISA.

Outro parâmetro observado nas coletas de dados foi a classificação de partículas descrita pela ANVISA e FDA presentes nos medicamentos recolhidos, observou-se que a FDA apresentou em suas descrições mais partículas extrínsecas que a ANVISA, já que essa classificação não acontece na ANVISA.

A ocorrência da presença de partículas em produtos parenterais traz danos financeiros às indústrias que atuam na produção de medicamentos desta natureza, bem como aos pacientes que podem ser expostos a medicamentos que dependendo da classe e do tipo de partículas podem causar danos reversíveis, ou até mesmo levar à morte. A inclusão de informações mais detalhadas e precisas seriam de grande valia para prevenir esses danos e agregar a futuros trabalhos, norteando

melhorias e contribuindo para avançar nos parâmetros de qualidade, produtividade, além de minimizar riscos ao paciente.

Tendo em vista que o trabalho utilizou dados secundários e limitados, no qual não há possibilidade de conferência e investigação in loco das informações relativas às partículas que resultaram os recolhimentos, não é possível avaliar a causalidade entre as diretrizes de inspeção visual e quantidade de recolhimentos relativos a partículas, devido a possibilidade de viés.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise das diretrizes presentes no Brasil e EUA, observou-se que há carência de informações no que tange à Inspeção Visual e Partículas Visíveis na legislação vigente no Brasil em comparação com as informações disponíveis na USP. Portanto, o estudo demonstra a necessidade de diretrizes contendo critérios bem delimitados para prevenção de partículas e inspeção visual em medicamentos parenterais, evitando assim perdas econômicas nas produções, e diminuindo os danos e agravos à saúde dos pacientes.

Ademais, as fiscalizações efetivas das indústrias, bem como dos estabelecimentos de venda das medicações agregam de forma positiva na prevenção de medicamentos contendo partículas.

Por fim, é imprescindível que as bases de dados disponíveis possuam informações completas e detalhadas, que possam ser utilizadas para enriquecer possíveis estratégias de aprimoramento das práticas de inspeção visual, visando contribuir de forma positiva no desenvolvimento das diretrizes voltadas às legislações de prevenção, recolhimentos e classificações de partículas.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Consulta de Dossiê de Fiscalização. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/?tiposProduto=1&listaAcoesAtividades=1-5,3,7@2-5,3,7@3-8&tipoAssunto=2>>. Acesso em: 30 nov. 2022.
- ANVISA. Farmacopeia Brasileira. In: ANVISA (Ed.). Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. p. 93–94.
- ANVISA. Instrução Normativa - IN no 35, de 21 de agosto de 2019. 2019, p. 74.
- ANVISA. RDC N° 55, DE 17 DE MARÇO DE 2005. 2005, p. 10.
- BRASIL. LEI N° 12.527, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2011. 2011.
- BROWN, H. et al. Container closure integrity testing-practical aspects and approaches in the pharmaceutical industry. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, v. 71, n. 2, p. 147–162, 2017.
- FDA. U.S. Food and Drug Administration Recall Information Search. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm#tabNav_advancedSearch>. Acesso em: 30 nov. 2022.
- JONES, B. S.; BRANCACCIO, F. A.; RODRIGUEZ, G. A. Dyspnea and Bilateral Interstitial Pulmonary Infiltrates in an Intravenous Drug User. Baylor University Medical Center Proceedings, v. 15, n. 4, p. 430–432, 2002.
- PARIKH, M. J. et al. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. American Journal of Health-System Pharmacy, v. 62, n. 11, p. 1177–1183, 2005.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA. Visual Inspection of Injections. In: United States Pharmacopeia. 2021