



ISABELA GOVEIA FARIA

**INDÚSTRIA FARMACÊUTICA VETERINÁRIA:
CONTEXTO, PROCESSOS PRODUTIVOS E CONTROLE DE
QUALIDADE**

LAVRAS – MG

2023

ISABELA GOVEIA FARIA

**INDÚSTRIA FARMACÊUTICA VETERINÁRIA: CONTEXTO, PROCESSOS
PRODUTIVOS E CONTROLE DE QUALIDADE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade Federal de Lavras, como parte das
exigências do Curso de Engenharia Química,
para a obtenção do título de Bacharel.

Prof^a. Dr^a. Natália Maira Braga Oliveira
Orientadora

**LAVRAS – MG
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Faria, Isabela Goveia.

Indústria Farmacêutica Veterinária: Contexto, Processos
Produtivos e Controle de Qualidade / Isabela Goveia Faria. - 2023.
91 p. : il.

Orientador(a): Natália Maira Braga Oliveira.

TCC (graduação) - Universidade Federal de Lavras, 2023.
Bibliografia.

1. Fármacos veterinários. 2. Produção de medicamentos. 3.
Qualidade. I. Oliveira, Natália Maira Braga. II. Título.

ISABELA GOVEIA FARIA

**INDÚSTRIA FARMACÊUTICA VETERINÁRIA: CONTEXTO, PROCESSOS
PRODUTIVOS E CONTROLE DE QUALIDADE**

**VETERINARY PHARMACEUTICAL INDUSTRY: CONTEXT, PRODUCTION
PROCESSES AND QUALITY CONTROL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade Federal de Lavras, como parte das
exigências do Curso de Engenharia Química,
para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADA em 10 de Março de 2023.

Prof^a. Dr^a. Natália Maira Braga Oliveira - UFLA

Prof^a. Dr^a. Cristiane Alves Pereira - UFLA

Juliana Oliveira Silva - UNISAL

Prof^a. Dr^a. Natália Maira Braga Oliveira
Orientadora

**LAVRAS – MG
2023**

RESUMO

As indústrias farmacêuticas veterinárias são empresas responsáveis por produzir, comercializar e distribuir produtos de uso animal, subdivididos nas classes terapêuticas: parasiticidas, biológicas (vacinas), tratamento de infecções, aditivos alimentares, dentre outros. Além de proporcionarem a saúde animal, esses produtos também são comercializados com o intuito de promoverem a produtividade dos diversos rebanhos e garantir a segurança do alimento de origem animal. Sendo assim, o presente trabalho buscou coletar informações referentes ao panorama desse segmento farmacêutico, com foco nos aspectos históricos e econômicos, processo de desenvolvimento e produção de princípios ativos e medicamentos, importância da implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) eficiente, bem como de um fluxo de tratamento de desvios da qualidade, a fim de evitar reincidências. Para isso, foram utilizados, como referências bibliográficas, livros, dissertações, artigos científicos, sites especializados do segmento farmacêutico e de órgãos regulamentadores e documentos e conteúdos divulgados por empresas do ramo. A indústria farmacêutica veterinária, desde sua consolidação no mercado, vêm apresentando um faturamento com uma taxa de crescimento anual constante, fato que mostra esse segmento farmacêutico como promissor, tanto para economia global, quanto nacional. Embora este cenário seja favorável, um dos desafios das empresas deste ramo, consiste em manter a preferência do consumidor em seus produtos diante um mercado competitivo, com muitas opções de produtos similares. Para conquistarem uma posição favorável no mercado e se tornarem a marca de preferência dos consumidores, é importante que as indústrias farmacêuticas veterinárias foquem em dois pontos de melhoria, sendo eles, o investimento em P&D, para elaboração de soluções inovadoras que promovam a saúde e bem-estar dos animais, e a implementação de um bom SGQ que funciona como instrumento normatizador e fiscalizador, ao mesmo tempo que emprega a cultura das Boas Práticas de Fabricação (BPF) dentro da empresa, garantindo qualidade e confiabilidade a seus produtos. Em relação ao processo de fabricação de ativos e medicamentos, muitas são as etapas realizadas, no qual o fluxo produtivo empregado, de um modo geral, consiste na pesagem, formulação, envase e embalagem, sendo utilizados diferentes equipamentos e rotas produtivas conforme o estado final da forma farmacêutica que se deseja obter, podendo ser sólida (comprimidos), semissólida (cremes e pomadas) e líquidas (soluções, xaropes e suspensões). No decorrer de todo o fluxo produtivo, mesmo operando conforme as diretrizes do SGQ, podem ocorrer situações de não conformidade denominadas de desvios da qualidade. É importante que esses desvios sejam tratados e investigados de maneira completa, para que ações corretivas e preventivas possam ser implementadas, com o intuito de evitar a reincidência da causa raiz do problema, tornando assim o processo produtivo mais eficiente. Desse modo, o estudo realizado mostrou a ampla relevância da indústria farmacêutica veterinária para a sociedade, devido à disponibilização de diversas classes terapêuticas de medicamentos, em diferentes formas, que promovem a saúde e bem-estar tanto de animais domésticos quanto de produção. Além disso, foi possível observar que para se manterem competitivas no mercado e conquistarem a preferência dos consumidores, as empresas deste setor devem focar recursos no desenvolvimento de produtos e processos que atendam às demandas inovadoras do mercado, bem como no incentivo dos colaboradores de conduzirem os processos conforme as BPF, pois assim é possível amenizar a ocorrência de desvios da qualidade, que demandam investigação e retrabalho, comprometendo a otimização e produtividade do processo.

Palavras-chave: Fármacos Veterinários. Produção de Medicamentos. Sistema de Gestão da Qualidade. Desvios da Qualidade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Primeira escola de medicina veterinária.	13
Figura 2 – Vacina contra febre aftosa.....	17
Figura 3 – Produtos para combate de ectoparasitas em cães nas formas farmacêuticas de (a) comprimido e (b) coleira de liberação do ativo.	17
Figura 4 – Produto para combate dos principais vermes em (a) cães e (b) bovinos.	18
Figura 5 – Produtos terapêuticos de ação (a) antiinflamatória e (b) hormonal.	19
Figura 6 – Taxa de crescimento do faturamento global esperado para o mercado farmacêutico veterinário.....	22
Figura 7 – Taxa de crescimento do faturamento líquido nacional apresentado pelo mercado farmacêutico veterinário.	24
Figura 8 – Representatividade por espécie (%) no faturamento nacional apresentado pelo mercado farmacêutico veterinário.	25
Figura 9 – Etapas para o desenvolvimento de medicamentos humanos.	29
Figura 10 – Configuração típica de um reator batelada simples homogêneo.....	33
Figura 11 – Configuração típica de um reator de jato com reciclo interno.	34
Figura 12 – Configuração típica de um fermentador de tanque agitado.	36
Figura 13 – Configuração típica de um fermentador <i>air-lift</i>	37
Figura 14 – Formas farmacêuticas no estado sólido (a), semissólido (b) e líquido (c).	39
Figura 15 – Fluxo geral seguido para fabricação de medicamentos.....	42
Figura 16 – Modelo de balanças utilizadas na indústria farmacêutica (a) de bancada e (b) de piso.	43
Figura 17 – Cabines de pesagem utilizadas na indústria farmacêutica (a) de contenção e (b) do tipo <i>Enclosure</i>	44
Figura 18 – Etapas de produção de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos).	47
Figura 19 – Granulador mecanicamente agitado - Misturador planetário.....	49
Figura 20 – Granulador rotativo - Misturador em V.	49
Figura 21 – Granulador de leito fluidizado: (a) configuração, (b) modelo.	50
Figura 22 – Granulador vertical de alto cisalhamento.....	51
Figura 23 – Prensa rotatória para compressão.....	52
Figura 24 – Modelo de uma máquina de blíster automática.....	53
Figura 25 – Modelo de um moinho do tipo martelo.....	54
Figura 26 – Etapas de produção de formas farmacêuticas semissólidas.	57

Figura 27 – Etapas de produção de formas farmacêuticas líquidas e suspensões.	58
Figura 28 – Envasadora automática de líquidos em frascos.....	59
Figura 29 – Bacia de contenção de efluentes em um setor produtivo de uma indústria farmacêutica veterinária em situação (a) não conforme e (b) em conformidade com às BPF..	67
Figura 30 – Painél elétrico presente no setor produtivo de uma indústria farmacêutica veterinária em situação (a) não conforme e (b) em conformidade com as BPF.	67
Figura 31 – Desvios da qualidade indentificados em medicamentos orais que correspondem a (A) comprimido lascado, (B) ampola quebrada, (C) cápsulas com conteúdo extraviado, (D) blíster com casulo vazio, (E) dois comprimidos em um casulo, (F) comprimido manchado, (G) blíster violado, (H) comprimido esfarelado, (I) comprimido quebrado e (J) comprimido com ponto escuro.....	71
Figura 32 – Fluxo seguido no tratamento de desvios da qualidade.....	72
Figura 33 – Fluxo de investigação de um desvio da qualidade.....	75
Figura 34 – Modelo de um Diagrama de Ishikawa.	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação para inovação farmacêutica baseada na rota da síntese química de um medicamento.....	27
Quadro 2 – Vias de administração e suas principais formas farmacêuticas.....	40
Quadro 3 – Origem dos desvios da qualidade.	70
Quadro 4 – Índices usados de base para determinação da classificação de um desvio.	74

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA.....	11
3. ASPECTOS GERAIS.....	12
4. ASPECTOS ECONÔMICOS.....	20
5. PESQUISA E DESENVOLVIMENTO	27
6. PROCESSO PRODUTIVO	32
6.1. Produção de Princípios Ativos	32
6.1.1. Síntese química	33
6.1.2. Síntese bioquímica	35
6.1.3. Extração.....	37
6.2. Purificação de princípios ativos	38
6.3. Produção de fármacos	39
6.3.1. Sólidos.....	47
6.3.2. Semissólidos.....	56
6.3.3. Líquidos orais.....	58
7. SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE - SGQ.....	60
7.1. Implementação de um SGQ.....	60
7.2. SGQ na indústria farmacêutica	62
7.3. Garantia da Qualidade.....	63
7.4. Boas Práticas de Fabricação (BPF).....	65
8. DESVIOS DA QUALIDADE	69
8.1. Tratamento de desvios da qualidade	72
8.2. Investigação da causa raiz	75
8.3. Ações corretivas e preventivas - CAPA	78
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
REFERÊNCIAS	83

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica apresenta-se como um setor dinâmico, marcado pelo desenvolvimento contínuo de pesquisas, técnicas e procedimentos voltados para atender às necessidades da sociedade no tratamento das doenças que vão surgindo ao longo do tempo. Para alcançar esse objetivo, o setor se responsabiliza em produzir, comercializar e distribuir medicamentos que podem ser subdivididos nas classes terapêuticas: parasiticidas, biológicas (vacinas), tratamento de infecções, aditivos alimentares e outros produtos farmacêuticos que promovem saúde e bem-estar. Assim, como aplicadas à saúde humana, essas classes de medicamentos também são válidas para os produtos veterinários, que além de promoverem a saúde animal, também são produzidos com o intuito de manter a produtividade dos diversos rebanhos, por auxiliar na sanidade e abundância do alimento que produzem (COPANEMA *et al.*, 2007).

Além da influência significativa na saúde e no desempenho animal, a indústria farmacêutica veterinária desempenha importante papel na economia nacional em termos de valor de mercado. No ano de 2021, houve faturamento de R\$ 9.101 bilhões, que corresponde a um crescimento de 20,5% quando comparado ao ano anterior e de 40,8% em relação a 2019 (SIDAN, 2021a). Com isso, verifica-se que mesmo estando sob os efeitos da pandemia de Covid-19, o setor conseguiu fechar o ano de 2021 com crescimento, sendo resultado do elevado índice de medicalização dos animais de produção, que pode ser atribuído ao *boom* das *commodities*, e pelo aumento da cultura do bem-estar e maior cuidado com os animais de companhia (SIDAN, 2021b).

Toda essa relevância social e econômica alcançada pelas indústrias farmacêuticas é consequência da qualidade dos medicamentos e produtos ofertados ao mercado, que devem apresentar eficácia suficiente para atenderem à finalidade, para qual, foram fabricados. E, nesse setor, até chegar ao consumidor final, o produto passa por uma cadeia produtiva baseada em quatro elos gerais, sendo eles: pesquisa e desenvolvimento, produção de farmoquímicos, produção de especialidades farmacêuticas e *marketing* e vendas (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003). Essa divisão é aplicada, tanto para indústria farmacêutica humana quanto animal, havendo similaridade nos processos, que explica o fato de muitas empresas, a maioria multinacionais, fabricarem produtos voltados para os dois segmentos (COPANEMA *et al.*, 2007).

Para se manterem competitivas no mercado, as indústrias farmacêuticas devem investir na implementação de um bom Sistema de Gestão da Qualidade em todos os setores da empresa,

especialmente os que estão diretamente relacionados à fabricação dos medicamentos. Isso é importante, pois se os produtos forem fabricados fora dos padrões, normas, leis e especificações, podem levar o paciente a condições adversas de saúde ou até mesmo à morte (BASSAN, 2018). Dessa forma, para garantir um produto de qualidade e obter a confiança dos clientes, as indústrias farmacêuticas possuem sistemas rígidos de controle de processos, pautados nas diretrizes estabelecidas pelos órgãos reguladores, principalmente no que diz respeito às Boas Práticas de Fabricação. No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) é o órgão responsável por instruir e fiscalizar as indústrias farmacêuticas de produtos veterinários (BRASIL, 2012).

Mesmo atuando com um sistema de qualidade e conforme as Boas Práticas de Fabricação, a empresa pode vivenciar um estado ou condição de um sistema, produto, serviço ou processo apresentando características não conformes com a especificação, documentação, método ou requisitos normatizados. Essas situações são definidas como desvios da qualidade e, assim que identificadas e notificadas, são tratadas, para determinar o que originou a falha, os impactos que têm sobre a produção e quais ações serão aplicadas para tratar e prevenir as causas e as consequências. Essas ações corretivas e preventivas são importantes, pois agem na causa raiz do problema, evitando reocorrências do desvio, o que contribui para um aperfeiçoamento dos processos produtivos, com otimização do tempo e aumento da qualidade do produto (COMUNELLO; BARRICHELLO; MORANO, 2019).

Assim, o seguinte trabalho tem por objetivo apresentar o fluxo produtivo empregado em uma indústria farmacêutica veterinária, além do seu contexto, bem como a importância da implementação eficiente de um Sistema de Gestão da Qualidade e um mecanismo de tratamento de desvios, para manter uma empresa dentro dos padrões regulatórios e aumentar sua relevância no mercado. Através desse panorama, espera-se contribuir para o entendimento de como as indústrias farmacêuticas agem para mitigar e corrigir os problemas de não conformidades que ocorrem durante o processo de fabricação dos produtos veterinários, e associar essas ações com o processo de melhoria contínua, que influencia no destaque dessas empresas nos âmbitos sociais e econômicos. Além disso, objetiva-se que os dados aqui dispostos possam servir, tanto de consulta para trabalhos futuros quanto informativo para aqueles que desejam conhecer mais sobre a indústria farmacêutica veterinária. Destaca-se esse objetivo no contexto da Engenharia Química, visto a disponibilização de informações detalhadas sobre os fluxos de produção seguidos para fabricação de medicamentos veterinários, bem como as principais operações unitárias e equipamentos utilizados neste processo químico industrial.

2. METODOLOGIA

Para o cumprimento dos objetivos propostos, primeiro é abordado o panorama geral da indústria farmacêutica veterinária, considerando o contexto histórico, a relevância social e a atuação no mercado. Em seguida, são descritos as principais operações e o fluxo produtivo utilizados na fabricação de princípios ativos e medicamentos veterinários sólidos, semissólidos e líquidos. Entendidos os processos, é apresentado como funciona o Sistema de Gestão da Qualidade neste setor e a influência dos órgãos regulamentadores, tanto na manutenção do funcionamento de uma indústria quanto na implementação das Boas Práticas de Fabricação. Por fim, é abordado sobre os desvios da qualidade, como essa questão é tratada na indústria, como a investigação é realizada, os impactos gerados no processo e as ações corretivas e preventivas utilizadas no combate da causa raiz do problema.

Nesse sentido, o presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica expositiva, baseada no estudo, análise e síntese dos dados de várias pesquisas e de informações dispostas na literatura relacionados, de um modo geral, à aspectos sociais e econômicos da indústria farmacêutica veterinária, aos processos de produção comumente empregados na fabricação de medicamentos, à implementação do Sistema de Gestão da Qualidade neste segmento industrial, à importância das Boas Práticas de Fabricação e às ações empregadas no tratamento, investigação e prevenção de desvios da qualidade.

O estudo foi delimitado à pesquisas realizadas em livros, artigos científicos, monografias, dissertações e teses, com o auxílio dos sistemas que atuam como banco de dados, como: Scielo, Portal Periódico Capes, Google Acadêmico e a Biblioteca Virtual da Universidade Federal de Lavras. Além dessas fontes, foram utilizados também sites especializados do segmento farmacêutico e de órgãos regulamentares, bem como documentos e conteúdos divulgados por empresas do ramo, como forma de expor a dinâmica com que as indústrias farmacêuticas conduzem seus processos internos nos setores tanto de produção quanto de qualidade. Com isso, o trabalho foi desenvolvido com base em uma extensa lista de referências, de modo a contemplar de forma detalhada o tema proposto e o objetivo do trabalho, podendo apresentar-se como uma fonte de consulta a alunos e profissionais da Engenharia Química e áreas afins que desejam conhecer melhor sobre o contexto do segmento farmacêutico veterinário e seus processos produtivos e de qualidade.

3. ASPECTOS GERAIS

Ao analisar a evolução histórica da medicina veterinária, é possível compreender como o segmento da indústria farmacêutica voltado para produtos veterinários alcançou a importância que possui hoje na sociedade. Este interesse com a saúde animal é algo que sempre existiu, porém, a princípio, a preocupação funcionou como forma preliminar de desenvolver uma medicina para humanos, pois utilizava-se o entendimento das doenças que afetam os animais como uma forma de proteger a humanidade de contrair tais patologias. Esse pensamento surgiu com o temor que a população vivia com as doenças mortais que atingia o gado e os animais silvestres, e devido à preocupação médica em determinar as causas dessas doenças, com o objetivo principal de proteger a população (BARROUX, 2011).

Essa ligação entre saúde humana e saúde animal é aplicada pela medicina veterinária preventiva, que utiliza os conhecimentos da epidemiologia, na prevenção de enfermidades animais e como forma de aumentar e melhorar a produção pecuária (PFUETZENREITER; ZYLBERSZTAJN; AVILA-PIRES, 2004). Schwabe (1984) descreve a evolução da medicina veterinária preventiva considerando cinco fases, desenvolvidas de acordo com as ações realizadas conforme as doenças animais observadas em cada época.

A primeira fase consiste na de ações locais que iniciou-se na pré-história e permaneceu até o primeiro século da era cristã. O que se sabe sobre essas ações voltadas para a saúde animal, consiste nos escritos das antigas civilizações da Suméria, Egito e Grécia, que referenciam os curandeiros como os responsáveis pelo cuidado com as doenças dos animais. Essa preocupação com os animais, iniciou-se em conjunto com o surgimento da civilização urbana, devido à população rural utilizar a força animal na produção de alimentos, a fim de conseguirem o suficiente para suprir as necessidades locais. Nessa fase, os procedimentos empregados eram baseados no tratamento médico, cirúrgico e obstétrico, além da segregação e sacrifício, quando necessário, dos animais enfermos (PFUETZENREITER; ZYLBERSZTAJN; AVILA-PIRES, 2004).

O primeiro século da era cristã, que abrangeu a Idade Média e o Renascimento, foi caracterizado pelo crescimento das nações e pelos conflitos por território, quando se desenvolveu a fase militar da medicina veterinária preventiva. Nessa fase, devido à importância que o cavalo tinha dentro das batalhas militares, existiam dentro dos exércitos estruturas organizadas com pessoas que tratavam esses animais. Além disso, o aumento das nações também impulsionou os esforços voltados para o controle de doenças animais em larga escala, sendo um período marcado pelo aprimoramento das técnicas básicas de diagnóstico clínico,

através da habilidade de distinguir diferentes doenças por meio da combinação dos sintomas apresentados (PFUETZENREITER; ZYLBERSZTAJN; AVILA-PIRES, 2004).

Na segunda metade do século XVIII, problemas econômicos foram causados devido ao crescimento do número de animais enfermos na Europa. Essa crise gerou preocupações com a saúde pública, e a população sentiu a necessidade de aprimorar alguns conhecimentos sobre saúde animal, como a habilidade de dominar a procriação de animais que vivem em rebanhos, desenvolver práticas de melhoramento das raças e um tipo específico de medicamento para animais (BARROUX, 2011). Diante de tais circunstâncias, em 1762 iniciou-se a terceira fase, conhecida como a polícia sanitária animal, caracterizada pela criação da primeira escola de medicina veterinária separada da medicina humana, na cidade de Lyon, na França, conforme representada na Figura 1. Nessa fase, as táticas para o controle de enfermidades animais foram baseadas em melhorias sanitárias nos locais de produção e matadouros, como forma de reduzir as doenças animais e as enfermidades humanas associadas aos alimentos ingeridos de origem animal (PFUETZENREITER; ZYLBERSZTAJN; AVILA-PIRES, 2004).

Figura 1 – Primeira escola de medicina veterinária.



Fonte: Leal (2020).

A quarta fase da medicina veterinária preventiva, das campanhas ou ações coletivas, iniciou-se nos anos 80 do século XIX e foi impulsionada pela revolução microbiológica conduzida pelos estudos e experimentos de Luis Pasteur, Delafond, Chauveau, Koch, Salmon, dentre outros. Essa revolução foi marcada pela descoberta dos agentes responsáveis pelo

processo de fermentação e levou suposições de que os micróbios poderiam ter relação com as doenças causadas em humanos e animais. Com isso, os estudos provenientes dessa teoria resultaram na compreensão das formas de contágio e impulsionaram a investigação das enfermidades para identificação dos agentes causadores de doenças (BASTOS, 2021).

Diante de tal conhecimento, essa fase foi marcada pela criação de ações governamentais com o intuito de combater as infecções dos animais de fazenda, que por se mostrarem efetivas, abriram a possibilidade para a criação em produção intensiva. Além disso, ações populacionais, como o diagnóstico, imunização e terapia foram outras estratégias utilizadas na prevenção e controle das doenças animais (BASTOS, 2021).

Como visto, a revolução microbiológica foi um marco importante para impulsionar as práticas de tratamento veterinário. Entretanto, com o passar do tempo, já não era suficiente para explicar o surgimento das doenças animais, visto que outros fatores também contribuíam para tais enfermidades. Essa constatação levou à crise da medicina veterinária preventiva em 1950, quando foi observado que mesmo com campanhas e novos tratamentos, as doenças foram reduzidas, porém não eliminadas, isso pois, faltava conhecimento para o controle de algumas doenças, principalmente das que surgiam na prática de criação intensiva (BASTOS, 2021). Tal cenário de incertezas, compreendido entre os anos de 1940 a 1960, colaborou para o início da divisão animal em grandes empresas farmacêuticas, como a Marck Sharp & Dohme (MSD), Boehringer Ingelheim e Elanco, sendo um marco para o surgimento das primeiras indústrias farmacêuticas veterinárias (BOEHRINGER INGELHEIM, 2021; ELANCO, 2022; MSD ANIMAL HEALTH, 2022).

Com isso, embasado no pensamento de que cada doença deve ser analisada de forma específica para que se tenha um entendimento mais amplo, iniciou-se a revolução epidemiológica. Essa fase, conhecida por de vigilância e ações coletivas, iniciou-se em 1960 e continua até os dias atuais, em que o diagnóstico epidemiológico passou a ser uma ferramenta fundamental para o controle de enfermidades (BASTOS, 2021).

O objetivo principal da epidemiologia é coletar e analisar dados, a fim de que decisões racionais possam ser aplicadas para o controle e prevenção de uma enfermidade, bem como o aumento da produtividade, no caso de animais de consumo. Voltada para estimativa de frequências e identificação de fatores, pode-se considerar que a epidemiologia foi a base para que as indústrias farmacêuticas veterinárias começassem a procurar inovações para as enfermidades não solucionadas, sendo um incentivo importante ao crescimento deste segmento farmacêutico (BARRETO, 2013).

A indústria farmacêutica veterinária evoluiu conforme desenvolvimento da medicina

veterinária preventiva. E por apresentar uma cadeia produtiva idêntica à da indústria farmacêutica humana, muitas das empresas fabricantes de produtos para a saúde humana são também voltadas para a saúde animal, sendo a maioria delas grandes multinacionais. Ou seja, como os processos envolvidos na produção de medicamentos, tanto para uso humano como animal, são semelhantes, o setor veterinário consiste em um segmento complementar ao farmacêutico tradicional. Essa relação traz benefícios para as empresas, pois permite a diluição dos elevados custos do setor com pesquisa e desenvolvimento, diversifica as atividades e produtos ofertados ao mercado, e, conseqüentemente, aumenta a competitividade das organizações (COPANEMA *et al.*, 2007).

As indústrias farmacêuticas de saúde humana e animal, também se assemelham na orientação voltada para pesquisa, na presença global, por serem altamente regulamentadas pelos órgãos vigentes e por terem que manter os lucros em um mercado competitivo. No entanto, existem também diferenças consideráveis entre esses dois setores, como pode-se observar no setor de desenvolvimento de produtos, em que o tempo entre as pesquisas de bancada e a disponibilização no mercado é cerca de 2 a 3 anos mais curto para medicamentos de uso animal em comparação com os de uso humano. Isso ocorre, devido ao processo de avaliação da segurança e eficácia de produtos para a saúde humana ser mais lento, por precisar de estudos pré-clínicos em modelos animais, seguido de mais duas fases para confirmação dos testes. Já para os medicamentos veterinários, como o teste clínico é realizado direto nas espécies-alvo, o processo de estabelecer a segurança e eficácia do produto ocorre de forma mais rápida, sem a necessidade de avaliações pré-clínicas, sendo portanto, mais simples (AHMED; KASRAIAN, 2002).

Além disso, o desenvolvimento de produtos veterinários possui condições específicas, como sensibilidade ao custo e ao clima, a existência de múltiplas espécies e raças, variabilidade nos tamanhos dos animais, segurança do manipulador do produto e do animal, e práticas de manejo. Com isso, devido a esses fatores, por vezes, os medicamentos veterinários necessitam de formulações mais complexas e diversificadas, quando comparadas às dos produtos para humanos. Isso resulta, de acordo com Ahmed e Kasraian (2002), em custos gerais maiores relacionados ao desenvolvimento de formulações para saúde animal, o que configura um desafio para o avanço desse segmento farmacêutico no mercado (AHMED; KASRAIAN, 2002).

A complexidade da indústria farmacêutica veterinária também é caracterizada pela amplitude de atuação dos produtos veterinários, que de acordo com o artigo 2º do Decreto Nº 5.053, são definidos como:

Toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de ambiente e de equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu **habitat**, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, ou também os produtos destinados ao embelezamento dos animais (BRASIL, 2004, p. 1).

Assim como ocorre para saúde humana, os medicamentos voltados para saúde animal, são classificados em: de referência, similar ou genérico. O medicamento de referência é o produto inovador, registrado por determinada empresa detentora da patente de fabricação, após obtenção de êxito nas análises de eficácia, segurança e qualidade. Os similares possuem o mesmo princípio ativo, que consiste na substância biologicamente ativa dentro do medicamento, responsável por atuar diretamente no alvo terapêutico e causar o efeito desejado no tratamento de determinada doença, e forma do medicamento de referência, porém não possuem bioequivalência comprovada, que consiste em estudos comparativos de quantidade absorvida em determinada velocidade, não sendo possível atestar que os dois possuem mesmo desempenho no organismo do animal. Já os genéricos, possuem bioequivalência com os medicamentos de referência, podendo substituí-lo, porém o registro só é realizado após expiração da patente ou renúncia por parte da empresa que possui a marca registrada (COPANEMA *et al.*, 2007).

Devido a variedade de animais existentes e a diferença expressiva no porte e na atuação na sociedade, se é de companhia ou para produção, os medicamentos precisam ser formulados considerando o público-alvo específico. Dessa forma, os medicamentos de uso veterinário são distribuídos conforme o grupo de animal a ser atendido, sendo consideradas seis classes: bovinos, avicultura, suinocultura, equinos, pequenos animais (*pet*) e outros (COPANEMA *et al.*, 2007).

Já em relação a denominação presente no mercado e no setor produtivo, segundo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (Sidan), os medicamentos veterinários estão divididos nos tipos apresentados a seguir.

- **Biológicos** – Denominação de produtos terapêuticos obtidos com base em organismos vivos ou derivados destes, como soros, vacinas, antitoxinas e antígenos. Na Figura 2, está representado um exemplo de produto dessa classe, que consiste em uma vacina aplicada contra a febre aftosa, uma doença infecciosa aguda que pode atingir bovinos, búfalos, caprinos, ovinos e suínos. Essa vacina é aplicada regularmente para erradicar e

prevenir a ocorrência dessa doença, visto os prejuízos que causam ao comércio interno e externo de animais e seus produtos (MAPA, 2023).

Figura 2 – Vacina contra febre aftosa.



Fonte: Ranchos veterinária (2023).

- Antimicrobianos – Substâncias que inibem o crescimento de microrganismos ou os destroem. Quando esses agentes são originalmente produzidos por espécies de microrganismos, são denominados antibióticos. Quando são produzidos de forma sintética, denominam-se quimioterápicos.
- Ectoparasiticidas – Substâncias utilizadas para o tratamento de ectoparasitoses (parasitas externos) causadas por moscas, ácaros, pulgas e carrapatos. Na Figura 3, está representado dois exemplos de produtos ectoparasiticidas, em diferentes formas farmacêuticas, utilizados em cães para o combate de pulgas e carrapatos, que consistem em parasitas externos comuns que acometem os animais (MSD SAÚDE ANIMAL, 2023).

Figura 3 – Produtos para combate de ectoparasitas em cães nas formas farmacêuticas de (a) comprimido e (b) coleira de liberação do ativo.



Fonte: MSD Saúde Animal (2023).

- Endectocidas – Substâncias que combatem os principais ectoparasitos e endoparasitos que atacam os animais. Com o aparecimento de focos de resistência, os endectocidas são a primeira opção no controle das ecto/endoparasitoses.
- Endoparasiticidas – Substâncias farmacêuticas utilizadas no controle de parasitas internos, tais como vermes. Na Figura 4, está representado um exemplo de produto endoparasiticida, usado no combate dos principais nematódeos gastrintestinais dos bovinos e dos principais helmintos parasitos dos cães (MSD SAÚDE ANIMAL, 2023).

Figura 4 – Produto para combate dos principais vermes em (a) cães e (b) bovinos.



(a)

(b)

Fonte: MSD Saúde Animal (2023).

- Terapêuticos – Substâncias químicas utilizadas para a prevenção e o tratamento de doenças, tratamentos endócrinos, de sintomas inflamatórios, entre outros. Nesse grupo estão incluídos antiinflamatórios, analgésicos e hormônios (naturais e sintéticos). Na Figura 5, estão representados dois exemplos de produtos dessa classe terapêutica, sendo o primeiro, uma pomada antiinflamatória utilizada no tratamento sintomático de dores nas articulações e músculos dos animais, e o segundo, um dispositivo intravaginal de progesterona usado para sincronização do ciclo estral de fêmeas bovinas (MSD SAÚDE ANIMAL, 2023).

Figura 5 – Produtos terapêuticos de ação (a) antiinflamatória e (b) hormonal.



Fonte: MSD Saúde Animal (2023).

- Tônicos/Fortificantes – Produtos utilizados para restabelecer e reestruturar o estado geral do animal.
- Desinfetante – Indicado para higienização de instalações e equipamentos de criação dos animais em geral. Nessa classe terapêutica, encontram-se também os anti-sépticos utilizados para a desinfecção de ferimentos nos animais.
- Dermatológicos – Substâncias indicadas para prevenção e tratamento de doenças de pele.
- Outros – Nessa categoria, encontram-se vários tipos de produtos, como suplementos nutricionais e embelezadores.

Dessa forma, é comum as empresas dividirem as diferentes unidades de fabricação de acordo com as divisões de medicamentos veterinários estabelecidas pelo Sidan. Isso otimiza o fluxo produtivo, pois concentra produtos com processos de fabricação e matéria-primas similares, em um mesmo lugar. Através desta otimização, e visto que a maioria das divisões de medicamentos atendem praticamente todos os grupos de animais, as empresas conseguem atender as demandas do mercado de forma mais efetiva e se tornam mais competitivas ao entregar produtos que trazem inovação e qualidade ao consumidor final (COPANEMA *et al.*, 2007).

4. ASPECTOS ECONÔMICOS

O segmento da indústria farmacêutica voltado para saúde animal possui dois modelos de empresas responsáveis pela produção e distribuição dos produtos veterinários. O primeiro consiste nas grandes empresas internacionais químico-farmacêuticas, que lideram o ramo de pesquisa e desenvolvimento, voltadas para a entrega de processos inovadores ao mercado (COPANEMA *et al.*, 2007). Essas grandes corporações têm origem nos países desenvolvidos, como Estados Unidos, Japão e países da União Europeia, e são líderes do mercado farmacêutico global por atuarem nos quatro estágios da cadeia produtiva: pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas; produção de farmoquímicos; produção de especialidades farmacêuticas; atividades de *marketing* e vendas (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003). Por apresentarem essa grande atuação, tratam-se de empresas focadas na gestão do conhecimento, a fim de garantir que o aprendizado adquirido ao longo da experiência seja propagado pelos diferentes polos produtivos e de terceirizações, fato este, que faz com que essas companhias tenham grande competitividade no mercado (SILVA, 2009).

Já o segundo modelo consiste nas empresas nacionais de pequeno porte, que seguem os processos desenvolvidos pelas companhias internacionais, de acordo com o padrão de distribuição das espécies típicas do país, os problemas sanitários e nutricionais específicos da região local e a importância que determinada espécie possui para a agropecuária do país. Essa especialização voltada para as necessidades do país consiste em uma característica particular da indústria farmacêutica veterinária e viabiliza o crescimento das empresas nacionais, pois a existência de nichos abertos permite a atuação dessas empresas locais sem que ocorra a concorrência direta com as grandes multinacionais (COPANEMA *et al.*, 2007).

Mesmo tendo a existência de nichos abertos de atuação, que configura como uma vantagem de entrada no mercado produtivo, a indústria farmacêutica veterinária possui desafios que podem se tornar fatores que inviabilizam a continuidade das empresas no mercado. Dentre esses fatores, destacam-se os elevados custos investidos em atividades de pesquisa e desenvolvimento, que resultam da preocupação com a segurança do alimento de origem animal, bem como o nível de resíduos presentes nesses produtos e o impacto que causam na saúde humana. Além disso, a variedade de espécies e a necessidade de expansão das áreas de atuação, exigem que a empresa possua um bom sistema logístico para atender às necessidades dos clientes (COPANEMA *et al.*, 2007). Tais desafios podem impedir que determinada indústria continue no ramo, o que leva a fusões e aquisições de empresas, como observado de modo expressivo nas décadas de 1980 e 1990, que foi o período no qual a indústria farmacêutica

veterinária começava a se consolidar no mercado (WAACK, 2000).

Além desses desafios característicos do segmento, em 2019 todo mercado global sofreu impactos negativos com a pandemia de Covid-19. A política de isolamento social foi instaurada como medida de conter a propagação do vírus, o que causou limitações, mudanças e até mesmo interrupções nos setores industriais de diversas divisões empresariais. Para o segmento farmacêutico veterinário, as ações de bloqueio causaram reagendamento de exames médicos anuais e procedimentos eletivos que são realizados de forma periódica. Além disso, organizações veterinárias recomendaram a limitação dos atendimentos médicos para animais gravemente doentes e de emergência. Esses fatores são exemplos dos impactos que a pandemia causou na indústria farmacêutica de medicina veterinária (GMPc, 2022).

À medida em que a vacinação contra o coronavírus ampliou em 2021, as atividades econômicas começaram a voltar ao ritmo normal, a fim de recuperar os prejuízos causados pela pandemia. No entanto, a guerra entre a Rússia e a Ucrânia, instaurada em fevereiro de 2022, interrompeu as chances de restauração da economia global, ao considerar um período de curto prazo. Isso pois, o conflito entre esses dois países gerou sanções econômicas por parte de grandes nações, como EUA e da União Europeia, o que causou impactos nas relações comerciais de vários países. Além disso, houve inflação em bens e serviços devido ao aumento nos preços dos *commodities* e descontinuidades na cadeia de suprimentos, fatores que impactam fortemente o mercado global (THE BUSINESS RESEARCH COMPANY, 2023).

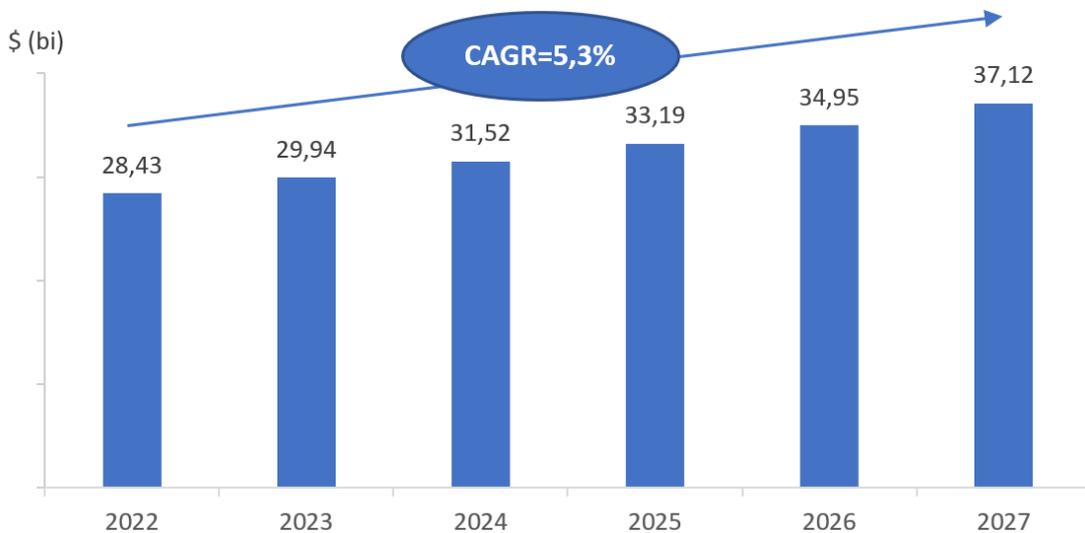
Mesmo com estes obstáculos, ao observar a atuação, tanto das empresas multinacionais quanto das nacionais, verifica-se que a indústria farmacêutica veterinária consiste em um segmento promissor para a economia global. Segundo dados do relatório anual de 2023 da *The Business Research Company*, a venda de produtos e serviços voltados para a saúde animal atingiu um faturamento próximo ao valor de \$28,43 bilhões em 2022, sendo previsto um aumento para \$30,2 bilhões em 2023, o que corresponde a uma taxa de crescimento anual composta, do inglês “*Compound Annual Growth Rate*” (CAGR), de 6,2%. Esses valores de mercado são definidos de acordo com as receitas obtidas pelas empresas que atuam nesse ramo, através da comercialização de bens e serviços entre as entidades ou vendidos aos consumidores finais.

O CAGR consiste em uma taxa de retorno que determinado investimento ou segmento apresenta, ao crescer de um saldo inicial para um final, em um intervalo específico de tempo. Trata-se de uma estimativa, principalmente quando calculada com base em faturamento especulado para anos futuros, e por não representar um retorno real, deve ser analisada em conjunto com os demais fatores que impactam a receita do negócio (DARONCO, 2022). No

entanto, como um estudo aprofundado sobre fatores que causam volatilidade nos investimentos foge do escopo deste trabalho, a análise do CAGR serve como parâmetro para entender a rentabilidade da indústria farmacêutica veterinária ao longo do tempo.

Sendo assim, conforme análise das tendências de mercado, o faturamento das empresas farmacêuticas veterinárias deve permanecer em crescimento pelos próximos anos, como pode-se observar na Figura 6.

Figura 6 – Taxa de crescimento do faturamento global esperado para o mercado farmacêutico veterinário.



Fonte: Adaptado de The Business Research Company (2023).

Ao analisar o gráfico (Figura 6), é possível verificar os valores aproximados do faturamento global estimado para este segmento farmacêutico nos próximos anos. Para obtenção destes valores, foi considerada uma taxa de crescimento de 5,3%, calculada com base em um faturamento de \$37,12 bilhões, que é o retorno esperado para o ano de 2027, tendo em conta as receitas atuais e análise da linha de tendência de consumo esperada para os próximos anos. Esses dados mostram que mesmo diante um cenário de crise global, o setor farmacêutico veterinário conseguirá se manter de modo rentável nos próximos anos (THE BUSINESS RESEARCH COMPANY, 2023).

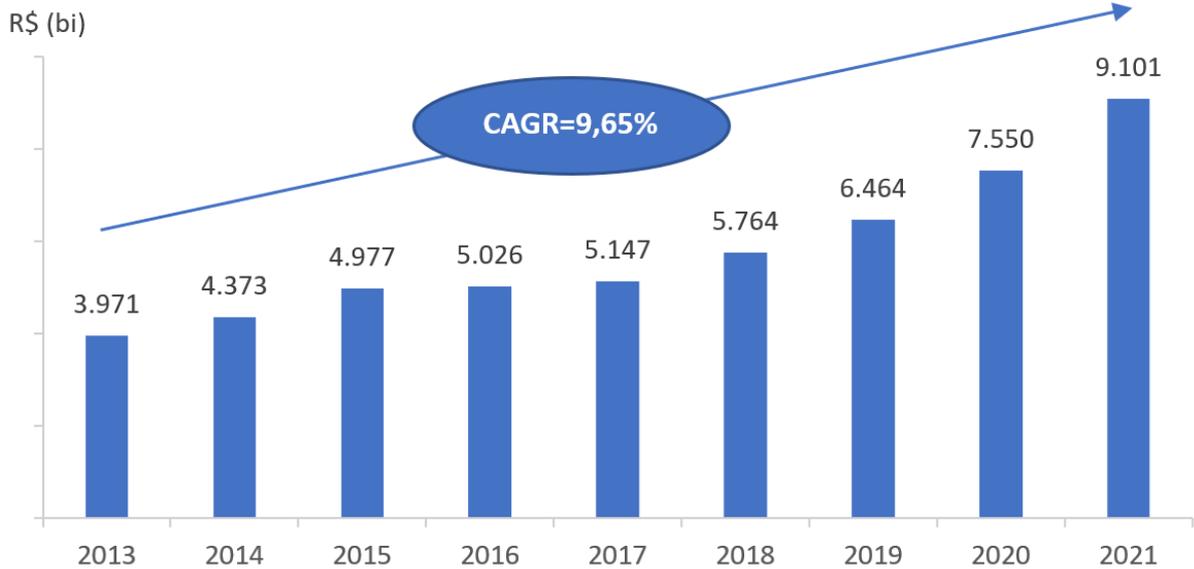
O principal fator que contribui para o crescimento do setor consiste no aumento da taxa de prevalência de doenças que se tornam comuns entre os animais, o que gera uma elevação da demanda por medicamentos veterinários. Um exemplo dessa ocorrência, consiste no aumento da taxa de prevalência de diabetes de 79,7% em cães e 18% em gatos, em um período de dez anos, segundo o relatório da *Banfield State of Pet Health* de 2016. Além disso, o aumento do número de animais de estimação, também apresenta-se como um importante fator para o

crescimento do mercado farmacêutico de medicina veterinária (THE BUSINESS RESEARCH COMPANY, 2023). Isso ocorre, pois na sociedade atual tem se tornado comum a “humanização” dos animais domésticos, devido a importância emocional que apresentam para as famílias. Dessa forma, os donos dos animais de companhia, em especial de *pets*, têm estado dispostos a investir mais dinheiro e dedicação com a saúde dos animais, o que explica o interesse das indústrias deste ramo em ampliar o desenvolvimento de medicamentos que atendam a essa categoria de animais (RODRIGUES; COSTA; SOLER, 2022).

Além da relevância no mercado global, a indústria farmacêutica veterinária também possui papel expressivo na economia nacional. O Brasil está dentro do grupo de países que apresentam os maiores mercados veterinários do mundo, e isso ocorre devido a três fatores principais: o crescimento anual da taxa de exportação de produtos veterinários; elevada fiscalização sanitária e critérios cada vez mais rigorosos para a comercialização interna ou externa, o que contribui para a distribuição de produtos de maior qualidade e dentro dos padrões estabelecidos pelos órgãos reguladores; maior conscientização dos criadores de rebanhos sobre a importância de manterem os animais saudáveis, através de cuidados regulares com a saúde do animal e com a implementação de programas sanitários eficientes. Com isso, a combinação desses fatores faz com que o Brasil seja um país promissor para o setor veterinário, o que consiste em um estímulo atrativo para a atuação das empresas nesse segmento (COPANEMA *et al.*, 2007).

No Brasil, a entidade responsável por fornecer as informações referentes aos dados gerados pela indústria farmacêutica veterinária é o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SIDAN). Segundo dados da Comissão de Informações de Mercado (COINF) de 2021, a indústria farmacêutica veterinária nacional apresentou um faturamento líquido de R\$ 9.101 bilhões no ano de 2021, o que corresponde a uma taxa de crescimento de 20,54% quando comparado ao ano de 2020, como pode-se observar na Figura 7 (SIDAN, 2021a).

Figura 7 – Taxa de crescimento do faturamento líquido nacional apresentado pelo mercado farmacêutico veterinário.

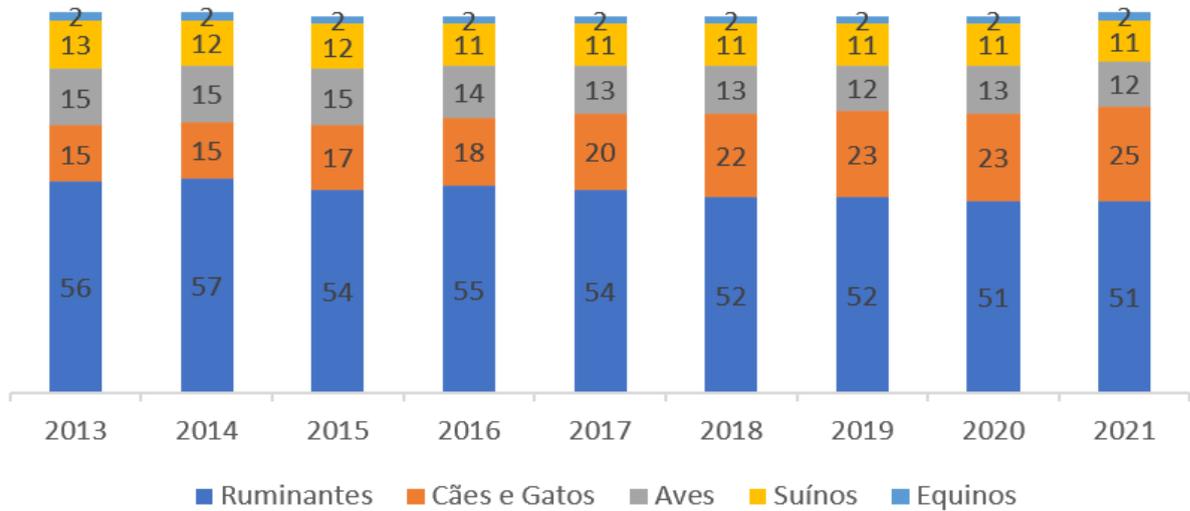


Fonte: Adaptado de SIDAN, (2021a).

Ao analisar os dados presentes no gráfico (Figura 7), verifica-se que o segmento farmacêutico veterinário apresentou uma taxa de crescimento anual composta de 9,65% no período compreendido entre os anos de 2013 a 2021, o que mostra a relevância desse setor industrial para a economia brasileira. Esses números mostram que, mesmo estando em um cenário econômico crítico, durante e após a pandemia de Covid-19, o setor conseguiu manter a tendência de crescimento. Isso foi possível devido ao *boom* das *commodities*, que gerou um aumento no índice de medicalização dos animais de produção, visto a necessidade de atender a elevada demanda e manter o padrão de qualidade exigidos pelos órgãos reguladores. Além disso, assim como observado a nível global, no Brasil, o aumento da criação de animais domésticos, bem como o maior cuidado com eles, também foi um fator que contribuiu para esse crescimento.

Na Figura 8, observa-se a representatividade por espécie de animal, no faturamento apresentado pela indústria farmacêutica veterinária, no mercado brasileiro, no período compreendido entre 2013 a 2021.

Figura 8 – Representatividade por espécie (%) no faturamento nacional apresentado pelo mercado farmacêutico veterinário.



Fonte: Adaptado de SIDAN (2021a).

Ao analisar os dados da Figura 8, constata-se que as espécies de ruminantes e cães e gatos são as duas principais na participação do faturamento nacional da indústria farmacêutica veterinária. Só a espécie de ruminantes corresponde a mais da metade do faturamento nacional obtido ao longo dos anos apresentados, e isso ocorre, pois o Brasil possui o maior rebanho bovino comercial do mundo e apresenta-se como o principal exportador de carne bovina, segundo pesquisa realizada pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), no ano de 2020 (CASAGRANDE, 2021). Devido essa expressividade econômica, os produtores investem mais em produtos, medicamentos e vacinas para acelerar o ganho de peso, nutrir e deixar os animais saudáveis, a fim de conseguirem se manter competitivos no mercado, ao fornecerem animais aptos para o consumo e dentro dos requisitos exigidos pelos órgãos regulamentadores de cada país (COPANEMA *et al.*, 2007).

Ao observar o gráfico (Figura 8), percebe-se, que das espécies apresentadas, a de cães e gatos é a única que apresentou crescimento consecutivo da taxa de representatividade ao longo dos anos de 2014 a 2021. Este dado reflete o aumento no número de animais de companhias, identificado a nível global e nacional, conforme descrito anteriormente. Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET), o Brasil, no ano de 2021, apresentou uma população de animais de estimação de 149,6 milhões, o que corresponde a uma média geral de crescimento acumulado de 3,6%, quando comparado ao ano de 2020, sendo a espécie de gatos a que apresentou maior porcentagem de crescimento (5,9%). Com isso, conclui-se que o setor de *pets* consiste em um ramo promissor para as indústrias farmacêuticas veterinárias e incentiva o segmento a investir em inovações que visam atender

essas espécies.

Conforme visto nos dados apresentados (Figuras 6 e 7), o mercado farmacêutico veterinário tem se mostrado promissor e com tendências de crescimento ao longo dos anos. Segundo relatório anual de 2023 da *The Business Research Company*, as principais empresas que fornecem medicamentos veterinários para atender a crescente demanda do mercado são *Merck & Co. Inc.*, *Zoetis Inc.*, *Eli Lilly and Company*, *Bayer AG*, *Boehringer Ingelheim GmbH*, *Perrigo Company PLC.*, *Virbac SA*, *Dechra Pharmaceuticals PLC.*, *CevaSanteAnimale e Aratana Therapeutics*. No Brasil, o Grupo Ourofino se destaca, consistindo na maior companhia nacional de saúde animal da América Latina, a qual, atua em todo o território brasileiro e mantém exportação para 15 países (OUROFINO SAÚDE ANIMAL, 2021).

Visto a relevância da indústria farmacêutica veterinária no mercado global e nacional, é importante que as empresas estejam atentas aos desafios e oportunidades que o setor tem a proporcionar. A resistência a antibióticos apresentada pelos animais, por exemplo, tem se tornado uma crescente ameaça ao segmento farmacêutico. Isso pois, para conter o avanço deste problema, alguns países já tomaram iniciativas em suas regulamentações, como é o caso da China que proibiu o uso de antibióticos em rações a partir de 2020 e o Brasil, que proibiu a utilização de três promotores de crescimento para uso na produção de suínos, sendo eles: tilosina, tiamulina e lincomicina. Com isso, as empresas devem traçar estratégias diante tais restrições, a fim de não deixar que elas impactem de forma negativa a atuação da companhia no mercado (THE BUSINESS RESEARCH COMPANY, 2021).

De modo que, para se manterem no mercado e com uma atuação cada vez maior, as empresas farmacêuticas veterinárias devem seguir as tendências do setor que remetem à inovação. O investimento em pesquisa e desenvolvimento é essencial para uma indústria do segmento farmacêutico, e traçar parcerias com outras instituições com a finalidade de desenvolver produtos inovadores, é uma opção viável, que já vêm sendo aplicada por algumas companhias. A empresa alemã, *Bayer Animal Health*, por exemplo, firmou parceria com a espanhola VLPbio, para descobrir e produzir uma solução imunoterapêutica como opção para o tratamento animal. Além disso, investir em medicamentos de fácil administração, como os comprimidos mastigáveis, expandir a atuação em mercados emergentes e ampliar o comércio eletrônico são algumas oportunidades para ganhar participação no mercado, aumentar os lucros e se manter consolidada em um mercado cada vez mais competitivo (THE BUSINESS RESEARCH COMPANY, 2021).

5. PESQUISA E DESENVOLVIMENTO

A indústria farmacêutica veterinária, embora encontra-se em constante crescimento no mercado, possui desafios que exigem ações inovadoras para que consiga atender as demandas e a competitividade comercial. Para isso, o departamento de pesquisa e desenvolvimento (P&D) consiste em um setor fundamental para este segmento, pois realiza atividades estratégicas que visam fornecer soluções inovadoras, para o desenvolvimento de medicamentos novos e mais eficazes, que promovam a sanidade animal (BARRETO, 2013).

Visto que os medicamentos inovadores são os que trazem, de fato, maiores lucros para uma empresa, ter uma gestão eficiente do setor de P&D é essencial para promover a inovação no portfólio de produtos e serviços de uma empresa. A ação de inovar consiste em fornecer ao mercado produtos, processos ou serviços novos ou significativamente melhorados, que promovam novidade ou aperfeiçoamento no ambiente produtivo e/ou social (BARBOSA, 2017).

Na indústria farmacêutica, podem ocorrer diferentes tipos de inovações, classificadas de acordo com o grau de mudanças e novidades que trazem para determinado setor. A inovação implementada de forma incremental ocorre quando são realizadas pequenas adaptações ou modificações em um produto ou processo já existente. Já, quando uma nova molécula é desenvolvida, um novo fármaco elaborado ou um processo replanejado, a inovação pode ser caracterizada como radical ou inovação de ruptura. No Quadro 1, observa-se um exemplo de como a inovação pode ser classificada em uma indústria farmacêutica, com base na síntese química de um medicamento (BARBOSA, 2017).

Quadro 1 – Classificação para inovação farmacêutica baseada na rota da síntese química de um medicamento.

Inovação de Ruptura	Inovação Incremental
Descoberta	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolvimento de novo princípio ativo ao redor de estrutura química já conhecida; - Novas indicações de uso para entidades químicas já conhecidas (novo alvo); - Novas associações de formulações; - Duplicação de produtos já comercializados que agregam valor ao produto já existente (genérico ou similar).
Identificação de nova substância ativa (princípio ativo)	
Invenção	
Obtenção de nova molécula derivada de análises estrutura-atividade (novo fármaco)	
Inovação Radical	
Nova formulação farmacêutica/composto (novo medicamento)	

Fonte: Adaptado de Barbosa (2017).

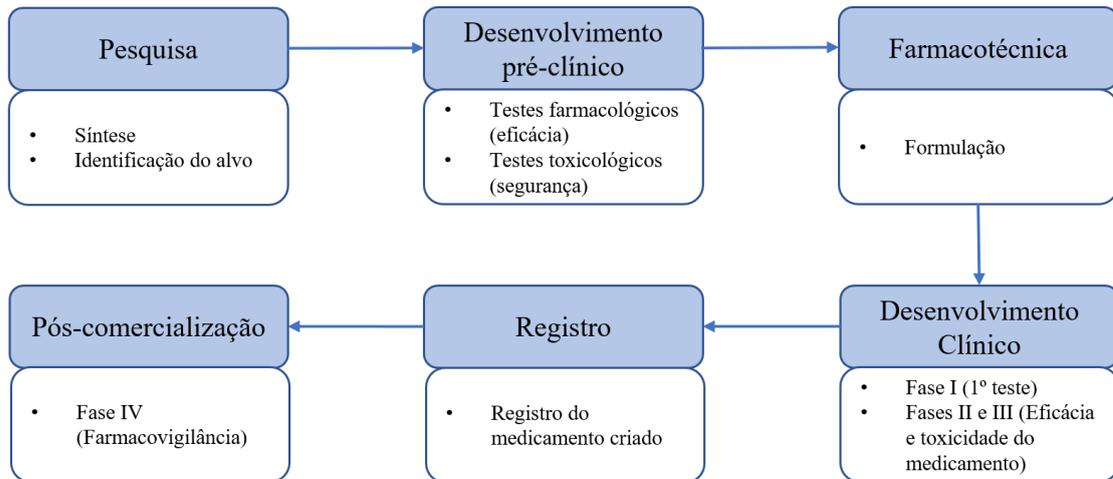
Além da síntese química, também é comum observar ações inovadoras em outras categorias da indústria farmacêutica, como em tecnologia, produto, processo, organização e *marketing*. A inovação tecnológica consiste em utilizar diferentes mecanismos tecnológicos no desenvolvimento de novas moléculas que podem se tornar um fármaco. Para isso, utiliza-se metodologias computacionais de bioinformática e quimioinformática, além de procedimentos relacionados à biotecnologia, engenharia genética, proteômica e genômica (SILVA, 2009).

A inovação de produtos pode ocorrer em diferentes aspectos, como: no desenvolvimento de um medicamento em uma forma farmacêutica (solução, suspensão, comprimido, pós, emulsões etc.) diferente da já existente; em novas matérias-primas e em diferentes concentrações; em mudanças terapêuticas, como dose e frequência de administração; em novos frascos e embalagens; dentre outros. Já a inovação de processo pode ser derivada da inovação de produto, ou ocorrer como uma ação de melhoria, e envolve a utilização de novos equipamentos, parâmetros, métodos etc. (SILVA, 2009).

As inovações organizacional e de *marketing* estão relacionadas com ações estratégicas que visam manter e aumentar o alcance da empresa, em âmbitos sociais e econômicos. Alguns exemplos de inovação a nível organizacional consiste em novos métodos de integração com fornecedores e de relações externas; novos procedimentos operacionais e de controle; novas práticas de gestão do conhecimento; novos modelos de estrutura organizacional referentes às atividades diárias de trabalho e aos colaboradores. A inovação de *marketing*, por sua vez, está voltada para a competitividade do mercado e envolve ações de expansão para novos mercados, diferenciação de produtos, serviços, canais e pessoas (SILVA, 2009).

A atualização tecnológica de uma indústria ocorre a partir da aplicação dessas ações inovadoras nos diversos segmentos presentes na organização. Quando trata-se da elaboração de novos produtos, o setor de pesquisa & desenvolvimento é o responsável por manter essa atualização, através da utilização de formulações e metodologias analíticas eficazes, que atendem aos planos estratégicos da empresa. Com isso, este departamento lidera o gerenciamento de todo projeto relacionado ao desenvolvimento de novos produtos, que, para saúde humana, consiste nas etapas apresentadas na Figura 9 (BARRETO, 2013).

Figura 9 – Etapas para o desenvolvimento de medicamentos humanos.



Fonte: Adaptado de Nasciutti (2012).

Na fase de pesquisa, o setor de P&D avalia se as ideias estabelecidas pela equipe de *marketing*, instituições de pesquisa, consultorias e etc., são tecnicamente viáveis e se há a necessidade de desenvolvimento do novo produto. Assim que as análises necessárias são realizadas e a viabilidade do projeto verificada, as informações são inseridas em um relatório, preparado em conjunto com o departamento de *marketing*. Após ser aprovado, a área de P&D elabora um orçamento e um planejamento, a fim de controlar as despesas e os pagamentos que serão necessários durante a execução do projeto (BARRETO, 2013).

Ainda na fase de pesquisa, com a comprovação da viabilidade técnica e estando o projeto aprovado, o setor de P&D parte para o estudo prático. Para isso, são realizadas análises, testes e ensaios biológicos, com a finalidade de descobrir moléculas candidatas a fármacos, com base no alvo terapêutico que o medicamento irá atuar. A correta determinação do alvo terapêutico é importante, pois as estratégias usadas para o desenho estrutural dos novos padrões moleculares são baseadas nesse alvo, a fim de se obter um reconhecimento molecular eficiente (NASCIUTTI, 2012).

Passada a etapa dos procedimentos de pesquisa e triagem para obtenção do perfil farmacológico, inicia-se a fase do projeto denominada de desenvolvimento pré-clínico. Nessa etapa, o fármaco em desenvolvimento é avaliado por meio de estudos em sistema *in vitro* e em animais (*in vivo*), a fim de verificar a eficácia e os efeitos adversos que podem se manifestar como riscos potenciais de segurança, sendo possível avaliar a toxicidade e cinética que o candidato a fármaco apresenta no organismo utilizado no teste (NASCIUTTI, 2012).

Esses estudos são realizados conforme as exigências estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) e os resultados obtidos são imprescindíveis para que o projeto evolua

para a fase de ensaios clínicos. Dessa forma, para obtenção dos dados necessários, são administradas doses do fármaco em desenvolvimento e, em seguida, acompanha-se a interação destes no organismo do animal. O monitoramento ocorre através de coletas programadas de sangue e urina, para análises de concentrações plasmáticas e metabólitos gerados. O estudo do material é realizado por meio de métodos analíticos como: radioimunoensaio, cromatografia, espectrometria de massa, técnicas fotométricas e fluorimétricas (NASCIUTTI, 2012).

Na fase seguinte, o departamento de P&D realiza estudos farmacotécnicos para obter e viabilizar novas formulações adequadas e estáveis, seja para o fármaco em desenvolvimento, ou para projetos de melhorias em produtos já existentes (BARRETO, 2013). Com isso, o objetivo da farmacotécnica é transformar as substâncias medicamentosas, preparadas e testadas nas fases anteriores, em formas farmacêuticas, obtidas através de técnicas adequadas de manipulação. Para isso, são realizados estudos que envolvem o preparo das formas farmacêuticas, coadjuvantes usados, incompatibilidade físico-químicas, dentre outros (FUNDAÇÃO EDUCACIONAL “MANOEL GUEDES”, 2022).

A fase de desenvolvimento clínico é conduzida em pacientes ou em voluntários sadios, com a finalidade de avaliar um novo tratamento proveniente de um candidato a fármaco. O estudo clínico compreende o período que corresponde, desde quando a substância é administrada pela primeira vez, até quando se consegue dados que demonstrem a eficácia e segurança terapêutica do medicamento em grandes grupos de população. Os estudos clínicos são divididos em quatro fases distintas, sendo que as três primeiras ocorrem durante essa etapa de desenvolvimento (NASCIUTTI, 2012).

A fase I possui o intuito de avaliar a segurança e toxicidade do medicamento em seres humanos, a fim de se observar a tolerância e determinar a posologia segura. A pesquisa é realizada com um número pequeno de voluntários jovens, sadios, frequentemente de 20 a 80 pessoas. O teste compreende na administração de diferentes quantidades do composto, para que seja possível determinar a dose em que a toxicidade surge primeiro (LYNCH, 2022).

Já na fase II, o objetivo é avaliar a eficiência terapêutica ou preventiva do medicamento, intervalo de dose e metabolismo, a fim de determinar se o composto é ativo contra a doença-alvo. Para isso, utiliza-se uma população selecionada de pacientes para realizar os estudos, em média de 100 a 300 pessoas. A pesquisa analisa aspectos como curva-resposta, tipo de paciente, frequência da dose e etc., a fim de se obter requisitos de segurança e eficácia e determinar uma faixa dose-resposta adequada (LYNCH, 2022; NASCIUTTI, 2012).

Na fase III, são realizados estudos de eficácia e segurança comparativa, através da ampliação do número de amostras e do tempo de tratamento. A pesquisa é conduzida em

populações maiores e mais heterogêneas, frequentemente centenas a milhares de pessoas, a fim de se ter uma amostra em condições próximas à realidade do uso clínico proposto para o medicamento. Além disso, nesta fase também ocorre a comparação da resposta obtida pelo fármaco com os tratamentos existentes, placebo ou ambos. Os estudos podem ocorrer em múltiplos locais de pesquisa e com a participação de muitos médicos, o que promove a diversidade de amostras e permite a detecção de efeitos, bons e ruins, que podem não ter sido observados nas fases anteriores (LYNCH, 2022; NASCIUTTI, 2012).

Após a coleta de dados suficientes que comprovem a eficácia e segurança do fármaco, inicia-se a fase de registro, que consiste em solicitar ao órgão regulamentador vigente, a aprovação do medicamento para uso e comercialização (LYNCH, 2022). Nesta etapa, o setor de P&D é responsável por fornecer toda documentação referente aos estudos realizados nas fases anteriores, que serão utilizados na elaboração do Relatório Técnico e Dossiê de Registro para submissão na solicitação de registro (BARRETO, 2013). Nos EUA, o órgão responsável pela aprovação de novos produtos farmacêuticos é a *Food and Drug Administration* (FDA) e no Brasil, trata-se da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para fármacos humanos e do MAPA, para fármacos veterinários.

A última etapa, denominada de pós-comercialização, trata-se da fase IV dos estudos clínicos, que corresponde à vigilância pós-comercialização (farmacovigilância). Este estudo ocorre após o medicamento ser aprovado pelo órgão regulamentador e ser comercializado, abrangendo populações e períodos de tempos mais longos do que as fases anteriores. O objetivo da pesquisa nesta fase consiste em detectar efeitos adversos incomuns ou que aparecem lentamente, que não foram reconhecidos anteriormente devido ao tempo menor de observação. Além disso, como o estudo não é realizado em pacientes selecionados, ocorre um aumento da probabilidade de ocorrência dos efeitos adversos, sendo possível analisar também subpopulações especiais, como gestantes, crianças e idosos (LYNCH, 2022).

As etapas descritas anteriormente refletem desde a criação e estudos clínicos até o lançamento de um novo produto farmacêutico no mercado, o que leva, em média, quatorze anos (NEVES, 2022). Na indústria farmacêutica veterinária, essas etapas também são seguidas no desenvolvimento de um novo medicamento, com exceção dos estudos pré-clínicos e de fase I, devido ao fato do teste clínico ser realizado direto nas espécies-alvo. Com isso, para os medicamentos veterinários, o processo de estabelecer a segurança e eficácia do produto ocorre de forma mais rápida, o que pode contribuir para que tempo entre bancada e mercado seja de dois a três anos mais curto, quando comparado com o lançamento de medicamentos humanos (AHMED; KASRAIAN, 2002).

6. PROCESSO PRODUTIVO

Visto a dinâmica de evolução e crescimento da indústria farmacêutica veterinária apresentada no capítulo 3, é importante aprender como funciona o processo produtivo utilizado na fabricação de um medicamento, a fim de entender a atuação do segmento frente às necessidades da sociedade, aos desafios do mercado e aos problemas internos enfrentados dentro da própria indústria. Para isso, neste capítulo serão descritas as etapas referentes ao fluxo produtivo seguido para a fabricação de fármacos de um modo geral, visto que as etapas produtivas, tanto para saúde humana quanto animal são semelhantes.

No contexto da Engenharia Química, neste capítulo serão apresentadas informações relativas ao fluxo produtivo seguido nas indústrias farmacêuticas, com foco nas conversões químicas e nas operações unitárias realizadas, além das características operacionais dos principais equipamentos utilizados na execução destes processos.

De um modo geral, o processo produtivo para fabricação de medicamentos pode ser dividido em duas etapas: produção primária e produção secundária. A etapa primária consiste na obtenção do princípio ativo do fármaco e a fase secundária, na fabricação do medicamento em sua forma farmacêutica final, a que será comercializada (NEVES, 2022).

6.1. Produção de Princípios Ativos

O princípio ativo de um fármaco, usualmente conhecido como ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), consiste em um produto químico utilizado na fabricação de medicamentos. Este ativo, possui função importante na composição do fármaco, pois trata-se de uma substância biologicamente ativa dentro do medicamento, responsável por atuar diretamente no alvo terapêutico e causar o efeito desejado no tratamento de determinada doença (SANDOO, 2020).

A composição de todo medicamento pode ser dividida em dois componentes gerais. O primeiro compreende no composto principal formado pelos IFAs e o segundo, trata-se do excipiente, uma substância inativa, que serve como um veículo de transporte para os ativos. Se um medicamento possuir a forma farmacêutica de um xarope, por exemplo, o excipiente corresponde ao líquido utilizado na formulação do fármaco, que transporta os IFAs pelo organismo, até que o ativo alcance as vias necessárias para agir no alvo terapêutico (SANDOO, 2020).

De acordo com Neves (2022), o processamento e obtenção dos ingredientes

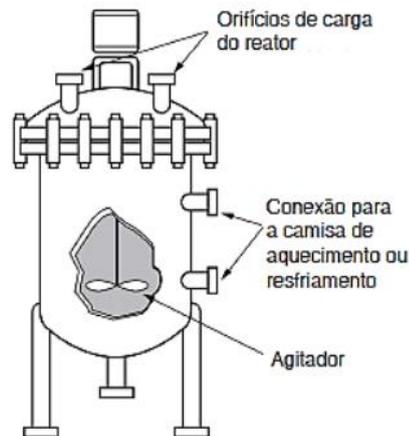
farmacêuticos ativos pode ser realizado por três métodos principais: síntese química, biotecnologia ou extração.

6.1.1. Síntese química

A primeira etapa realizada no processo de obtenção dos IFAs, consiste em preparar as matérias-primas que serão utilizadas na formulação do ativo. Os compostos separados são transportados para a sala de formulação e encaminhados para a alimentação do reator, onde ocorrem as reações de síntese química. Na indústria, os reatores típicos utilizados nesse processo são: em batelada, de jato com reciclo interno e autoclaves de batelada, sendo o de batelada, o mais empregado no segmento farmacêutico (SANDOO, 2020).

O reator descontínuo (batelada), possui modo de operação caracterizado pela entrada dos reagentes nos orifícios de carga do reator, ocorrência das reações químicas durante o tempo de permanência dentro do equipamento e saída do produto quando o processo termina (FOGLER, 2014). Na Figura 10, observa-se uma representação esquemática de um reator batelada simples.

Figura 10 – Configuração típica de um reator batelada simples homogêneo.



Fonte: Fogler (2014).

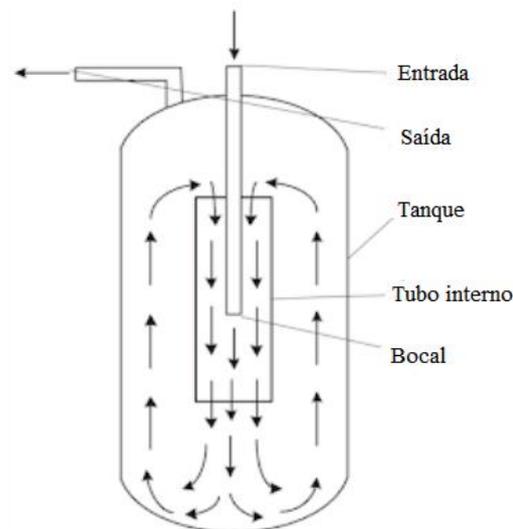
Esse tipo de reator, por operar no modo batelada, apresenta grande flexibilidade de uso, pois pode ser empregado em diversos tipos de reações, como líquido/líquido simples, reações em fase líquida complexas com catálise e reações com reagentes fortes e halogênios. Os utilizados no processo de síntese química, geralmente são compostos de jaquetas ou serpentinas que permitem o controle de temperatura pela circulação de fluidos de aquecimento ou resfriamento, como vapor, óleo, água, dentre outros. Além disso, esses reatores costumam ter

agitadores acoplados que auxiliam na conversão do processo, pois a agitação da mistura contribui para uma boa transferência de massa, o que favorece a reação. Por fim, estes equipamentos operam comumente em temperaturas entre -25°C e $+160^{\circ}\text{C}$ e pressão reduzida de até 6 bar (NEVES, 2022).

Como a contaminação é um fator de grande preocupação na indústria farmacêutica, as características de operação e construção do equipamento, faz com que os reatores em batelada sejam amplamente utilizados neste segmento industrial. Isso pois, esses reatores são normalmente construídos em aço inoxidável ou aço maciço, revestido com vidro e disposto na área de produção em posições que facilitam o processo de limpeza. Além disso, a versatilidade no uso, como descrito anteriormente, permite que uma mesma linha de produção seja usada para fabricação de diferentes tipos de substâncias farmoquímicas, sendo necessário apenas um processo de limpeza eficiente entre as operações subsequentes (SANDOO, 2020).

O reator de jato com reciclo interno (*jet loop reactor*) possui circuito fechado de operação e consiste em uma variação de um reator de tanque agitado continuamente, sendo usado para reações gás/líquido em altas pressões. Segundo Warmeling, Behr e Vorholt (2016), o reator possui um canal interno para entrada dos reagentes em forma de jato e um circuito de reciclo interno, que recicla parte da mistura reacional, transportando-a entre catalisadores e retornando com essa fração reacional para a entrada do equipamento, conforme pode-se observar na Figura 11. Com isso, o reator permite que a reação de síntese química seja intensificada pelo processo em catálise, além de promover um excelente desempenho de mistura, o que é aplicado em sistemas de reação multifase limitados por transferência de massa.

Figura 11 – Configuração típica de um reator de jato com reciclo interno.



Fonte: Adaptado de Warmeling, Behr e Vorholt (2016).

De acordo com Sandoo (2020), as autoclaves de batelada é um tipo de reator de batelada, usado, tanto em processos envolvendo reações de alta pressão quanto para alimentações sólidas ou pastosas. Ainda de acordo com esses autores, em relação às condições de funcionamento, podem operar em pressões acima de 345 bar e temperatura acima de 500°C, sendo normalmente equipados com um sistema de agitação de acionamento magnético que contribui para uma troca de calor uniforme.

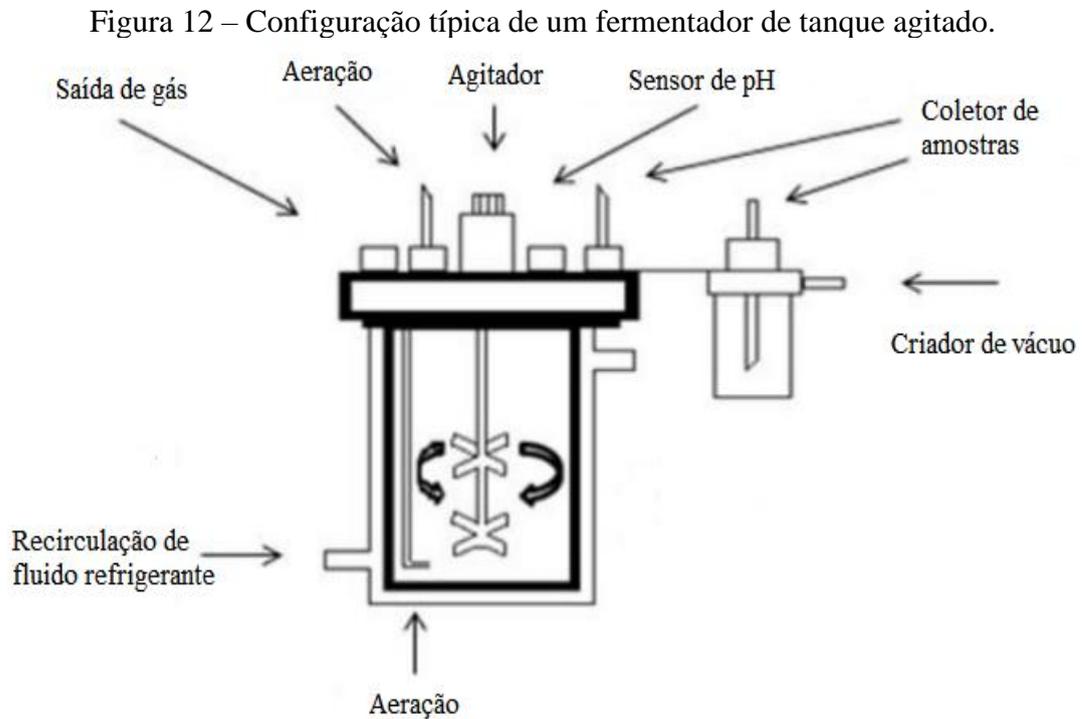
6.1.2. Síntese bioquímica

A síntese bioquímica realizada por meio da fermentação consiste em uma biotecnologia utilizada na fabricação de antibióticos, vitaminas, nutrientes terapêuticos e esteroides. Nesse método, para realização do processo de fermentação, utiliza-se o cultivo de microrganismos como bactérias, leveduras, fungos ou células animais e vegetais e a reação ocorre dentro de um fermentador, também denominado de biorreator. O processo inicia com o caldo de nutrientes e os microrganismos cultivados sendo alimentados no fermentador, a operação é conduzida em bateladas em larga escala e com rigoroso controle de temperatura (NEVES, 2022).

Existem diferentes tipos de fermentadores que podem ser empregados no processo de fermentação para produção de ativos farmacêuticos. A escolha do modelo mais adequado é realizada conforme características operacionais necessárias para conduzir a reação bioquímica nas condições que favoreçam a obtenção do produto. Isso pois, o processo fermentativo é caracterizado por rápidas taxas de crescimento, que podem causar problemas de transferência de massa e calor, sendo este problema mitigado com a utilização de tanque agitado ou aspergido. Porém, ambos equipamentos são utilizados para fermentação aeróbica, sendo necessário um outro modelo de tanque para processos anaeróbicos (SANDOO, 2020). Com isso, de um modo geral, o projeto de um fermentador deve garantir que o processo ocorra de forma asséptica e que proporcione condições operacionais que atendam a três requisitos principais: mistura adequada, boa transferência de oxigênio do ar para o microrganismo e remoção de calor (CANDIA-SANCHEZ *et al.*, 2017).

Segundo Shillitoe, Mason e Smith (2003), o modelo mais simples de fermentador consiste no de tanque aberto, onde os microrganismos são dispersos no meio nutritivo e o controle de temperatura pode ser executado com o auxílio de serpentinas de resfriamento. Para esse tipo de biorreator, pode-se utilizar um cobertor de espuma de dióxido de carbono para impedir a entrada de ar no interior do tanque durante a fase anaeróbia da fermentação. O tanque agitado constitui outra opção de fermentador, que possui a vantagem de favorecer as

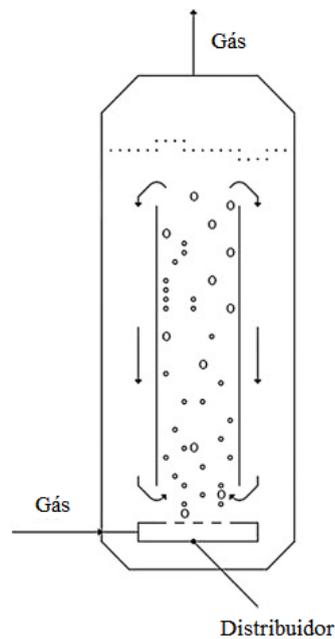
transferências de calor e massa devido ao melhor controle de temperatura e dissolução de gases, promovidos pela agitação. Em processos aeróbicos, pode-se injetar ar por tubos perfurados ou por um bico aspersor único. Na Figura 12, observa-se a representação de um tanque agitado.



Fonte: Adaptado de Candia-Sanchez *et al.* (2017).

Existem também os modelos de biorreatores em que a transferência de calor e massa é proporcionada pelo movimento de gás no meio líquido, sendo eles, o tanque aerado e o fermentador do tipo *air-lift*. Esses equipamentos possuem vantagens de aplicação, como a redução do risco de contaminação do sistema, por não apresentarem agitadores, e o fato da própria corrente de ar proporcionar resfriamento durante o processo de fermentação. A diferença entre eles consiste na forma em que o gás é injetado no equipamento. No tanque aerado, o gás é introduzido no fundo, por meio de um bocal ou placa perfurada, e as bolhas ascendentes que se formam podem ser novamente dispersas no sistema, através de placas defletoras horizontais. Já o fermentador *air-lift*, como pode-se observar na Figura 13, possui dois compartimentos que dividem o líquido presente no reator. O gás é introduzido em uma dessas partes do líquido formando uma mistura líquido-gás menos densa que se desloca para cima (*riser*), conseqüentemente, a parte mais densa, livre de gás, se move para o fundo (*downcomer*), proporcionando com isso, o movimento da mistura (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

Figura 13 – Configuração típica de um fermentador *air-lift*.



Fonte: Neves (2022).

Realizado o processo de fermentação, que pode ocorrer no período de 12 horas a uma semana, o caldo fermentado é encaminhado para a última etapa operacional que consiste na recuperação do produto. Para esta fase, pode-se utilizar métodos de extração com solvente, precipitação direta e troca iônica ou de adsorção. No primeiro método, um solvente orgânico é empregado com o objetivo de remover o ativo farmacêutico do caldo fermentado. A precipitação direta ocorre com o auxílio de um metal pesado, que em contato com o ativo, forma um precipitado que é separado do caldo por meio de um processo de filtração. Por fim, no método de troca iônica ou de adsorção, o ativo é separado do caldo quando entra em contato com uma resina de troca iônica, adsortiva ou carvão ativado, sendo separado posteriormente por um solvente (NEVES, 2022).

6.1.3. Extração

No processo de extração, ingredientes farmacêuticos podem ser obtidos através de fontes naturais, como raízes e folhas de plantas, glândulas animais e fungos parasitas. Esses ativos extraídos, podem ser utilizados na composição de tranquilizantes, antialérgicos, insulina e morfina, na obtenção de plasma sanguíneo e derivados. Para realização do processo, utiliza-se solventes orgânicos, que além de extrair o ativo de interesse, também removem óleos e gorduras por meio da dissolução, o que permite a obtenção do produto e eliminação de possíveis

contaminantes (NEVES, 2022).

O método de extração é aplicado em menor escala e ao longo dos anos vem sendo substituído pelas reações de síntese ou sendo aplicada em conjunto com uso de biotecnologia, para obtenção de drogas de interesse a partir de organismos geneticamente modificados (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

6.2. Purificação de princípios ativos

Terminado os processos de obtenção dos ingredientes farmacêuticos ativos, o produto resultante das operações descritas anteriormente, pode conter, além da substância farmacêutica, materiais de alimentação não reagidos, solventes e quaisquer aditivos de reação adicional. Por isso, faz-se necessário o uso de operações unitárias que promovam a recuperação do ativo de interesse e eliminem os contaminantes existentes (NEVES, 2022). Segundo Sandoo (2020), os métodos típicos empregados nesse processo de separação consiste na destilação, uso de membranas, cristalização, filtração, centrifugação e secagem, os quais, são descritos brevemente como:

- Destilação – processo térmico usado para separar espécies líquidas por evaporação, devido às diferentes temperaturas de ebulição existentes entre os materiais. A destilação em batelada, flash e por colunas de destilação fracionada são as frequentemente usadas no processamento de IFAs.
- Membranas – na indústria farmacêutica, este método é empregado quando o processo é acionado por pressão. Uma das maneiras pelas quais as membranas são usadas é por filtração de fluxo direto que consiste na passagem da solução de alimentação através de uma membrana, onde as partículas são retidas por captura física ou absorção. Essas membranas estão comumente disponíveis em cartuchos que contêm a membrana ou podem ser encontradas como cápsulas descartáveis.
- Cristalização – na maioria dos processos sintéticos, os IFAs encontram-se no estágio sólido, podendo ser utilizado esse método para recuperação desses compostos. A cristalização é uma operação que inclui uma variedade de etapas para isolamento de sólidos, como resfriamento, evaporação, concentração, precipitação de reação, precipitação de mudança de pH e precipitação de mudança de solvente.
- Filtração – pode-se utilizar esse método para separar um IFA sólido de uma mistura

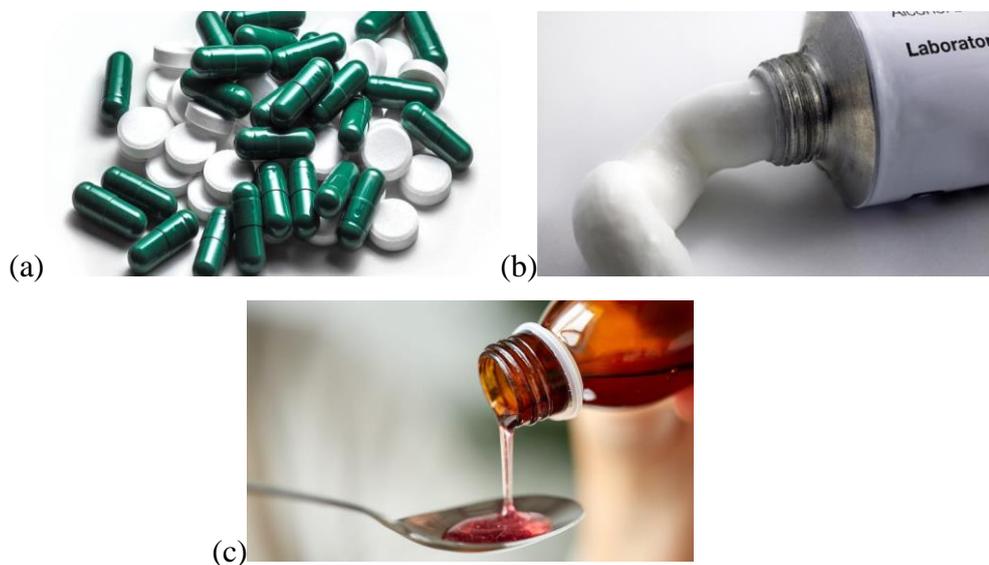
sólido/líquido. Um filtro *calmic* ou de bolsa pode ser usado para remover pequenas quantidades de sólidos, mas para quantidades maiores é usado um filtro *nutsche*.

- Centrifugação – o princípio de uma centrífuga é criar força centrífuga suficiente para empurrar o líquido através de um meio filtrante que o separa do sólido. Quatro tipos de centrífugas são usados na fabricação de IFAs, sendo elas: as de descarga vertical superior, as de eixo horizontal, as de eixo vertical e as de descarga descascadora.
- Secagem – após a recuperação do IFA dos subprodutos da reação, ainda pode haver umidade proveniente do solvente da reação. Os secadores são usados para vaporizar o solvente e produzir um pó seco do princípio ativo. A secagem do IFA na forma de pó seco pode ser vital para a dosagem precisa de alguns produtos farmacêuticos, como comprimidos ou cápsulas.

6.3. Produção de fármacos

A produção secundária na obtenção de um medicamento consiste na fabricação do fármaco em sua forma farmacêutica final, que pode estar no estado sólido, semissólido ou líquido. Comprimidos, cápsulas, cremes, pomadas e soluções são alguns exemplos das formas farmacêuticas que um medicamento assume para ser comercializado, conforme ilustrado na Figura 14 (NEVES, 2022).

Figura 14 – Formas farmacêuticas no estado sólido (a), semissólido (b) e líquido (c).



Fonte: Hipolabor (2022); Grupo Biocentro (2020); BFB Digital (2016).

Conforme visto no capítulo 4, a forma farmacêutica de um medicamento é decidida na fase de projeto, quando o fármaco está sendo desenvolvido. Para isso, um dos fatores que contribui para essa decisão está relacionado ao tipo de efeito que o fármaco exerce no organismo, sendo ele local ou sistêmico. Os efeitos locais são obtidos quando o fármaco é aplicado de forma direta no local onde se deseja a ação terapêutica, como o olho, nariz ou pele, por exemplo. Já os efeitos sistêmicos, procedem da entrada do fármaco no organismo, através da circulação sistêmica e do transporte sanguíneo, para o sítio celular onde ocorrerá a ação terapêutica (ALLEN JÚNIOR, V. L.; POPOVICH, G. N.; ANSEL, C. H, 2013).

Além da forma farmacêutica, a via de administração, que consiste no modo que um medicamento entra em contato com o organismo, trata-se de outro fator importante a se considerar no desenvolvimento de um fármaco. Os medicamentos podem ser administrados pelas vias oral, retal, sublingual, injetável, dermatológica, nasal, oftálmica, dentre outras, e a escolha é realizada com base na análise das vantagens e desvantagens que cada via apresenta em um tratamento específico. No Quadro 2, observa-se as principais formas farmacêuticas usadas de acordo com a via de administração do medicamento (DOMENICALI, 2019).

Quadro 2 – Vias de administração e suas principais formas farmacêuticas.

Via de administração	Formas farmacêuticas
Oral	Comprimidos; cápsulas; soluções; xaropes; elixires; suspensões; magmas; géis; pós
Sublingual	Comprimidos; pastilhas; gotas (soluções)
Parenteral	Soluções; suspensões
Percutânea, transdérmica	Pomadas; cremes; géis; bombas de infusão; pastas; emplastos; pós; aerossóis; loções; adesivos transdérmicos; discos; soluções
Conjuntival	<i>Inserts</i> ; lentes de contato; pomadas
Ocular, auricular	Soluções; suspensões
Nasal	Soluções; <i>sprays</i> ; inalantes; pomadas
Pulmonar	Aerossóis; soluções
Retal	Pomadas; supositórios; géis
Vaginal	Soluções; pomadas; espumas; géis; comprimidos; óvulos; esponjas; <i>inserts</i>
Uretral	Soluções supositórios.

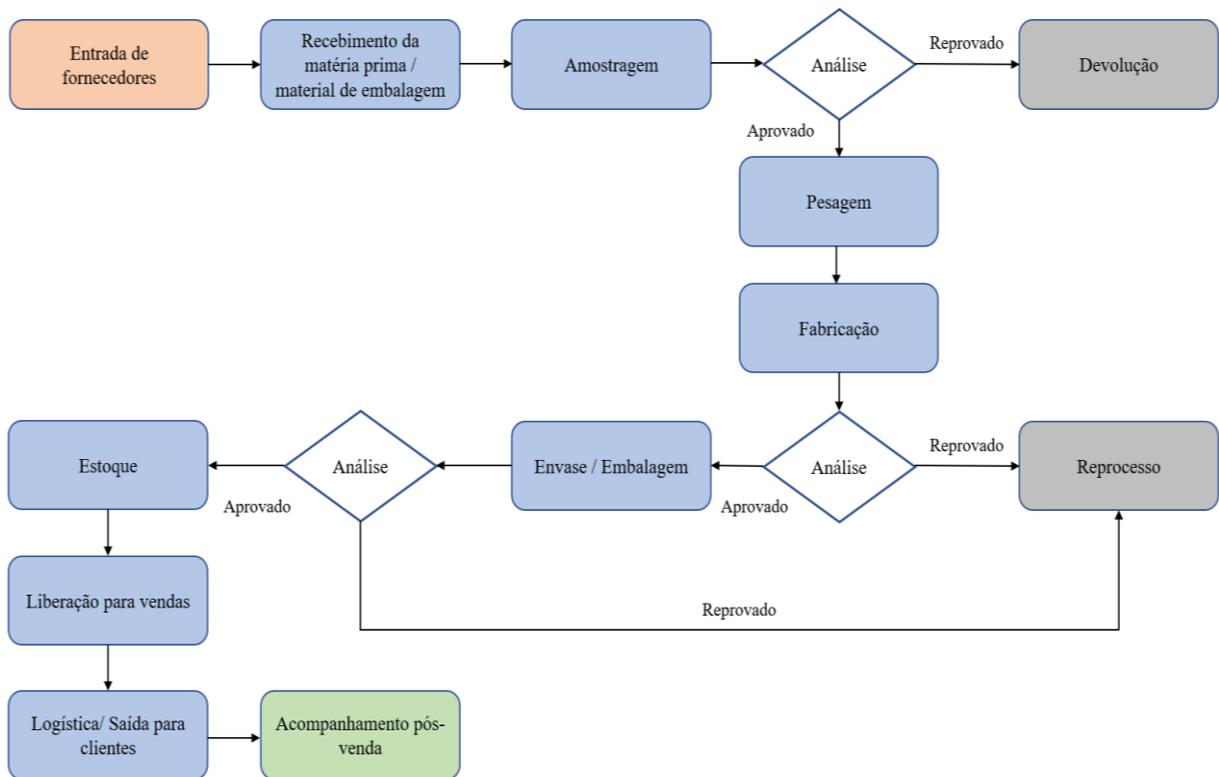
Fonte: Adaptado de Allen Júnior, Popovich e Ansel (2013).

A escolha da forma farmacêutica e a via pela qual um fármaco será administrado, deve levar em consideração o tempo de ação e liberação do ativo e a facilidade de aplicação, principalmente quando trata-se de medicamentos veterinários. Isso pois, a pluralidade de espécies, com diferenças significativas em peso e tamanho, também influencia na seleção da via de administração mais viável e de maior aceitação do organismo do animal. A via de administração oral, por exemplo, é a que apresenta maior aplicabilidade nos humanos, por serem fáceis de produzir e administrar, menos dispendiosos, não causar dor na aplicação e possuir riscos de infecção reduzidos por não precisar de agulha. No entanto, nem sempre essas facilidades são observadas para o uso veterinário, como pode-se observar no elevado volume que os comprimidos para animais possuem, por serem fabricados considerando o peso do animal, tornando difícil a administração do mesmo.

Segundo Oliveira (2015), como medida alternativa da via oral para animais, as suspensões consistem em uma forma farmacêutica convencional de rápida absorção e fácil deglutição, sendo necessário apenas a correção do sabor para que haja maior adesão do animal ao fármaco. O sabor é escolhido conforme as especificidades de cada espécie, como por exemplo: os pássaros gostam do sabor de frutas, os cães de frutas, doces ou carne e os cavalos preferem sabor de maçã. Dessa forma, para facilitar a aplicação, pode-se administrar o medicamento na água dos animais, tendo a atenção de colocar as dosagens recomendadas para se ter o efeito terapêutico esperado.

As etapas de produção seguidas para fabricar um medicamento são estabelecidas de acordo com a forma farmacêutica do fármaco. No entanto, para fabricação de qualquer medicamento, independente de sua forma, um fluxo produtivo geral é seguido, como pode-se observar na Figura 15.

Figura 15 – Fluxo geral seguido para fabricação de medicamentos.



Fonte: Adaptado de Santos (2019).

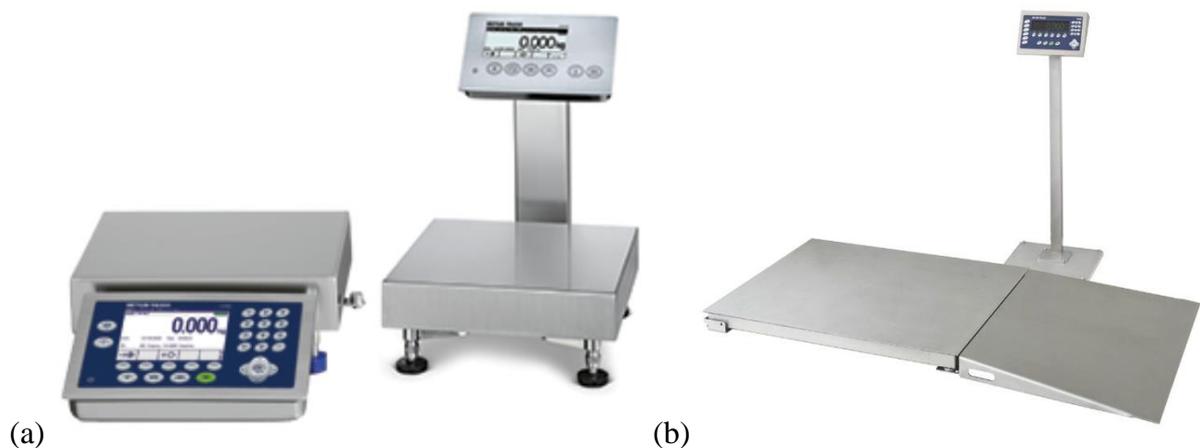
Ao analisar o fluxograma, verifica-se que o fluxo de produção seguido na fabricação de um medicamento inicia-se com a entrada dos insumos na cadeia produtiva através dos fornecedores. De um modo geral, os insumos consistem em matéria-prima, materiais de envase e embalagem, equipamentos, laboratório terceiro e prestação de serviços. A escolha dos fornecedores desses insumos é o primeiro passo na escala de produção e é realizada pautada na determinação de um que forneça materiais e serviços de qualidade e que atendam às especificações necessárias para a fabricação de um produto. Feito isso, os insumos passam pela etapa de qualificação e caso comprovado o atendimento aos requisitos estabelecidos, a compra é realizada (SILVA, 2022).

Assim que a matéria-prima é recebida, ela passa por um processo de identificação e amostragem, na qual o setor de controle de qualidade retira uma amostra para realizar as análises visuais e laboratoriais necessárias, a fim de verificar se as características físicas, químicas e microbiológicas estão dentro das especificações estabelecidas nas fichas técnicas de produção. Em caso de aprovação, a matéria-prima é identificada geralmente com nome, código, datas de aprovação, fabricação e validade, e número de lote. Em seguida, é disposta em armazéns apropriados que operam conforme as Boas Práticas de Fabricação até a emissão de

ordem para produção. Em caso de reprovação, a matéria-prima recebe a mesma identificação e fica segregada em um local específico para posteriormente ser devolvida ao fornecedor (SANTOS, 2019).

A etapa seguinte consiste na fase de pesagem das matérias-primas necessárias para a fabricação de determinado fármaco que consiste nos ingredientes farmacêuticos ativos e os demais compostos usados na formulação que são conhecidos como excipientes ou adjuvantes, e podem ter a função de diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, agentes molhantes, dentre outros (ALVES, 2011). Esses ingredientes, normalmente são quantificados em massa e o processo é realizado com a utilização de balanças e cabines de pesagem. Como a sensibilidade e precisão dos equipamentos de medida tendem a diminuir com o aumento da capacidade, é comum nas indústrias farmacêuticas a utilização de um conjunto de balanças. A determinação da capacidade máxima desses instrumentos é feita com base no tamanho dos lotes produzidos nas plantas e as quantidades necessárias na formulação do fármaco (NEVES, 2022). As balanças modernas podem ser integradas a sistemas de gerenciamento controlados por computador e impressoras, o que permite o processo de identificação e etiquetagem dos lotes em momento simultâneo à pesagem, contribuindo para maior integridade de dados dentro do fluxo de informações da empresa (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003). Na Figura 16 é possível observar modelos de balanças comumente utilizados na indústria farmacêutica.

Figura 16 – Modelo de balanças utilizadas na indústria farmacêutica (a) de bancada e (b) de piso.

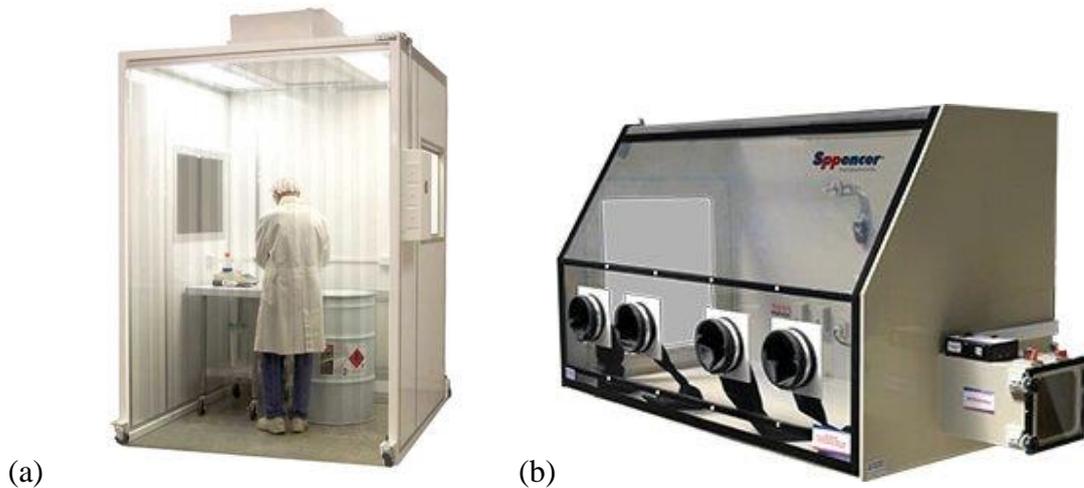


Fonte: Mettler-Toledo (2023a); Mettler-Toledo (2023b).

Todo o processo de pesagem deve ser seguido de uma limpeza eficiente de todos os equipamentos, utensílios e locais, na qual a matéria-prima fica exposta, sempre antes e após a

realização da pesagem de cada insumo, respeitando os procedimentos internos e especificações da empresa, a fim de evitar a contaminação cruzada. As cabines de pesagem são usadas com o objetivo de isolar o ambiente na qual a matéria-prima fica exposta, com o intuito de evitar a contaminação do material com as partículas suspensas no ar e dispostas no ambiente. A Figura 17 apresenta dois modelos de cabines que podem ser empregadas na indústria farmacêutica, sendo a primeira utilizada em pesagens gerais e a segunda em pesagens com substâncias que necessitam de uma atmosfera controlada.

Figura 17 – Cabines de pesagem utilizadas na indústria farmacêutica (a) de contenção e (b) do tipo *Enclosure*.



Fonte: Hemco (2023); Hipperquímica (2023).

Segundo Neves (2022), as matérias-primas após serem pesadas, são acondicionadas em embalagens apropriadas, lacradas e dispostas em gaiolas lacradas contendo apenas um lote de produto, para evitar contaminações cruzadas. Santos (2019) ressalta que o processo de pesagem é realizado conforme a ordem de produção elaborada pelo setor de planejamento e controle de processo, sendo que essa ordem deve estar acompanhada do documento que contém a fórmula padrão usada para fabricação de determinado medicamento. Esse documento contém as quantidades que são usadas de cada insumo, sendo responsabilidade do setor de controle de produção verificar previamente se todos os lotes das matérias-primas a serem usadas estão dentro do prazo de validade. Além disso, a fórmula padrão também possui o passo a passo de todo o procedimento que deve ser realizado durante as etapas de produção do fármaco, e contém espaços para que sejam feitos registros de data, horário, responsável pela ação, observações, dentre outros, a fim de manter a rastreabilidade de todo o processo produtivo. Tanto a ordem de produção quanto a fórmula padrão devem ser seguidos conforme consta no registro do órgão

regulamentador, a ANVISA para saúde humana e o MAPA para saúde animal, sendo que ambos devem seguir os parâmetros estabelecidos pelo órgão competente.

Após serem pesadas, as matérias-primas são encaminhadas para a área produtiva, a fim de se iniciar a etapa de fabricação do medicamento. As gaiolas que contém os insumos pesados, possuem passagem interna direta do almoxarifado para o ambiente da produção, com o intuito de minimizar riscos de contaminação com o ambiente durante o processo de transporte. Nessa etapa, dois fatores são de extrema importância para conduzir o processo de fabricação dentro dos padrões de qualidade esperados, sendo eles a identificação e a limpeza. No ambiente produtivo, todos os equipamentos, utensílios e recipientes contendo matéria-prima devem estar identificados com o nome do produto em fabricação, número do lote e dosagem. Além disso, antes de se iniciar qualquer processo na fabricação de um novo lote, é necessário a verificação de que todos os equipamentos, materiais de manipulação e a sala de produção estejam devidamente limpos e livres de qualquer resquício de um outro material, a fim de evitar a contaminação cruzada (SANTOS, 2019). Após certificação de que todos os parâmetros produtivos estão dentro dos requisitos estabelecidos, inicia-se a etapa de fabricação que segue etapas distintas conforme a forma farmacêutica que será obtida, a qual serão discutidas nos tópicos posteriores.

Assim que a etapa de formulação do medicamento é finalizada, uma amostra do composto formulado é encaminhado para a realização de análises físicas, químicas e microbiológicas pelo controle de qualidade, a fim de verificar se o fármaco atende aos parâmetros estabelecidos na ficha de especificação, que geralmente podem incluir aspecto, odor, peso médio, densidade, viscosidade, teor do ativo, identificação de microorganismos, dentre outros. Caso seja identificado qualquer tipo de irregularidade dentro desses parâmetros, faz-se necessário encaminhar o produto para o reprocessamento, quando for possível realizar esta ação, ou para o descarte correto do lote, caso não seja possível, de forma técnica ou econômica, o reprocessamento. Se aprovado, o fármaco é encaminhado para as fases de envase e embalagem (SANTOS, 2019).

O processo de envase consiste apenas no processo de dispor o medicamento em sua embalagem final e seu formato varia de acordo com a forma farmacêutica que está sendo envasada, conforme será visto posteriormente. As embalagens utilizadas nessa fase são classificadas em primária e secundária. A primária consiste nos que têm contato direto com o medicamento, como os recipientes, no qual o produto é depositado, com suas respectivas tampas e lacres. Já a secundária, trata-se da embalagem externa, que acondiciona uma ou mais embalagens primárias em seu interior, além dos materiais anexos ao produto como rótulos,

bulas, cartuchos, dosadores, aplicadores, dentre outros (BRASIL, 2009). Segundo Neves (2019), a forma da embalagem primária varia de acordo com a forma farmacêutica do fármaco, podendo ser empregados tubos, frascos, blísteres, bisnagas, sachês e outros. Vale ressaltar que todos esses materiais também passam por inspeções e análises de qualidade antes de serem utilizados neste processo de embalagem, principalmente os primários, que por estarem em contato direto com o produto acabado, podem provocar alterações nas propriedades físicas e químicas do fármaco, e até mesmo reduzir a eficácia do medicamento, caso apresentem não conformidades (SANTOS, 2019).

Após ser embalado, amostras do produto acabado passa por uma nova fase de análise visual e laboratorial realizada pelo controle de qualidade, a fim de verificar se o medicamento em sua embalagem final atende aos parâmetros estabelecidos na ficha de especificação do produto. Se aprovado, o produto é encaminhado para o estoque e assim que liberado pelo departamento de garantia da qualidade, o lote fica disponível para distribuição no mercado. Se reprovado, realiza-se um estudo de viabilidade para decidir se é viável realizar o reprocessamento, caso não seja, o produto segue para destruição (SANTOS, 2019).

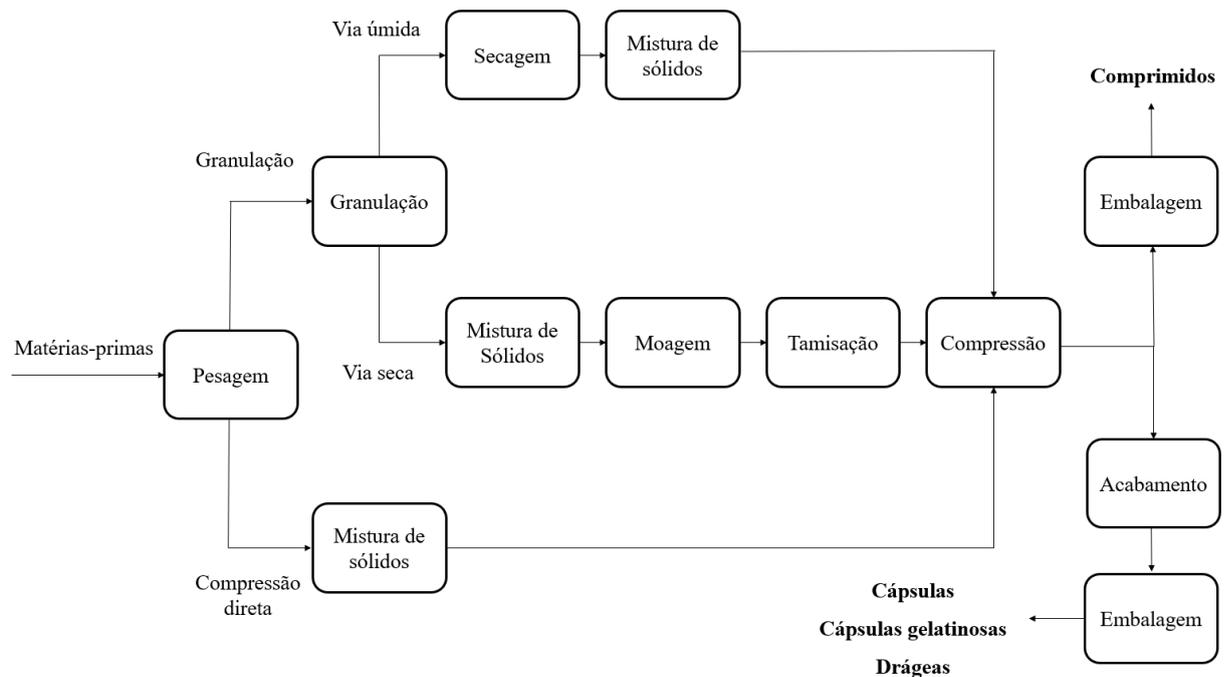
Vale ressaltar, que todo fluxo produtivo de materiais, ocorre simultaneamente com o fluxo de informações dispostas, tanto em sistemas de gerenciamento quanto em documentos físicos. Dessa forma, assim que termina a produção do medicamento, toda informação referente às ações realizadas durante a fabricação, dispostas no documento da fórmula padrão, são encaminhadas para o setor de garantia da qualidade que verifica se todos os procedimentos foram seguidos adequadamente (SANTOS, 2019). Caso o processo tenha ocorrido conforme procedimento, dentro das Boas Práticas de Fabricação, e os registros tenham sido preenchidos de acordo com as boas práticas de documentação, o lote é liberado e inicia-se a fase de saída do fluxo produtivo. Nesta etapa, o produto acabado entra no processo de logística, na qual é encaminhado para o depósito e distribuído conforme as vendas realizadas. O ciclo se encerra com a utilização do medicamento pelo cliente e com o acompanhamento pelo time de pós-venda, a fim de realizar o atendimento aos clientes, e nos casos em que há reclamações e/ou devolução de produtos, conduzir as informações até a equipe responsável por realizar as investigações necessárias para identificação da causa raiz que gerou o problema.

Visto como funciona o fluxo geral seguido na fabricação de um medicamento, nos tópicos abaixo serão descritos as etapas de fabricação específicas que são utilizadas para obtenção das formas farmacêuticas sólidas, semissólidas e líquidas.

6.3.1. Sólidos

Segundo Alves (2011), os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas que variam em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, em características de desintegração e dissolução, dentre outros aspectos estabelecidos conforme sua finalidade de uso e método de fabricação. Além dos comprimidos, as cápsulas consistem em outro sólido farmacêutico convencional e ambos geralmente são preparados com o auxílio de adjuvantes. As etapas produtivas seguidas para fabricação desses sólidos correspondem a três técnicas básicas: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta, conforme representadas na Figura 18 (ALVES, 2011).

Figura 18 – Etapas de produção de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos).



Fonte: Adaptado de Neves (2022).

Conforme observado no fluxograma (Figura 18), para a produção de sólidos orais, após a etapa de pesagem, as matérias-primas podem seguir por três tipos de vias de produção. A primeira, consiste na utilização do método de granulação que trata-se de um processo industrial em que pequenas partículas se agregam formando partículas maiores. Esta técnica é utilizada com o intuito de prevenir a segregação dos constituintes da mistura de pós, melhorar as propriedades de fluxo e compactação da mistura, reduzir a geração de poeira tóxica durante o manuseio dos materiais, melhorar o armazenamento e transporte, dentre outros. A granulação

pode ocorrer por via úmida ou seca, que é escolhida conforme o uso ou não de soluções ligantes, ou aglutinantes, aquosas ou alcoólicas (NEVES, 2022).

6.3.1.1. Granulação por via úmida

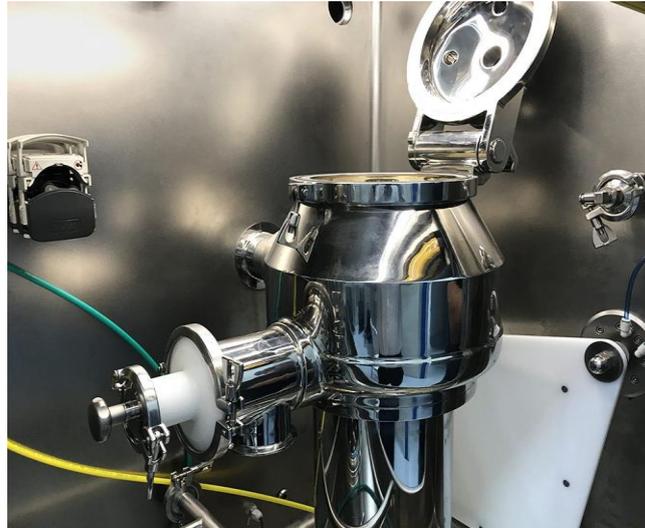
De acordo com Alves (2011), a granulação por via úmida é realizada em quatro etapas, sendo elas: o umedecimento dos pós, a granulação da massa úmida, a secagem do granulado obtido e a calibração do granulado seco em grãos de tamanho uniforme. Para promover o umedecimento, um agente aglutinante em forma de solução é adicionado na mistura de pós para formar uma massa úmida ou grânulos com uma adequada umidade. A solução utilizada não pode ser tóxica ou incompatível com as especificações de formulação do fármaco, e deve ser volátil o suficiente para ser removida de forma fácil durante a fase de secagem. Em grande parte dos processos, a solução utilizada é a água, podendo ser empregado também, de modo individual ou misturado, o álcool etanol e o isopropanol. Os solventes orgânicos são usados quando se processa medicamentos com ativos sensíveis à água, como uma forma alternativa para a granulação seca, ou quando é necessário um tempo mais rápido de secagem (BERNARDES, 2006). No método tradicional, a massa formada com a adição da solução é passada por um tamis ou placa perfurada, a fim de se obter vários grânulos que seguem para o processo de secagem (ALVES, 2011).

Nas indústrias farmacêuticas são usados equipamentos que realizam o mecanismo de granulação descrito anteriormente, que podem operar em batelada, semibatelada ou sistema contínuo, através da utilização de granuladores de alto e baixo cisalhamento, mais empregados nas indústrias, e também o *spray drying* e extrusores (NEVES, 2022). Para a escolha do granulador, aspectos como características do grânulo a ser obtido e economia de energia são fatores que influenciam na decisão, visto que cada tipo de equipamento apresenta vantagens e desvantagens de uso.

Segundo Neves (2022), os grânulos obtidos dos granuladores de baixo cisalhamento (low-shear granulators) são caracterizados como menos densos e mais porosos que os de alto cisalhamento. Os equipamentos que compõem essa classificação de baixo cisalhamento são representados pelos:

- Granuladores mecanicamente agitados: promovem a mistura dos pós secos com a solução através da movimentação das lâminas ou pás que existem no interior do equipamento, resultando na granulação do material. Um exemplo consiste nos misturadores planetários, conforme modelo representado na Figura 19;

Figura 19 – Granulador mecanicamente agitado - Misturador planetário.



Fonte: Nicomac (2023).

- Granuladores rotativos: operam através da rotação do equipamento que contém o pó em torno de um único eixo, promovendo a granulação da mistura. Um exemplo consiste nos misturadores em V, representado na Figura 20;

Figura 20 – Granulador rotativo - Misturador em V.

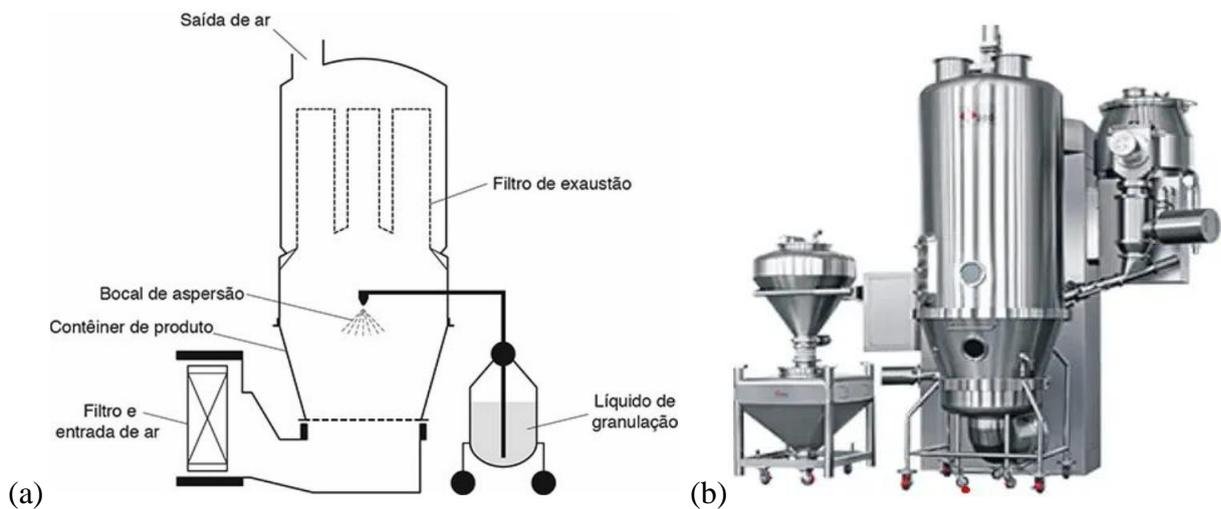


Fonte: Filtra Vibración (2023).

- Granuladores de leito fluidizados: neste granulador, conforme pode-se observar na Figura 21, as partículas são fluidizadas pelo uso de uma corrente de ar filtrado, que geralmente é aquecido. Sobre essas partículas, a solução de granulação é atomizada por um bocal e a fluidização promovida pelo ar, gera também a mistura dos pós com o

líquido, sem que as partículas toquem nos filtros localizados no topo do equipamento. Esses filtros possuem o intuito de regular a pressão dentro do equipamento e impedir a saída das partículas. O mecanismo da granulação é obtido quando o líquido aspergido entra em contato com as partículas de pó tornado-as úmidas, com isso, as partículas ganham aderência umas às outras quando se colidem, formando assim, os grânulos do tamanho desejado. O atomizador é desligado assim que os grânulos atingem o tamanho especificado para a produção de determinado fármaco, sendo mantido o ar fluidizante para que ocorra a secagem do granulado. Esse mecanismo da granulação e secagem ocorrerem em um mesmo equipamento, consiste em uma vantagem da utilização dos granuladores de leito fluidizado (NEVES, 2022; SILVA, 2019).

Figura 21 – Granulador de leito fluidizado: (a) configuração, (b) modelo.



Fonte: Aulton e Summers (2016); Nano (2023).

Os granuladores de alto cisalhamento (*high-shear granulators*) são utilizados com mais frequência nas indústrias farmacêuticas devido os grânulos obtidos com o processo serem menores e densos, características estas, que são desejáveis nas etapas subsequentes de mistura e compressão. Nesse processo, um impelidor e um triturador são usados para agitar, misturar e granular o material em uma cuba cilíndrica ou cônica fechada (NEVES, 2022). De acordo com Silva (2019), as hélices mantêm a agitação do pó dentro do recipiente fechado e o líquido de granulação é adicionado através da abertura presente na tampa do equipamento. As lâminas rotatórias presentes dentro da cuba se movimentam em uma velocidade maior que o impelidor, e com isso, promovem a mistura da solução com o pó seco, através da consolidação e coesão das partículas, e fragmentam os aglomerados excessivos. Após a formação da massa úmida, o

cutelo auxiliar (tritador) é acionado com o intuito de quebrar a massa para formar um leito de material granular e mais homogêneo.

Nesse tipo de granulador, o aglutinante pode ser adicionado na forma seca junto com a mistura de pós, e nesse caso, somente a água é utilizada como líquido de granulação. Esse mecanismo consiste em uma vantagem desse tipo de equipamento, pois a adição de aglutinante seco, elimina etapas de processamento adicionais, tornando melhor o processo de dispersão do líquido e reduzindo perdas (SILVA, 2019).

Segundo Neves (2022), conforme a posição do impelidor, os granuladores de alto cisalhamento podem ser horizontais ou verticais. Os verticais são mais comuns de serem utilizados nas indústrias farmacêuticas, por serem versáteis, fáceis de usar, permitirem integração com sistemas de limpeza, sanitização e esterilização, como WIP (*wash-in-place*) e CIP (*clean-in-place*), dentre outros. Na Figura 22, está representado um modelo de granulador vertical de alto cisalhamento.

Figura 22 – Granulador vertical de alto cisalhamento.



Fonte: L.B Bohle (2023).

Terminada a etapa de granulação, o granulado formado é descarregado sobre um tamis com um tamanho de malha desejado para auxiliar na desintegração de aglomerados grandes. Em seguida, os grânulos são encaminhados para a fase de secagem, que pode ser realizada em um secador de leito fluidizado ou em uma estufa. O leito fluidizado geralmente é o mais empregado em escala industrial, pois o atrito dos grânulos entre si e com o equipamento resulta em grânulos mais finos do que no método de secagem em estufa (SILVA, 2019).

Após a fase de calibração os grânulos são submetidos a misturadores para que ocorra uma mistura com os excipientes que fazem parte da composição do comprimido, que funcionam como desagregante e diluente, e também com os agentes lubrificantes que melhoram a fluidez do pó, impedindo que ocorra aderência nas matrizes e punções, além de produzirem comprimidos brilhantes (GUILHERME, 2015; REZENDE, MOL E PEREIRA, 2015). Os misturadores empregados na indústria farmacêutica podem ser classificados de acordo com sua concepção mecânica, podendo ser: de cuba móvel, como os misturadores em V; de cuba rotativa associada a um elemento de agitação ou separação interna; cuba fixa com agitação, como os misturadores planetários; de cuba fixa com sistema de agitação múltipla; e misturadores a ar (leitos fluidizados) (NEVES, 2022). Nas Figuras 19, 20 e 21, apresentadas anteriormente, é possível observar os misturadores planetário, em V e de leito fluidizado, respectivamente.

Realizada a mistura final dos componentes, a mistura de sólidos é levada às compressoras ou prensas de comprimidos. O funcionamento desses equipamentos se baseia na existência de uma matriz com punções superiores e inferiores que realiza a compactação do pó, de modo a forçar as partículas a se aproximarem, adquirindo a forma de comprimido na geometria desejada. Para realização desse processo, podem ser utilizadas prensas hidráulicas, de punção única e rotatórias (NEVES, 2022). Na Figura 23 está representado um modelo de prensa rotatória para compressão.

Figura 23 – Prensa rotatória para compressão.



Fonte: Romaco (2023).

Segundo Rezende, Mol e Pereira (2015), nessa fase são realizados controles de qualidade em processo, como dureza, friabilidade, peso médio e desintegração, a fim de certificar que os comprimidos estão dentro das especificações. Terminada a compressão, os comprimidos simples seguem para a fase de embalagem. Já outros tipos de comprimidos, que possuem uma estrutura mais propícia a degradação, podem ser encaminhados para a próxima fase, onde serão revestidos ou drageados (NEVES, 2022).

Sendo o comprimido aprovado após as análises de controle de qualidade, a próxima etapa consiste na embalagem. Para esse tipo de forma farmacêutica sólida, podem ser utilizados frascos ou blísteres como forma de acondicionamento final. Os frascos são recipientes de vidro ou plástico e são fechados com tampas de rosca ou pressão. Trata-se de um tipo de embalagem que apresenta menor custo de produção, porém, que apresenta desvantagens que devem ser levadas em consideração no momento de escolha, como imprecisão da quantidade de comprimidos inseridos em cada frasco, maior dificuldade na detecção de comprimidos quebrados e permitir uma deterioração mais rápida do medicamento, devido a necessidade frequente de abrir e fechar o frasco durante o período de consumo. Já os blísteres, popularmente conhecidos como cartela de comprimidos, são formados por um filme de material termoplástico, geralmente PVC, com bolhas que permitem a acomodação do medicamento. Essas bolhas são criadas por formadores cilíndricos de movimento contínuo ou por placas planas de movimento cíclico. Assim que o comprimido é emblistado, o filme plástico é selado a quente por uma folha de cobertura de alumínio temperado com plástico laminado ou revestimento adesivo (NEVES, 2022). Na Figura 24 está representado um modelo de blisteadora automática que pode ser empregado em uma indústria farmacêutica.

Figura 24 – Modelo de uma máquina de blíster automática.



Fonte: Encapsulando (2023).

6.3.1.2. Granulação por via seca

O segundo método empregado na fabricação de comprimidos consiste na granulação por via seca, na qual, não utiliza-se solução aglutinante durante o processo de granulação e a mistura não precisa passar pela etapa de secagem. Trata-se de uma técnica aplicada para fármacos que possuem compostos em sua fórmula, sensíveis à umidade ou que não são bem comprimidos após a granulação úmida (NEVES, 2022). Segundo Bernardes (2006), nesse método, a granulação de partículas ocorre através de altas pressões, podendo ocorrer por meio de dois processos principais: prensagem ou rolos compactadores. No processo de prensagem, a mistura de pós é compactada dentro de um molde prensa, formando um briquete e no de rolos compactadores, a mistura de pós é comprimida entre dois rolos, para produzir uma folha laminada de material (escamas).

Terminada a granulação, o produto é encaminhado para a etapa de moagem, que consiste no emprego de técnicas que promovem a desintegração desses materiais compactados, com o intuito de reduzir o tamanho das partículas. Esse processo pode ocorrer em moinhos de pinos, martelos, moinhos a jato ou de micronização. Na Figura 25 observa-se um modelo de moinho do tipo martelo que pode ser usado na indústria farmacêutica (NEVES, 2022).

Figura 25 – Modelo de um moinho do tipo martelo.



Fonte: Anchor Mark (2023).

Após passarem pelo processo de moagem, os grânulos seguem para a etapa de tamisação, onde são passados por peneiras em vibração ou dispostas em braços giratórios, para

que as partículas possam ser classificadas e selecionadas de acordo com o diâmetro especificado para composição de determinado comprimido. Terminado esse processo, o produto segue para as etapas de compressão e embalagem, conforme descrito anteriormente. (NEVES, 2022).

6.3.1.3. Compressão direta

A técnica de compressão direta é empregada em apenas três etapas: a pesagem dos pós que compõem a formulação, a mistura destes e a compressão, em que os processos são realizados de forma semelhante às aplicadas nas etapas de granulação, conforme descrito anteriormente (ALVES, 2011). A produção de comprimidos por esse método possui muitas vantagens quando comparado com o de granulação. Isso ocorre, principalmente, devido ao processo produtivo ser mais direto, sendo necessário executar menos etapas para obtenção do produto desejado. Essa vantagem, consiste em um fator de interesse nas empresas, pois em processos industriais, cada etapa adicional significa a necessidade de mais equipamentos, operadores, espaço, consumo de energia, validações de processos, custos adicionais, além do fato de que a cada etapa, o rendimento da produção pode diminuir e as chances de se ter produtos fora da especificação aumentam (SAUSEN; MAYORGA, 2013).

Em decorrência da vantagem produtiva, outros benefícios também são adquiridos com a aplicação da compressão direta, sendo eles: aumento da estabilidade do fármaco que podem degradar com a umidade e/ou com a exposição ao calor, presentes na etapa de granulação, sendo um método indicado para compostos termolábeis e sensíveis a umidade; otimização da desintegração dos comprimidos que pode resultar em liberação mais rápida do fármaco; menos probabilidade de mudanças nos perfis de dissolução; dentre outros. No entanto, mesmo diante tais vantagens, a compressão direta não pode ser aplicada apenas como uma forma de simplificar o processo, é necessário uma avaliação crítica das matérias-primas envolvidas, das propriedades de fluxo das misturas de pós e dos efeitos das variáveis da formulação na compressibilidade (SAUSEN; MAYORGA, 2013).

O comprimido produzido pode passar por outras etapas de processo caso sejam comercializados em forma revestida ou em cápsulas. O revestimento é utilizado nos casos em que é desejável alterar algumas características existentes no comprimido em sua versão final, como mascaramento de cor, odor e sabor de medicamentos, melhor aparência, proteção química ou física, controle da liberação dos fármacos, facilidade de deglutição, proteção da mucosa gastrointestinal a substâncias irritantes, dentre outras. O processo consiste na aplicação de uma camada de revestimento sobre os comprimidos e é realizado com o auxílio de uma série de

turbinas de aço inoxidável, ferro galvanizado ou cobre, sendo parcialmente abertas na frente. A operação é caracterizada pelo movimento giratório moderado da turbina, para que os comprimidos tombem uns sobre os outros enquanto entram em contato com a solução atomizada que irá promover o revestimento dos comprimidos. Durante esse processo, pode ser usado um fluxo de ar aquecido para acelerar a secagem dos comprimidos (NEVES, 2022).

A etapa de encapsulamento é realizada com o intuito de isolar o composto ativo do fármaco através de uma barreira material obtida pelo uso das cápsulas. O objetivo de realizar tal processo, consiste em adicionar propriedades ao medicamento, como o mascaramento de características organolépticas indesejáveis, a fácil identificação devido a variadas cores e tamanhos, a boa disponibilidade da substância ativa, dentre outros (MORENO; ABREU, 2019). Além disso, esse método é empregado quando é necessária a liberação controlada do fármaco no organismo, no qual as cápsulas funcionam como barreira no interior do organismo, permitindo a liberação do composto ativo farmacêutico diretamente no local que corresponde ao alvo terapêutico, que pode ser uma célula, tecido ou região. A vantagem principal dessa liberação controlada, consiste em amenizar os efeitos tóxicos que uma liberação direta causaria ao paciente, pois nesses casos, a concentração do ativo pode ser alta, a fim de causar o efeito terapêutico desejável (SÁ, 2014).

Segundo Neves (2022), para realizar o processo de encapsulamento são utilizadas cápsulas, normalmente feitas de gelatina, que consistem em invólucros preenchidos com substâncias ativas e/ou inertes que fazem parte da composição do medicamento. A depender da composição, as cápsulas podem ser duras ou moles, sendo que as duras são as mais empregadas na indústria farmacêutica. As cápsulas duras consistem em duas seções cilíndricas pré-fabricadas, com extremidades arredondadas, que se encaixam.

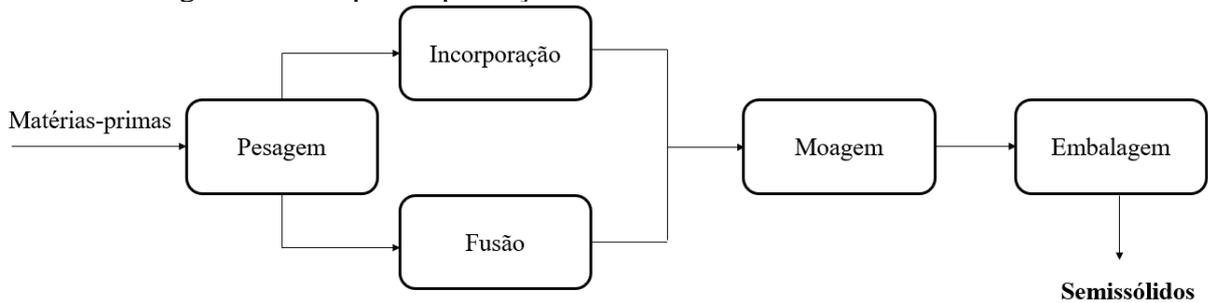
No mercado existem diversos modelos de máquinas encapsuladoras, sendo que as empresas escolhem a que melhor se adapta aos medicamentos fabricados. No caso das cápsulas duras, de forma simplificada, esses equipamentos recebem como entrada as cápsulas rígidas ainda vazias, introduzem a dosagem específica de pó do fármaco em uma das seções cilíndricas e finaliza com o encaixe da outra seção (NEVES, 2022). Terminado então esse processo, as cápsulas são encaminhadas para a etapa de embalagem.

6.3.2. Semissólidos

Segundo Aurea (2016), os medicamentos na forma farmacêutica semissólida, como cremes e pomadas, consistem em preparações tópicas usadas para aplicação na pele ou em

certas mucosas, a fim de proporcionar uma ação local ou penetração percutânea dos ativos do fármaco, ou são usadas com o intuito de promoverem uma ação emoliente ou protetora. As etapas de produção dessa forma farmacêutica, estão representadas na Figura 26.

Figura 26 – Etapas de produção de formas farmacêuticas semissólidas.



Fonte: Adaptado de Neves (2022).

Após serem pesadas, as matérias-primas são encaminhadas para o setor de produção e são submetidas, de um modo geral, a várias etapas de homogeneização, aquecimento, moagem e resfriamento até a obtenção da fórmula farmacêutica (LUTEBARK, 2010). Na etapa de incorporação, as matérias-primas são misturadas em tanques de agitação e homogeneização de aço inox, até a formação de uma mistura uniforme. O processo pode ocorrer com a incorporação de sólidos ou de líquidos a uma base, em quantidades que estejam dentro da capacidade de incorporação da base (ALLEN JÚNIOR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

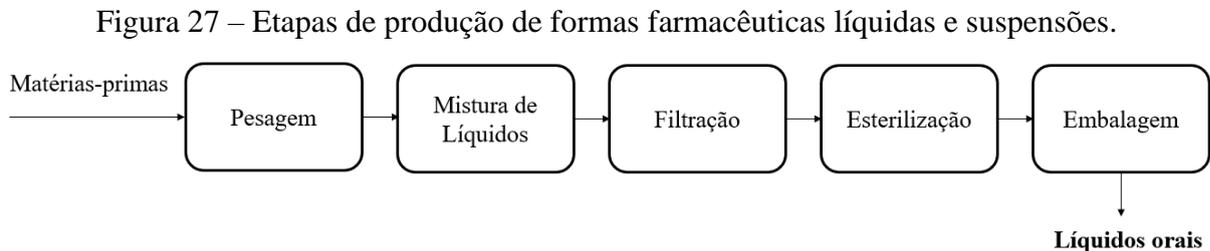
Em alternativa ao método de incorporação, a mistura pode ser submetida à etapa de fusão, que consiste na combinação e fusão de todos ou parte dos componentes da fórmula farmacêutica do medicamento em tanques de dupla camisa com aquecimento a vapor e agitação. Essa operação é caracterizada pelo aquecimento da mistura, que é mantida sob agitação constante até que ocorra a homogeneização, seguida das fases de resfriamento e solidificação. O método de fusão empregado, depende das propriedades físicas dos componentes presentes na mistura, podendo ocorrer a fusão de todos componentes de forma conjunta, mas com aumento de temperatura lento; aplicar o procedimento de fusão no componente com menor ponto de fusão e acrescentar os demais em ordem crescente de ponto de fusão, de modo que o primeiro componente fundido exerça ação solvente sobre os outros; dentre outros mecanismos utilizados para compostos com propriedades críticas. Realizado esse processo de homogeneização da mistura, o composto semissólido obtido pode passar pela etapa de moagem, a fim de adquirir uma textura mais uniforme e lisa. Para realizar essa operação são usados moinhos de rolo, com cilindros de aço inoxidável ou cerâmica (ALLEN JÚNIOR.; POPOVICH;

ANSEL, 2013).

Terminado o processo produtivo, o medicamento semissólido aprovado pelo controle de qualidade, segue para a fase de envase e embalagem. O acondicionamento dessas formas farmacêuticas, acontece geralmente em bisnagas de alumínio. Na indústria, o processo é realizado por máquinas de envase automático e o processo, de um modo simplificado, consiste em abrir a base oposta à tampa da bisnaga, preencher o interior da bisnaga com o produto, fechar e selar a abertura. Finalizada essa etapa, e após o acondicionamento nas embalagens finais, o produto segue o final do fluxo produtivo geral.

6.3.3. Líquidos orais

As soluções orais consistem em formulações, na qual, o fármaco (soluto) encontra-se completamente dissolvido em um veículo adequado (solvente ou mistura de solventes), que pode ser aquoso, oleoso ou hidroalcoólico (FIOCRUZ, 2023). O processo de fabricação desse tipo de forma farmacêutica, engloba etapas mais simplificadas quando comparado a produção de comprimidos, conforme apresentado na Figura 27.



Fonte: Adaptado de Neves (2022).

O processo se inicia com a pesagem das matérias-primas, em procedimento semelhante ao descrito anteriormente. Esses insumos seguem para a etapa de formulação, que consiste basicamente na mistura dos insumos previamente quantificados, que passam por um mecanismo de filtração e esterilização da solução obtida. Toda essa operação, ocorre em tanques de mistura dotados de aparelhos de agitação, medição de grandes e pequenas quantidades de sólidos e líquidos, e sistema de esterilização e/ou filtração para acabamento do produto (NEVES, 2022).

O processo de formulação ocorre, de um modo geral, com a solubilização das matérias-primas nos tanques contendo água purificada, seguida das etapas de homogeneização, aquecimento, acerto de pH e filtração (LUTEBARK, 2010). Com a etapa de recirculação no sistema de filtração, a mistura líquida passa por um processo de clarificação, resultando em uma

solução purificada que trata-se do produto final. Após as análises de qualidade, caso o medicamento produzido esteja em conformidade com as especificações técnicas estabelecidas para o produto, ele é armazenado em tanque adjacente, até seguir para a linha de envase e embalagem (NEVES, 2022).

Segundo Shillitoe, Mason e Smith (2003), o acondicionamento do fármaco líquido, pode ser realizado em frascos, o que possui maior aplicação nas indústrias, ou em sachês. O envase nos frascos, ocorre em máquinas envasadoras, conforme representado na Figura 28, que possuem sistema de medição volumétrica, promovido pelo uso de bombas controladas por sensores. Esses equipamentos, possuem sistema de controle de velocidade de envase, podendo operar em altas velocidades, sendo que o mecanismo de envase é realizado por um sistema de bicos de mergulho, que diminuem a entrada de ar e a formação de espuma. Após serem preenchidos pelo líquido, os frascos recebem a tampa e o lacre, para vedação do recipiente. Já os sachês, são formados por folhas laminadas com fechamento de três lados, sendo preenchidos pelo fármaco líquido de dose única, selado e datado. Terminado o envase, os frascos ou sachês recebem a embalagem final, que consiste no cartucho na qual o medicamento é comercializado, que seguem para fase posterior de acondicionamento em caixas de transporte.

Figura 28 – Envasadora automática de líquidos em frascos.



Fonte: Marchesini Group (2023).

7. SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE - SGQ

Segundo Bidoia (2014), o Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), também conhecido como Qualidade Total, consiste em um conjunto de estratégias traçadas pelas organizações, com o objetivo de administrar, orientar e conscientizar todos os setores de uma empresa a executarem processos e atividades dentro da política e dos requisitos de qualidade pré-estabelecidos internamente. Para isso, o sistema formalizado na empresa documenta processos, procedimentos e responsabilidades, que envolvem todos os setores e operações da organização. Dessa forma, com a aplicação de um SGQ efetivo, a empresa visa satisfazer plenamente o consumidor em relação aos produtos e/ou serviços ofertados pela companhia (AKKARI, 2018).

A dinâmica de oferta de produtos e serviços se transforma constantemente de modo significativo à medida em que ocorrem os avanços tecnológicos resultantes dos processos globalizados. Hoje, quando se analisa as relações de oferta e demanda no mercado, verifica-se que as distâncias e os prazos de entrega foram encurtados pelas tecnologias e estratégias logísticas mais avançadas, o que possibilita aos consumidores adquirir produtos de locais mais distantes. Ao analisar esse cenário, observa-se que a concorrência tem se tornado maior, pois os clientes possuem múltiplas propostas, de fácil acesso, de um mesmo produto ofertado por empresas diferentes. Com isso, para quem quer estar na frente da concorrência, ou até mesmo entre os primeiros colocados, investir na implementação de um SGQ eficiente consiste em uma boa estratégia, visto que a qualidade corresponde a um processo de melhoria contínua, que, quando aplicada, resulta em produtos e processos mais aperfeiçoados que acompanham as tendências do mercado (BASSAM, 2018).

7.1. Implementação de um SGQ

Diante um mercado caracterizado pela alta concorrência e com clientes cada vez mais exigentes, as indústrias devem garantir que todos os seus produtos estejam de acordo com os padrões esperados pelo cliente. O primeiro passo que uma empresa deve seguir para conquistar uma posição favorável no mercado consiste em executar os processos de modo a priorizar a qualidade em todas as ações realizadas. Por isso, é importante que todos os colaboradores de uma empresa tenham em mente qual é a definição de qualidade, para que consigam aplicá-la no dia-a-dia de trabalho. Para Bassam (2018), existem vários conceitos que podem ser usados para explicar o que é a qualidade, e essas definições vão se modificando junto com a sociedade, mas em uma percepção ampla, o termo pode ser entendido como:

A qualidade pode ser definida como fazer corretamente todas as atividades, desenvolver projetos sem falhas, fabricar produtos ou realizar serviços isentos de defeitos ou erros, atender aos padrões, normas, leis e especificações, assegurando que as expectativas dos clientes sejam totalmente atendidas ou até superadas em relação a confiança e ao uso do produto ou da prestação do serviço, buscando um grau de posicionamento em relação aos seus concorrentes. (BASSAM, 2018, p. 11).

O Sistema de Gestão da Qualidade pode ser empregado com a finalidade de gerenciar as ações executadas dentro de uma organização que são relacionadas a qualidade. Para implementação de um SGQ eficiente, as empresas podem se basear em modelos de referências que norteiam quais os processos, práticas e políticas relacionados ao planejamento da qualidade, devem ser estabelecidos. Dentre os modelos existentes, os normalizados, como a série ISO 9000, são muito utilizados pelas organizações. Essa série é promovida pela *International Organization for Standardization* (ISO), uma organização internacional sediada em Genebra, na Suíça, que tem por objetivo a criação de normas para produtos, processos, materiais e sistemas (AKKARI, 2018).

De acordo com Santos (2022), a ISO 9000 - Sistemas de Gestão da Qualidade, estabelece os fundamentos e vocabulários que servem de base para o entendimento da ISO 9001, que consiste de fato no modelo que traz o conjunto de requisitos necessários para implementar um SGQ. A estrutura da norma é baseada em dez seções, sendo três informativas e sete de aplicação, nas quais está descrito o que se deve fazer, sendo responsabilidade da empresa definir quais ações serão seguidas para atendimento de determinado requisito. Para estruturar a implementação, a organização pode escolher uma equipe interna, de preferência formada com pessoas multifuncionais alocadas em diferentes setores da empresa, ou contratar uma consultoria para dar o suporte necessário para execução desse projeto.

Os requisitos estabelecidos na norma são baseados nos princípios da qualidade que consistem em: foco no cliente; liderança; engajamento das pessoas; abordagem de processos; melhoria; tomada de decisão baseada em evidências; e gestão de relacionamento. A implantação do SGQ, conforme esses requisitos, é realizada com base nos processos da organização, formados por uma sequência de atividades que descrevem o fluxo de entradas, processamento e saídas. Com isso, para traçar o escopo do SGQ a ser implementado, a empresa deve considerar e se basear: no contexto da organização em relação aos fatores internos e externos que podem afetar o SGQ; nos processos que atendam às expectativas dos *stakeholders* (todos aqueles que afetam ou podem ser afetados pela organização); nos produtos e/ou serviços principais da organização (SANTOS, 2022).

Após traçar o escopo de implantação do SGQ, definir as ações a serem realizadas, conforme os requisitos estabelecidos na norma, e iniciar a execução dessas ações, a empresa pode solicitar a certificação da ISO 9001. Para isso, é necessário entrar em contato com os órgãos certificadores, pedir um orçamento, fazer um contrato e agendar a auditoria de certificação. Após a auditoria, se tudo estiver dentro dos requisitos, a certificação é fornecida, com validade de três anos, sendo necessário uma recertificação após esse período. Se forem encontradas inconformidades, a empresa tem noventa dias para realizar ações corretivas até receber uma nova auditoria. Vale ressaltar que obter a certificação consiste em uma escolha da organização, para garantir que ela atende aos requisitos, porém, a instituição é livre para implementar a norma mesmo sem solicitar uma certificação (SANTOS, 2022).

Tendo um SGQ implementado, é importante que as empresas entendam que não se trata apenas de um projeto idealizado, as ações traçadas devem ser executadas no dia-a-dia de trabalho por todos os colaboradores da empresa, para que o sistema possa, de fato, trazer resultados positivos para organização. É necessário também difundir a ideia de que a qualidade não trata-se apenas de um setor, mas sim, de um sistema e, por isso, deve estar enraizado em todos os processos da organização, como *marketing*, suprimentos, planejamento, produção, comercial, financeiro, dentre outros (SANTOS, 2022). Com isso, conclui-se que a qualidade consiste em uma escolha relacionada à tomadas de decisão e com às atitudes de todos os colaboradores de uma companhia, independente da função que ocupa, seja ela operacional, administrativa, ou ainda níveis de estratégia e de alta gestão; é necessário a participação de todos para que o SGQ possa funcionar de forma efetiva (BASSAM, 2018).

7.2. SGQ na indústria farmacêutica

Quando trata-se do segmento farmacêutico em geral, é evidente a grande preocupação que as indústrias têm em garantir o pleno funcionamento do Sistema de Gestão da Qualidade. Isso ocorre, pois o controle total sobre a qualidade dos produtos fabricados deve existir, para que a empresa consiga fornecer medicamentos de qualidade que promovam a ação terapêutica, para a qual foram desenvolvidos. Dessa forma, ao consumir um produto de qualidade, o cliente fica satisfeito e inicia-se uma relação de confiança entre o fabricante e o consumidor, o que leva a fidelização do cliente e, conseqüentemente, a conquista de uma posição de destaque no mercado (BIDOIA, 2014).

No segmento farmacêutico, é essencial que os processos sejam realizados com controle máximo e dentro dos parâmetros estipulados pelo SGQ, pois o produto está ligado à saúde e

segurança do paciente. Dessa forma, qualquer falha pode colocar em risco a vida do consumidor final (BIDOIA, 2014). Por esse motivo, as indústrias farmacêuticas recebem fiscalizações periódicas dos órgãos regulamentadores vigentes, nas quais as empresas devem comprovar que operam conforme as diretrizes estabelecidas por essas entidades, para conseguirem manter a permissão de fabricação. Com isso, para cumprir com as exigências regulamentadas, o SGQ funciona como um instrumento normatizador e fiscalizador, que gerencia os processos, a fim de obter uma infraestrutura apropriada na estrutura organizacional, procedimentos, processos e recursos (BRANDÃO, 2012).

Segundo Bidoia (2014), o SGQ dentro da indústria farmacêutica, para ser eficaz, deve englobar todas as etapas de produção seguidas para fabricação de um medicamento, conforme visto no capítulo 5. Para isso, essas etapas devem ser controladas, testadas e certificadas quanto à eficiência e eficácia, o que ocorre através dos seguintes processos: qualificação e certificação dos insumos fornecidos; amostragem e análise; controles em processo; reconciliação do documento que contém a fórmula padrão, utilizado durante o processo de fabricação do fármaco; calibração dos instrumentos; planos de manutenção preventiva; qualificação de equipamentos; verificação de sistemas de água; validações de processos e limpeza, estudos de *holding time* (tempo de espera); estabilidade; investigação e tratamento de desvios, não conformidades e reclamações de mercado; entre outros estudos aplicados.

Sendo assim, para que o SGQ funcione, é importante a realização de autoinspeções regulares, que verifiquem se os parâmetros de qualidade estão sendo seguidos, afinal, o sistema só se torna efetivo se todos os setores da área industrial estiverem envolvidos e comprometidos (BIDOIA, 2014). Para isso, as indústrias farmacêuticas possuem uma área específica responsável por gerenciar e promover o SGQ, conhecida como Garantia da Qualidade, conforme responsabilidades, descritas no próximo tópico.

7.3. Garantia da Qualidade

Segundo Rabelo (2019), o setor da Garantia da Qualidade pode ser considerado primordial na indústria farmacêutica, pois está presente desde a seleção do fornecedor de insumos e matérias-primas, passando por todo o processo de fabricação e embalagem, até a liberação do produto acabado para os consumidores. Esse setor, trabalha com o foco na produção de medicamentos que estejam dentro dos padrões de qualidade determinados pelas normas técnicas, as legislações vigentes, os guias internacionais e corporativos de qualidade, dentre outros. Consiste em uma área técnica, por realizar conexão entre os demais setores da

empresa, a fim de analisar os impactos que as ações independentes, que ocorrem entre as áreas interdependentes, causam no processo como um todo. Também é caracterizada como uma área administrativa com foco técnico, por promover o gerenciamento e controle de todos os documentos relacionados ao processo produtivo (LEONARDI, 2016).

De acordo com Leonardi (2016), as principais atividades da Garantia da Qualidade consistem em: qualificação de fornecedores; autoinspeções e auditorias de qualidade; validação e qualificação; investigação de desvios e adoção de medidas preventivas e corretivas junto às áreas envolvidas; tratamento das reclamações de mercado recebidas; coordenação do sistema de controle de mudanças; revisão periódica de produtos; gerenciamento de documentos relacionados a procedimentos operacionais padrão (POPs), normas, técnicas, fichas de especificação; treinamento em Boas Práticas de Fabricação; revisão da documentação de lotes produzidos; e liberação de produtos para o mercado.

Um dos desafios da Garantia da Qualidade consiste em manter a indústria operando conforme às normas vigentes e às tendências de mudanças impostas pelos órgãos regulamentadores (LEONARDI, 2016). Para a indústria farmacêutica de produtos veterinários, o órgão fiscalizador responsável por dispor as diretrizes de funcionamento, trata-se do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Segundo Silva (2022), dentre todas as legislações aplicadas a esse segmento industrial, quatro são amplamente usadas pelo setor da Garantia da Qualidade, tanto para tomada de decisões que envolvem o processo produtivo quanto para orientação na realização das auditorias anuais que ocorrem dentro dos setores da fábrica, sendo elas, conforme legislação relacionada aos produtos de uso veterinário do MAPA (BRASIL, 2012):

- Instrução Normativa 13, de 03 de Outubro de 2003: regulamento que dispõe sobre às Boas Práticas de Fabricação que devem ser seguidas para produção de produtos de uso veterinário;
- Decreto N° 5.053, de 22 de Abril de 2004: regulamento que dispõe sobre os requisitos exigidos na fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabricam ou comercializam;
- Ato N° 10, de 16 de Setembro de 2005: roteiro utilizado em inspeções de Boas Práticas de Fabricação de produtos veterinários de natureza farmacêutica;
- Instrução Normativa 15, de 09 de Maio de 2005: regulamento técnico que define os critérios para a realização de estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos, a fim de prever, determinar e monitorar o prazo de validade dos produtos.

Para saber se os requisitos estabelecidos pelas regulamentações estão sendo cumpridos, as indústrias passam por processos de autoinspeções e auditorias de qualidade. As autoinspeções consistem em inspeções da qualidade realizadas de forma periódica nos setores da indústria, com o intuito de constatar e avaliar o cumprimento das BPF. As conclusões provenientes dessas inspeções devem ser documentadas e arquivadas, e nos casos de observação de não conformidades ou de oportunidades de melhoria, é necessário o estabelecimento de ações corretivas que promovam o aprimoramento da qualidade desses apontamentos (BRASIL, 2012).

A auditoria da qualidade consiste em um tipo de autoinspeção direcionada, que ocorre devido a alguma razão especial, para avaliação do *status* e do cumprimento de um sistema ou área, acompanhamento de questões pendentes, uma investigação complementar, uma preparação para auditorias externas, dentre outras. A auditoria da qualidade interna, que ocorre por equipe designada da própria empresa ou por equipe de empresa contratada, ocorre no mínimo duas vezes ao ano nas organizações (BRASIL, 2012). Já as auditorias realizadas pelo MAPA podem ocorrer em ocasiões específicas, como as inspeções para liberação da indústria para fabricação de medicamentos, ou podem ocorrer apenas como verificação dos cumprimentos às exigências estabelecidas nas regulamentações (SILVA, 2022).

7.4. Boas Práticas de Fabricação (BPF)

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são estabelecidas por um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam conceitos, procedimentos e ações que devem ser cumpridos, a fim de se obter boa qualidade em produtos, processos e serviços, como forma de atender os padrões mínimos de qualidade estabelecidos pelos órgãos reguladores nacionais e internacionais, cujo compromisso é zelar pelo bem-estar da comunidade e do consumidor final. A propagação dessas normas surgiu da preocupação de grandes órgãos internacionais com as condições inadequadas que alguns segmentos industriais fabricavam seus produtos, principalmente os de alimentos e medicamentos. Um exemplo que pode ser citado consiste na precariedade em que animais de produção eram abatidos e processados pela indústria frigorífica do estado americano de Chicago, em 1905, o que levou a mobilizações que incentivaram o congresso norte-americano a instituir, em 1906, o *Pure Food and Drug Act*, o qual estabelecia as condições de controle sanitário, tornando ilegal a venda de carnes e remédios fora das especificações ou com informações adulteradas. Outro incidente que também impulsionou a criação das BPF, ocorreu em 1937, após 107 pessoas morrerem por envenenamento pela

substância sulfanilamida, a partir do qual foi instituído o *Federal Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act*, que obrigava as empresas norte-americanas à provarem a segurança dos produtos fabricados, antes de sua comercialização (CALARGE; SATOLO; SATOLO, 2007).

Diante esses acontecimentos e demais incidentes envolvendo a morte de pessoas, em 1969, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou oficialmente o que se denominava de *good manufacturing practices (GMP)*. As BPF no Brasil passaram a ter efeito legal com a Portaria nº 16, de 06 de março de 1995, em que a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde determinava a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas para fabricação e inspeção da qualidade dos medicamentos. No que se refere aos produtos de uso veterinário, o MAPA, verificando a necessidade de disposição de um instrumento atualizado de avaliação das condições de fabricação e garantia da qualidade dos produtos veterinários, estabeleceu a Instrução Normativa Nº13 de 03 de outubro de 2003 (IN13), a qual estabelece as BPF e a forma de avaliação do estabelecimento fabricante, por meio do Roteiro de Inspeção de Boas Práticas de Fabricação (CALARGE; SATOLO; SATOLO, 2007).

A aplicação das BPF auxilia as indústrias farmacêuticas a projetar e monitorar adequadamente os sistemas de controle de fabricação, processos e instalações (TOBIN, 2016). A IN13 estabelece diretrizes que orientam como os estabelecimentos que fabricam e comercializam produtos veterinários devem seguir para estarem dentro dos padrões de qualidade, no que se refere: às instalações e edificações de todas as áreas que envolvem o fluxo de produção; aos equipamentos; aos fatores de higiene, sanitização e ambiente que devem ser seguidos; como a documentação deve ser estabelecida de modo a definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle; como deve ser firmado o contrato com terceiros; como dispor os materiais utilizados no processo; como conduzir a produção; como dispor os produtos acabados; aos padrões de controle de qualidade a serem seguidos; aos estudos de estabilidade; à realização de autoinspeção e auditoria de qualidade; como proceder com as reclamações e desvios da qualidade; ao processo de recolhimento de produto do mercado; como dispor materiais e produtos reprovados; e aos processos de devoluções de mercado (BRASIL, 2012).

Nas Figuras 29 e 30, é possível observar duas situações relacionadas ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação dentro de uma indústria farmacêutica veterinária. As situações apresentadas, corresepondem a ações de adequações realizadas no ambiente do processo produtivo, para cumprimento do que se estabelece na IN13 em relação à necessidade das instalações e edificações estarem dispostas de forma adequada, com estruturas uniformes,

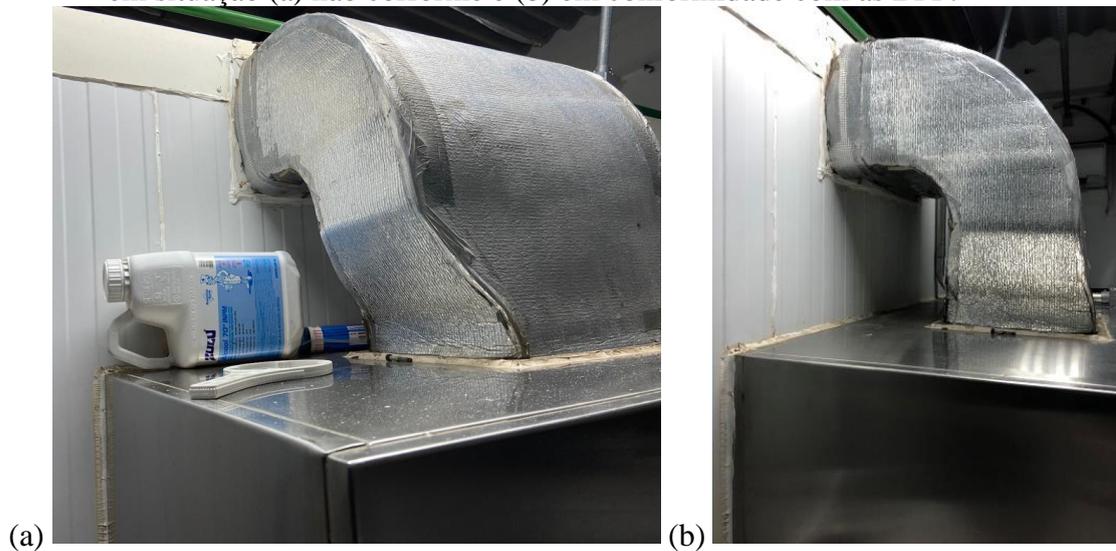
pintadas e livre de rachaduras, e ao ambiente e equipamentos estarem limpos e organizados, a fim de evitar contaminações e otimizar o fluxo de trabalho.

Figura 29 – Bacia de contenção de efluentes em um setor produtivo de uma indústria farmacêutica veterinária em situação (a) não conforme e (b) em conformidade com às BPF.



Fonte: Da autora (2023).

Figura 30 – Painél elétrico presente no setor produtivo de uma indústria farmacêutica veterinária em situação (a) não conforme e (b) em conformidade com as BPF.



Fonte: Da autora (2023).

Ao aderir aos requisitos estabelecidos pelas BPF, além de cumprir com as exigências necessárias para obter a licença de produção, as indústrias garantem identidade, força, qualidade e pureza dos medicamentos fabricados. Mas, para isso, as empresas também devem investir em um forte Sistema de Gestão da Qualidade, na obtenção de matérias-primas de qualidade apropriada, em processos operacionais robustos e laboratórios de testes confiáveis, procedimentos claros e objetivos, e por fim, em métodos eficientes de detecção e investigação de desvios da qualidade. Com isso, ao colocar em prática um sistema formal de controle desses parâmetros, as indústrias farmacêuticas conseguem reduzir as observações em auditorias sobre práticas de fabricação e documentação inadequadas, promove eficiência e reduz o custo com operações de retrabalho, ajuda a prevenir as formas de contaminação e reduz o risco de rotulagem incorreta e adulteração (TOBIN, 2016).

Sendo assim, conclui-se que uma indústria farmacêutica deve seguir as BPF se deseja fabricar em um país ou vender para um mercado específico. Além disso, é importante que as empresas mantenham esse sistema de qualidade operando com informações precisas, completas, atualizadas e consistentes para garantir a segurança dos pacientes e reduzir os riscos potenciais (TOBIN, 2016).

8. DESVIOS DA QUALIDADE

Conforme visto no capítulo anterior, todas as diretrizes presentes nas regulamentações direcionadas a indústria farmacêutica veterinária são verificadas em auditorias internas e nas inspeções do MAPA, sendo essencial a aplicação dessas instruções para manter a licença de fabricação e para alcançar o propósito de fornecer produtos de qualidade. Porém, mesmo estando operando em conformidade com as BPF e dentro dos padrões estabelecidos pelo Sistema de Gestão da Qualidade, no dia-a-dia de trabalho, podem ocorrer situações adversas que impactam a qualidade dos processos e/ou produtos, sendo necessárias ações para mitigação e resolução desses problemas, denominados de desvios da qualidade. De um modo geral, esses desvios, ao serem identificados, devem ser tratados e investigados, a fim de se encontrar e solucionar a causa raiz do problema (SILVA, 2022).

Assim, tem-se que desvios da qualidade consistem em ocorrências, nas quais o problema identificado apresenta afastamento dos parâmetros da qualidade estabelecidos para um produto ou processo (BRASIL, 2012). Eles podem ser entendidos também como um não atendimento a algum requisito específico relativo às BPF, que podem ser especificações, parâmetros, procedimentos ou normas, impactando na qualidade do produto e/ou sistema da qualidade. Com isso, verifica-se que o tratamento de desvios da qualidade consiste em uma importante demanda do SGQ, e além disso, trata-se de uma necessidade regulatória, visto que está estabelecido na IN13 que o fabricante deve manter instruções escritas para tratar desvios referentes à qualidade dos produtos veterinários. Sendo assim, ao tratar um desvio, a indústria mantém a conformidade regulatória e aplica um processo de melhoria ao executar as ações que visam solucionar o problema apontado (SILVA, 2022).

Na indústria farmacêutica veterinária, a presença de desvio da qualidade, representa uma falha à aplicação das BPF e às legislações vigentes, o que pode causar consequências sérias para a empresa, como perda de credibilidade, cassação de licença de funcionamento e do registro do produto, prejuízos por perda de lote e processos de retrabalho. Além desses prejuízos, desvios relacionados ao teor dos princípios ativos dos medicamentos, presença de impurezas e produtos de degradação, alteração de viscosidade e dureza e ocorrência de contaminação cruzada podem comprometer o bem-estar e saúde dos animais, pois o consumo de um medicamento fora das especificações contribui com a disseminação de doenças entre os animais, além de possibilitar a presença de resíduos nos alimentos, destinados para consumo humano, acima dos limites mínimos permitidos por lei, o que representa uma ameaça à saúde dos consumidores de alimentos de origem animal (COMUNELLO; BARRICHELLO;

MORANO, 2019).

Os desvios da qualidade podem ter origem interna, relacionada aos processos internos da empresa, ou externa, quando envolvem empresas terceiras que fornecem insumos ou serviços para a fabricante de produtos veterinários (OLIVEIRA, 2021). No Quadro 3, é possível verificar alguns exemplos das origens dos desvios da qualidade, que podem estar relacionados a: alterações organolépticas (coloração, odor, sabor, turbidez); alterações físico-químicas (precipitação, dificuldade de dissolução, de homogeneização, fotossensibilidade, termossensibilidade); presença de corpos estranhos; contaminação microbiológica; problemas no material de acondicionamento (vazamento, rachaduras); quebras e divisões; alterações no teor de princípio ativo; conteúdo abaixo do especificado; problemas de identificação ou informações sobre o produto; entre outros (ALVES, 2022).

Quadro 3 – Origem dos desvios da qualidade.

Desvios internos	Desvios externos
Documentação	Fabricantes e Fornecedores
Documentos como procedimentos, técnicas, protocolos etc.: desatualizados, incompletos ou incorretos	Desvios provenientes de fornecedores de insumos e serviços
Autoinspeções e Auditorias	Engenharia
Desvios detectados durante autoinspeções/auditorias	Projetos e obras – instalações e reformas inadequadas
Validação e Qualificação	Transporte
Desvios detectados durante os estudos de validação e qualificação	Desvios decorrentes do transporte de insumos, amostras e produto acabado
Produção e Almoarifado	
Desvios detectados durante o processo de fabricação ou durante o armazenamento	
Reclamações Técnicas	
Desvios detectados pelo consumidor ou profissional da saúde (queixa técnica)	
Controle de Qualidade	
Desvios detectados durante as análises físico-químicas e microbiológicas	
Controle de pragas	
Insetos e roedores detectados nas instalações fabris	
Regulatórios	
Desvios por não atendimento aos requerimentos normativos	

Fonte: Adaptado de Oliveira (2021).

Problemas durante a emblistagem de comprimidos é um exemplo comum de desvio da qualidade relacionado ao processo produtivo que ocorre nas indústrias farmacêuticas. Na Figura 31, é possível observar algumas situações de não conformidade identificadas em medicamentos orais, sendo elas: ampola e cápsulas danificadas; comprimidos fragmentados; presença de impurezas nos comprimidos; blíster danificado; e ausência ou excesso de comprimidos no blíster. Tais problemas, podem ser tratados como desvios da qualidade, pois consistem em situações que fogem de um padrão especificado, afinal, os comprimidos quando chegam ao consumidor, devem ter aparência uniforme, com peso e dimensões constantes, não apresentar falhas ou fissuras e possuir resistência mecânica suficiente para resistir à fratura ou erosão durante seu transporte e manuseio (ROSA, 2013).

Figura 31 – Desvios da qualidade indentificados em medicamentos orais que correspondem a (A) comprimido lascado, (B) ampola quebrada, (C) cápsulas com conteúdo extraviado, (D) blíster com casulo vazio, (E) dois comprimidos em um casulo, (F) comprimido manchado, (G) blíster violado, (H) comprimido esfarelado, (I) comprimido quebrado e (J) comprimido com ponto escuro.



Fonte: Rosa (2013).

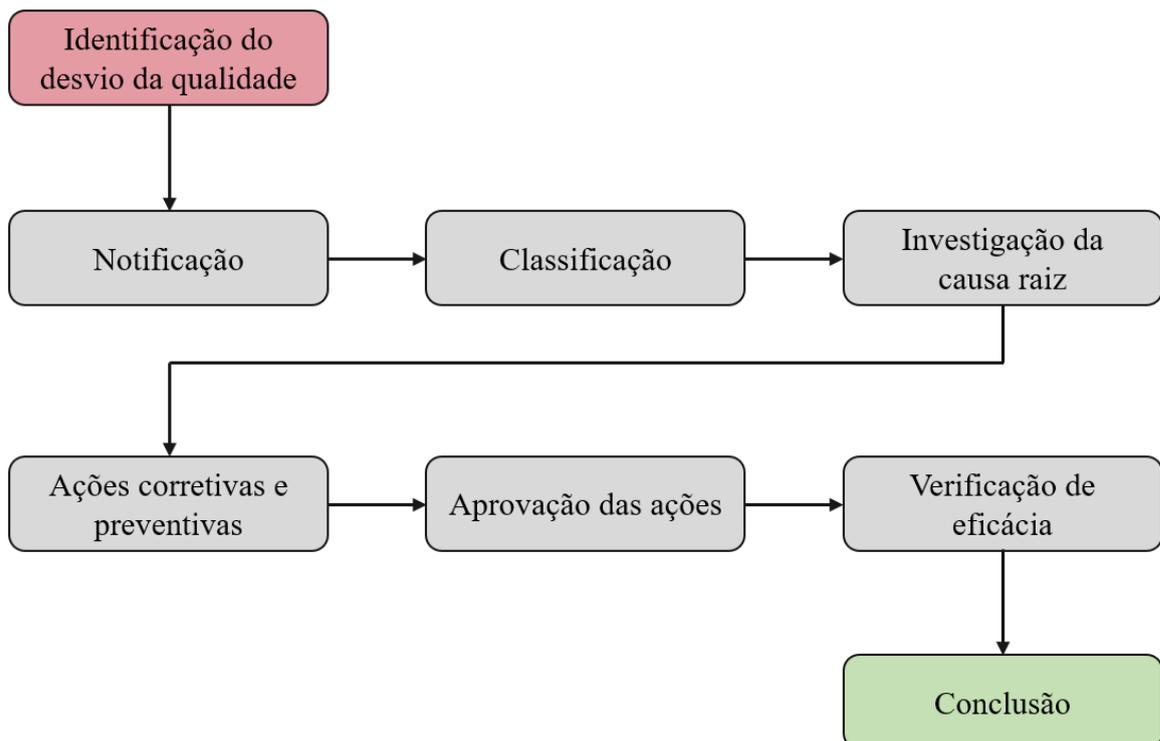
Conforme observado no Quadro 3, os desvios da qualidade podem se manifestar em diferentes etapas e áreas do processo produtivo, logo, é importante estar atento às atividades

exercidas durante a rotina de trabalho, para que reações adversas sejam identificadas e tratadas, principalmente quando se refere a um desvio. Um problema pode ser identificado pela pessoa que executa a ação, pois ela tem conhecimento sobre: as etapas do processo; as especificações e padrões de qualidade; os métodos de controle de medição; as ferramentas e dispositivos utilizados. Caso um desvio passe despercebido, e o produto já esteja disponível para comercialização, a empresa pode receber uma reclamação de mercado e as consequências podem ser graves, dependendo da situação adversa apresentada pelo produto, que pode ser embalagem danificada, sintoma inesperado, falha na ação terapêutica, ou até mesmo a morte do paciente. Com isso, é importante que o desvio seja identificado quando o produto ainda está dentro da fábrica, pois trata-se de uma situação mais fácil de tratar e propor ações corretivas e preventivas (SILVA, 2022).

8.1. Tratamento de desvios da qualidade

Na indústria farmacêutica, tanto para saúde humana quanto animal, o tratamento de desvios da qualidade pode ocorrer, de forma simplificada, conforme as etapas representadas na Figura 32.

Figura 32 – Fluxo seguido no tratamento de desvios da qualidade.



Fonte: Adaptado de Oliveira (2021).

Como ilustrado na Figura 32, assim que um desvio da qualidade é identificado, ele deve ser reportado para o responsável da área e a notificação formal, realizada via formulário físico ou sistema eletrônico validado, deve ocorrer o mais rápido possível, de preferência dentro de um dia útil. A utilização de um sistema eletrônico para gerenciamento de desvios é mais empregada nas indústrias, por facilitar o fluxo e controle de informações e aprovações. Ao realizar o registro do desvio, é importante que todas as informações sejam descritas com os detalhes originais, do que de fato aconteceu, além de sua extensão. No registro da notificação, deve-se inserir o máximo de informações e detalhes a respeito do evento, incluindo fotos, descrição de título, código e versão de documentos, nomes e datas dos responsáveis, a fim de facilitar o entendimento e investigação do problema apontado (OLIVEIRA, 2021; SILVA, 2022). Conforme exigências regulatórias, todas as informações que envolvem o processo de tratamento de desvios devem ser documentadas, de modo a manter a rastreabilidade das ocorrências (BRASIL, 2012).

Na fase de classificação, o desvio da qualidade é classificado de acordo com o impacto que causa no processo, e as ações realizadas nas etapas posteriores são baseadas de acordo com a categoria designada. Na indústria farmacêutica, a classificação pode ocorrer, de um modo geral, com base no nível de risco, que é determinado pela severidade ou gravidade do desvio, de acordo com as características do acontecimento, a frequência de ocorrência e a probabilidade de detecção (SILVA, 2022). Essa classificação é baseada na metodologia FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*), traduzida como Análise dos Modos de Falha e dos Efeitos, que consiste em uma técnica de análise sistêmica de todos os modos de falhas de um sistema, bem como os efeitos resultantes destas falhas sobre outros itens e sobre o sistema de um modo geral (SILVA, 2007). No segmento farmacêutico, essa metodologia é usada para gerenciamento dos riscos, a fim de orientar e evidenciar em fase preventiva, as falhas (desvios) potenciais, de modo a evitar que as mesmas ocorram novamente (OLIVEIRA, 2021).

Assim, a classificação é determinada com base na significância e impacto que o desvio gera sobre o produto, material e/ou processo. Os valores dos índices, utilizados como base na classificação de desvios, são determinados internamente pelas organizações, com base na metodologia FMEA e de acordo com os padrões do sistema de qualidade empregado na empresa (SILVA, 2022). No Quadro 4, verifica-se, de um modo geral, o que deve ser avaliado em cada um dos índices: gravidade ou severidade, ocorrência, detecção e grau de risco.

Quadro 4 – Índices usados de base para determinação da classificação de um desvio.

Gravidade ou severidade (sev)	Ocorrência (oco)	Deteção (det)	NPR = Grau de Risco (sev x oco x det)
A severidade (Alto, Médio e Baixo) é avaliada de modo a determinar o nível de gravidade dos impactos que o desvio pode causar no negócio ou na saúde do paciente.	A frequência da ocorrência ou probabilidade (Alto, Médio e Baixo) é avaliada com base no histórico de desvios semelhantes ocorridos anteriormente em determinado período.	A deteção (Alto, Médio e Baixo) é avaliada com base na possibilidade de se identificar o desvio por meio das formas de controle de processos previstas.	O NPR (Número de prioridade de risco) consiste no índice de análise, resultante da multiplicação dos demais índices. A classificação do desvio é realizada com base nesse indicador. Recomenda-se que o NPR seja definido com base na análise preliminar do índice de severidade.

Fonte: Adaptado de Oliveira (2021).

De acordo com a classificação interna da empresa, o desvio é classificado com base no NPR obtido e as próximas ações relacionadas ao tratamento do evento são determinadas de acordo com o grau de risco identificado, sendo necessárias ações mais simples em graus menores e ações mais abrangentes em graus maiores. A classificação deve ser realizada com base na avaliação de abrangência do desvio, que pode ser pontual, quando a ocorrência é verificada em um lote ou em uma única situação (equipamento, sistema, departamento, atividade, documento etc.), ou sistêmica, quando o mesmo desvio é detectado em diferentes lotes ou em diferentes departamentos, sistemas, processos ou equipamentos, além do originalmente detectado (OLIVEIRA, 2021). Esse processo de classificação deve estar presente em procedimentos de orientação, que sirvam ao colaborador como uma ferramenta de avaliação das características do desvio (SILVA, 2022).

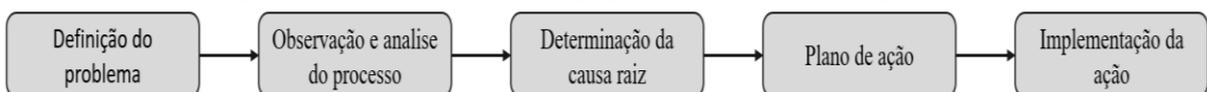
Segundo Oliveira (2021), os desvios podem ser classificados de um modo geral como: menor, maior e crítico. O desvio menor não afeta a saúde de um consumidor, além de não caracterizar como infração grave à uma norma regulatória, sendo considerado um desvio das BPF. O desvio maior pode afetar a saúde, além de causar consequências adversas ao usuário, se não for devidamente corrigido. O desvio crítico possui alta probabilidade de causar impacto na saúde e/ou consequências adversas no consumidor, ou infração às regulamentações, podendo resultar em impactos significativos na segurança, rastreabilidade, confiabilidade, qualidade e integridade dos dados e/ou qualidade do produto.

Após ser classificado, o desvio passa para a etapa de investigação, na qual são analisados os fatores que podem ter contribuído para a causa do evento, sendo mapeadas as ações imediatas, corretivas e preventivas a serem realizadas para tratar o desvio e impedir recorrências. As ações determinadas passam por um processo de aprovação, no qual é analisado se são aplicáveis no processo. E, por fim, é realizada a verificação de eficácia, a fim de determinar se a causa raiz do problema foi identificada e tratada. Essas etapas são descritas em mais detalhes nos tópicos subsequentes.

8.2. Investigação da causa raiz

A fase de investigação é realizada com o intuito de identificar a causa raiz do problema e, por isso, consiste na etapa principal no processo de tratamento de desvios, pois ao identificar a origem de algo que gera não conformidades no processo, podem ser traçadas estratégias para eliminar o problema e evitar recorrências. O prazo para execução de um processo de investigação é em média trinta dias, o que varia de acordo com o estabelecido internamente pela organização, e pode se estender de acordo com a complexibilidade do problema em questão. É importante que a investigação seja realizada de modo eficiente, levando em consideração todos os fatores e evidências relacionados ao problema, pois quando uma investigação superficial é realizada, a causa raiz pode não ser determinada, e com isso, as ações implementadas irão tratar apenas o sintoma, que consiste no desvio em si e seus efeitos, podendo a causa raiz atuar novamente e originar um desvio recorrente, o que gera um ciclo em torno do mesmo problema (SILVA, 2022). A reincidência da causa raiz não é algo desejável, pois gera prejuízos para a empresa e desperdício de tempo de trabalho, sendo assim, é importante que o processo de investigação ocorra de maneira completa, conforme as etapas indicadas na Figura 33, complementar à Figura 32.

Figura 33 – Fluxo de investigação de um desvio da qualidade.



Fonte: Adaptado de Silva (2022).

A primeira etapa em um processo de investigação de desvio consiste em definir com clareza o problema, para ser possível investigar e solucionar. Para isso, dois procedimentos são importantes de serem executados nesta fase: o gemba e a coleta de dados. Gemba é um termo

japonês que significa “o lugar real”, sendo utilizado nas empresas com a ideia de visitar um setor com o intuito de verificar as atividades realizadas e localizar pontos de melhoria, a partir da detecção de não conformidades. Em um processo de investigação fazer um gembu consiste em ir ao local onde o desvio foi identificado, a fim de entender com as pessoas que executam o processo, como funciona o fluxo de atividades naquele setor e, com isso, coletar dados e evidências que vão auxiliar no entendimento do que ocorreu no desvio e os fatores que podem ter sido a causa. De um modo geral, as evidências buscadas nesta etapa são: relatos de como foi feito o processo; evidências físicas e/ou fotografias; documentos e registros relacionados ao processo (SILVA, 2022).

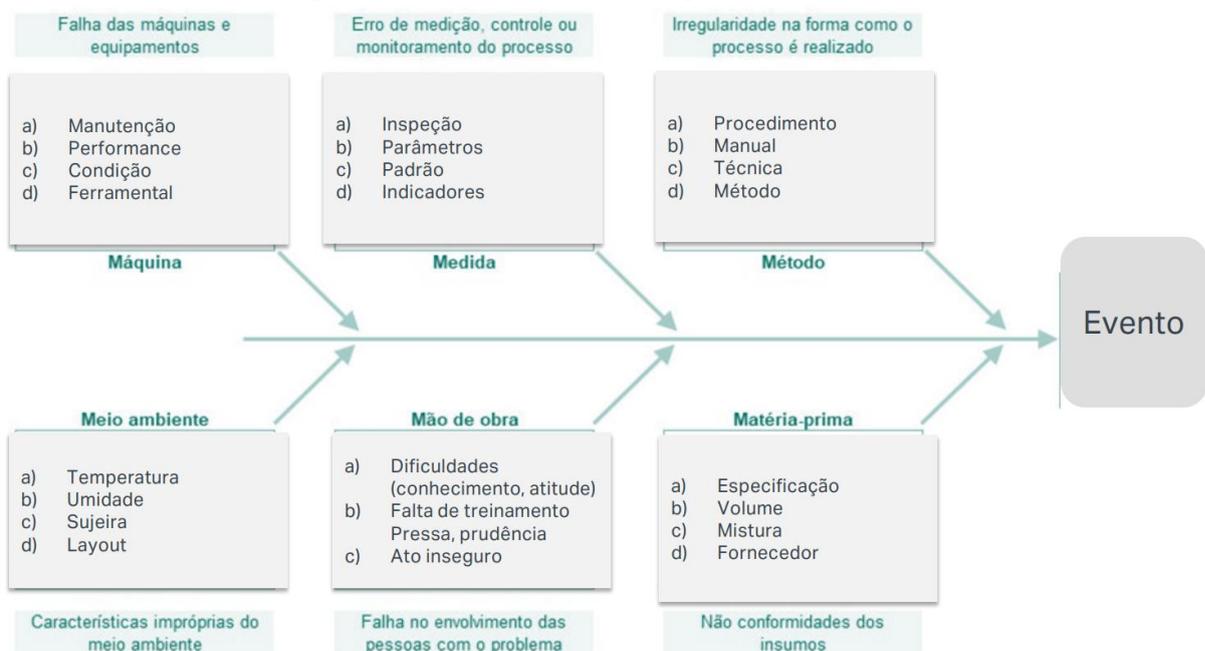
Estando o problema definido, o próximo passo consiste em observar e analisar o processo. Esta etapa é caracterizada pela realização de um mapeamento de processos, a fim de obter informações que respondam aos questionamentos sobre o que pode ter ocasionado o problema, em qual parte do processo o problema aconteceu e se alguma atividade foi realizada de maneira diferente do habitual. As etapas de um processo são mapeadas levando em consideração todas as áreas envolvidas direta e indiretamente nas atividades e a relação existente entre elas, bem como o fluxo de materiais necessários e os controles que devem ser feitos em cada etapa. Esse processo de mapeamento possui um nível de dificuldade um pouco elevado, pois, em muitas ocasiões, a execução das atividades de rotina passam a ser realizadas de modo automático e muitas vezes fora do que se determina no procedimento, ou até mesmo, sem ter um procedimento específico para aquela tarefa. Por isso, é importante consultar o procedimento operacional padrão (POP) nesta etapa de mapeamento, pois é possível comparar o que deveria ser feito, com o que de fato está sendo realizado e, com isso, encontrar falhas que podem ser a causa raiz do problema (SILVA, 2022).

Na terceira etapa, as informações obtidas nas fases anteriores são usadas em conjunto para determinação da causa raiz. As ferramentas de qualidade são empregadas nesta fase como instrumentos de investigação, pois elas auxiliam na análise e interpretação de dados, possibilitando a extração do máximo de informações possíveis, que são usadas para identificação e fundamentação da causa raiz do problema e na estruturação dos próximos passos. A escolha da ferramenta de qualidade a ser usada deve ser realizada com base em uma que possui uma metodologia que se adequa mais aos dados disponíveis, a quantidade de fatores que influenciam o problema e ao tempo de execução do processo de investigação, podendo ser aplicadas: Diagrama de Ishikawa, ciclo PDCA (Planejar, Desenvolver, Checar e Atuar) histograma, diagrama de Pareto, folhas de verificação, 5W2H (*What, Where, Why, When, Who, How e How much*), dentre outras. Na indústria farmacêutica, em uma investigação de desvios

da qualidade, é comum o uso do Diagrama de Ishikawa para estudo das causas de um determinado problema, pois ele permite uma análise abrangente e com nível de profundidade suficiente para ajudar na solução de diferentes tipos de problemas (OLIVEIRA, 2021; SILVA, 2022).

O Diagrama de Ishikawa, também conhecido como Diagrama de Causa e Efeito ou Diagrama Espinha de Peixe, consiste em uma ferramenta funcional utilizada para buscar as causas raiz de um problema. A ferramenta permite organizar, estruturar e registrar as análises de causa raiz, de modo a auxiliar os envolvidos na investigação a identificar e descrever o problema e todas suas possíveis causas, sub causas ou causas secundárias. Na Figura 34, observa-se um protótipo de um Diagrama de Ishikawa comumente empregado na indústria farmacêutica (BASSAM, 2018).

Figura 34 – Modelo de um Diagrama de Ishikawa.



Fonte: Silva (2022).

Para construir esse diagrama em uma investigação de desvio da qualidade, o primeiro passo é definir o problema, que na Figura 34, está representado como “Evento”. Em seguida, é necessário organizar as informações coletadas de forma objetiva, estabelecer todas as possíveis causas e distribuir esses dados de acordo com a classificação adequada do diagrama que está representado como as divisões de categorias apresentadas a seguir.

- **Método:** quando o desvio é consequência da metodologia de trabalho que está sendo

executada, como instruções de trabalho e fluxos de processos inadequados, ou com erros, ou com falta de clareza etc.;

- Medida: quando o desvio é causado por falhas nas inspeções e controles do processo e/ou do produto, como erros de medição ou quando os instrumentos utilizados nas inspeções, testes e controles são inadequados ou estão defeituosos etc.;
- Máquina: quando algum tipo de defeito está presente na máquina usada no processo, ou quando a mesma não é apropriada para a atividade etc.;
- Matéria-prima: quando os insumos de produção não estão em conformidade com os requisitos especificados para realização do trabalho;
- Mão de obra: quando um colaborador realiza um procedimento inadequado, faz o seu trabalho com algum tipo de erro, pula ou inverte a sequência de operações, não realiza alguma atividade conforme o procedimento definido etc.;
- Meio ambiente: quando o problema está relacionado ao meio ambiente em que as operações estão inseridas, como poluição, excesso de calor ou de frio, contaminação por poeira, falta de espaço, vibrações em excesso, iluminação insuficiente, dimensionamento inadequado do *layout* etc. (BASSAM, 2018).

Assim que o diagrama é montado e as causas são definidas e priorizadas, um plano de ação deve ser estruturado, a fim de implementar as ações que vão ser feitas, de modo a solucionar a causa raiz do problema e evitar possíveis reincidências do desvio da qualidade investigado. A utilização de ferramentas da qualidade em conjunto com esse diagrama é indicada para aprimorar as análises, como por exemplo, a utilização do Método dos 5 Porquês para determinar a causa raiz e as secundárias, bem como o emprego das ferramentas 5W2H ou Ciclo PDCA, para estruturar o plano de ação (BASSAM, 2018).

8.3. Ações corretivas e preventivas - CAPA

Durante a investigação de um desvio da qualidade, ao selecionar a causa raiz do problema, um plano de ação é definido de modo a impedir que o problema aconteça novamente. Essas ações podem ser corretivas ou preventivas, conhecidas na indústria farmacêutica como Sistema CAPA (*Corrective Action, Preventive Action*), que foi desenvolvido para orientar, sistematizar e buscar melhoria contínua no processo de investigação de desvios da qualidade (SILVA JUNIOR, 2016). De acordo com Silva (2022), ações corretivas são medidas executadas

para eliminar a causa raiz de um desvio e corrigi-lo, funcionando como uma condição futura de prevenção de recorrência do desvio. As ações preventivas possuem caráter mais abrangente, já que focam também em outros processos e instalações, a fim de prevenir a ocorrência não somente em uma situação específica, mas em outros sistemas também.

A utilização do sistema CAPA para orientar a implementação do plano de ação permite que seja criada uma relação clara entre não conformidade, causa raiz e contramedidas, além de permitir a criação de times multifuncionais, que a partir de tarefas específicas, conseguem analisar os desvios sem pular etapas e sem buscar soluções prontas, que não tratam, de fato, o problema apontado. Sendo assim, à medida que as ações corretivas e preventivas são estabelecidas no plano de ação, a investigação chega na etapa final de implementar, acompanhar e monitorar as ações planejadas. Nesta fase, é importante que os responsáveis por executarem as ações, tenham senso de urgência para colocá-las em prática, pois só assim a causa raiz é eliminada e a reincidência prevenida (SILVA, 2022).

Por fim, ao percorrer todo o fluxo de investigação (Figura 33) e implementar o plano de ação, a última etapa do tratamento de desvio é realizada: a verificação de eficácia. Nesta fase, identifica-se se as ações executadas efetivamente eliminaram a causa raiz do problema. Em caso positivo, conclui-se que o processo de investigação foi efetivo, porém, em caso negativo, a causa raiz pode se tornar recorrente e todo um processo de tratamento de desvio será novamente aberto, gerando um retrabalho a todos os colaboradores envolvidos.

Visto como funciona o fluxo de tratamento de desvios da qualidade, verifica-se que trata-se de um processo de muitas etapas, o que o torna complexo e demorado. Com isso, muitos colaboradores preferem usar ações imediatas que tratam apenas o problema identificado, sem querer se aprofundar em descobrir a causa raiz do evento. Alguns exemplos dessas ações são: concluir a causa raiz como “erro humano”; aumentar os níveis de inspeção e controles de processo sem identificar a causa raiz; introduzir processos de retrabalho e achar que o problema desapareceu; transferir o problema para o fornecedor ou prestador de serviço sem uma evidência concreta; treinamento em procedimentos como ação corretiva; e caracterizar um desvio como isolado ou pontual sem análises prévias. Ao aplicar essas ações, cria-se um atalho no tratamento do desvio, porém a causa raiz ainda permanece desconhecida, podendo se tornar recorrente até que uma investigação completa seja realizada, a causa raiz identificada e tratada (SILVA, 2022).

Sendo assim, é importante que as empresas busquem por projetos de melhoria que visam implementar uma cultura de qualidade dentro da organização, de modo que os colaboradores entendam a importância de seguirem as BPF para manter um bom fluxo produtivo, e em casos

de detecção de desvios da qualidade, que eles compreendam que a determinação da causa raiz é o melhor procedimento a ser seguido, pois, com isso, os processos produtivos tornam-se mais robustos, ocorre uma otimização do tempo, a produtividade aumenta e os produtos apresentam-se cada vez mais dentro dos padrões de qualidade, o que reflete em uma indústria operando com um Sistema de Gestão da Qualidade eficiente e em conformidade com as exigências regulatórias.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão bibliográfica expositiva abordada neste trabalho, proporcionou a ampliação do conhecimento sobre o panorama geral da indústria farmacêutica veterinária em relação a aspectos históricos e econômicos, ao desenvolvimento de novos fármacos, ao fluxo de produção seguido na fabricação de medicamentos veterinários, à importância da implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade eficiente e como a indústria atua quando um processo acontece fora da especificação e um desvio da qualidade é detectado.

Ao analisar o contexto histórico, verificou-se que a indústria farmacêutica veterinária evoluiu em conjunto com a medicina veterinária preventiva e o fato de possuir uma cadeia produtiva idêntica à farmacêutica humana, possibilitou que grandes multinacionais se tornassem pioneiras na fabricação dos produtos de uso animal e que fossem detentoras das tecnologias necessárias para produção de novos fármacos. Em conjunto com essa evolução, foi possível observar que esse segmento apresentou crescimento econômico expressivo ao longo dos últimos anos, tanto em nível global quanto nacional, e isso se deve à prevalência de doenças que se tornaram comuns entre os animais, e também, pelo aumento do número de animais de companhias, que por terem uma importância emocional às famílias, os donos mostram-se dispostos a gastar mais pelo conforto do *pet*. No Brasil, a presença expressiva do agronegócio também consiste em um fator que reflete nesse crescimento econômico, devido à medicalização dos animais de produção.

Em relação ao processo produtivo, percebeu-se a importância que o setor de P&D possui em manter o crescimento do segmento farmacêutico em um mercado cada vez mais destacado pela concorrência, através do desenvolvimento de medicamentos e processos inovadores. Além disso, foi possível conhecer também os principais fluxos de produção utilizados para fabricação dos ativos farmacêuticos e dos medicamentos nas formas sólida, semissólida e líquida, desde a etapa de pesagem dos insumos até a fase de acondicionamento final.

E para manter todo o fluxo produtivo operando em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação determinadas pelo MAPA, verificou-se a importância da implementação de um bom SGQ que funciona como um instrumento normatizador e fiscalizador, que gerencia os processos, a fim de obter uma estrutura organizacional, procedimentos, processos e recursos em conformidade com os padrões de qualidade exigidos pelos órgãos reguladores. E mesmo atuando dentro desse sistema, durante o processo produtivo, é comum a ocorrência de situações que fogem dos padrões de qualidade especificados, gerando problemas conhecidos na indústria farmacêutica como desvios da qualidade. Esses desvios passam por um fluxo de

tratamento, no qual um processo de investigação é realizado, com o intuito de identificar a causa raiz do problema e implementar ações corretivas e preventivas que visam eliminar a reincidência do desvio. Ao implementar essas ações de tratamento de desvios, a empresa consegue otimizar o tempo, aumentar a produtividade e produzir cada vez mais produtos de qualidade, o que contribui para aumento da relevância da empresa no mercado competitivo.

Diante o exposto, conclui-se que o objetivo do trabalho foi alcançado, trazendo informações relacionadas ao contexto social e econômico das indústrias farmacêuticas veterinárias, ao fluxo produtivo empregado neste segmento, bem como a importância da implementação eficiente de um Sistema de Gestão da Qualidade e um mecanismo de tratamento de desvios, para manter essas empresas dentro dos padrões regulatórios e em posição de relevância no mercado. Como foram usadas várias pesquisas e dados de diversas referências, o trabalho também resultou em uma relevante fonte de consulta para alunos e profissionais, da Engenharia Química e áreas afins, que desejem conhecer melhor sobre o contexto do segmento farmacêutico veterinário e seus processos produtivos e de qualidade.

Como sugestão para trabalhos futuros, pode-se realizar um estudo relacionado a como as reclamações de mercado são tratadas na indústria farmacêutica veterinária. Pois com essa abordagem, é possível comparar os diferentes efeitos que os desvios da qualidade e as reclamações de mercado causam neste setor industrial, bem como avaliar o tratamento dado e o nível do impacto causado por cada um desses dois problemas.

REFERÊNCIAS

- AHMED, I; KASRAIAN, K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Elsevier Science B.V., 2002, Groton, EUA. Disponível em: <<https://cursos.ufrrj.br/posgraduacao/ppgcv/files/2018/10/Pharmaceutical-challenges-in-veterinary-product-development.pdf>>. Acesso em: 01 dez. 2022.
- AKKARI, S. C. A. **Sistemas de gestão da qualidade**. Educacional S.A., p. 248, Londrina-PR, 2018. Disponível em: <http://cm-cls-content.s3.amazonaws.com/201802/INTERATIVAS_2_0/SISTEMAS_DE_GESTAO_DE_QUALIDADE/U1/LIVRO_UNICO.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2023.
- ALLEN JÚNIOR, V. L.; POPOVICH, G. N.; ANSEL, C. H. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9ª ed. Porto Alegre-RS: Artmed, 2013.
- ALVES, A. T. **Investigação de desvio de qualidade em um lote de comprimido revestido de rivaroxabana em uma indústria farmacêutica**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Ouro Preto, Departamento de Farmácia, Ouro Preto-MG, 2022. Disponível em: <<https://www.monografias.ufop.br/handle/35400000/4052>>. Acesso em: 13 fev. 2023.
- ALVES, I. P. C. **Desenvolvimento farmacotécnico e analítico de comprimidos revestidos de montelucaste: equivalência farmacêutica e bioequivalência**. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, 2011. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tde/1548/1/Tese%20Carina-pos%20defesa.pdf>>. Acesso em: 04 fev. 2023.
- ANCHOR MARK, P. L. **Moinho de martelos Multimill**. Medical Expo, Virtualexpo Group, 2023. Disponível em: <<https://www.medicalexpo.com/pt/prod/anchor-mark-private-limited/product-115072-764008.html>>. Acesso em: Acesso em 05 fev. 2023.
- AULTON, M. E.; SUMMERS, M. P. Pós, grânulos e granulação. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. cap. 28.
- AUREA. **Formas farmacêuticas**. Farmacêutico Digital, Contagem-MG, 2016. Disponível em: <[https://teses.usp.br/teses/disponiveis/74/74134/tde-27112017-110751/pt-br.php](https://farmaceuticodigital.com/2014/10/formas-farmacêuticas.html#:~:text=%C3%89%20a%20forma%20farmac%C3%AAutica%20semis%C3%B3lida,distribui%C3%AAdas%20uniformemente%20atrav%C3%AAs%20do%20%C3%ADquido).>. Acesso em: 07 fev. 2023.</p><p>BARBOSA, C. C. Perfil de inovação farmacêutica veterinária no Brasil. 2017. 63f. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga-SP, 2017. Disponível em: <. Acesso em: 15 jan. 2023.

BARRETO, D. W. **Processo de desenvolvimento de fármacos veterinários**. Trabalho de conclusão de curso, Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena-SP, 2013. Disponível em:

<<https://sistemas.eel.usp.br/bibliotecas/monografias/2013/MBI13003.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BARROUX, G. Animal health and the emergence of veterinary medicine in the eighteenth century. **Revue D' Histoire Des Sciences**, [s. l.] v. 64, ed. 2, p. 349 – 376, 2011. Disponível em: <<https://www.cairn-int.info/journal-revue-d-histoire-des-sciences-2011-2-page-349.htm?WT.tsrc=pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2022.

BASSAM, J. E. **Gestão da qualidade: Ferramentas, Técnicas e Métodos**. 1ª ed. Curitiba-PR: Edilberto Bassan, 10 set. 2018.

BASTOS, P. S. C. **Medicina veterinária preventiva, saúde pública, saúde única e a pandemia**. Rio de Janeiro-RJ, 13 mai. 2021. Disponível em: <<https://animalbusiness.com.br/wp-content/uploads/2021/07/MEDICINA-VETERINARIA-PREVENTIVA-SAUDE-PUBLICA-SAUDE-UNICA-E-A-PANDEMIA.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BERNARDES, L. J. L. A granulação de materiais. **Cerâmica Industrial**, v. 11, ed. 3, Piracicaba-SP, Maio/Junho, 2006. Disponível em: <<https://www.ceramicaindustrial.org.br/article/5876572a7f8c9d6e028b46f7/pdf/ci-11-3-5876572a7f8c9d6e028b46f7.pdf>>. Acesso em: 4 fev. 2023.

BFB DIGITAL. El uso de los medicamentos líquidos. **Boletín Farmacéutico Bonaerense**, Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, 03 jun. 2016. Disponível em: <<http://colfarma.info/BFBDigital/index.php/2016/06/03/el-uso-de-los-medicamentos-liquidos/>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

BIDOIA, O. D. F. **Saiba tudo sobre sistema de gestão da qualidade**. Farmacêuticas, Artigos, São Paulo-SP, 11 set. 2014. Disponível em: <<https://www.farmacenticas.com.br/saiba-tudo-sobre-sistema-de-gestao-da-qualidade/>>. Acesso em: 08 fev. 2023.

BOEHRINGER INGELHEIM. **History (1948-1990): Going global**. 2021. Disponível em: <<https://www.boehringer-ingelheim.com/about-us/history/1948-1990-going-global>>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BRANDÃO, C. D. C. A. **O sistema de gestão da qualidade e sua importância na indústria farmacêutica**. Pfarma.com.br, Rio de Janeiro-RJ, 18 jun. 2012. Disponível em: <<https://pfarma.com.br/farmacutico-industrial/152-o-sistema-de-gestao-da-qualidade-e-sua-importancia-na-industria-farmacutica.html>>. Acesso em: 11 fev. 2023.

BRASIL. Decreto N° 5.053, de 22 de abril de 2004. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 23 abr. 2004. Seção 1, p. 1. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2004/decreto-5053-22-abril-2004-531773-norma-pe.html>>. Acesso em: 04 nov. 2022.

BRASIL. Legislação relacionada aos produtos de uso veterinário. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**, Brasília-DF, 2012, 401p. Disponível em: <https://www.sbcal.org.br/arquivo/download?ID_ARQUIVO=41>. Acesso em: 11 fev. 2023.

BRASIL. Resolução RDC N° 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. **Ministério da Saúde**, Brasília, DF, 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html>. Acesso em: 04 fev. 2023.

CALARGE, A. F.; SATOLO, G. E.; SATOLO, F. L. Aplicação do sistema de gestão da qualidade BPF (Boas Práticas de Fabricação) na indústria de produtos farmacêuticos veterinários. **Gestão & Produção**, v. 14, n. 2, p. 379-392, maio-agosto, São Carlos-SP, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/gp/a/ndFnSBZrmcRzLBNrxNNVjQB/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 12 fev. 2023.

CANDIA-SANCHEZ, F. L. *et al.* Uso potencial de biorreactores para la producción de lacasas de hongos basidiomicetos. **Mexican Journal of Biotechnology**, p. 15-36, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/327420213_Potential_use_of_bioreactors_for_laccases_production_of_basidiomycete_fungi>. Acesso em: 25 jan. 2023.

CASAGRANDE, A. **Brasil é o país de maior rebanho bovino do mundo, revela pesquisa da FAO**. Sociedade Nacional de Agricultura. *Animal business* Brasil, Rio de Janeiro-RJ, 23 ago. 2021. Disponível em <<https://animalbusiness.com.br/colunas/top-news/brasil-e-o-pais-de-maior-rebanho-bovino-do-mundo-revela-pesquisa-da-fao/>>. Acesso em: 08 jan. 2023.

COMUNELLO, C. L. P. B.; BARRICHELLO, A.; MORANO, R.S. Avaliação do impacto de desvios de qualidade em uma indústria farmacêutica veterinária na terceirização de processos produtivos. **GEPROS. Gestão da Produção, Operações e Sistemas**, v. 14, n. 5, p. 215 - 238, 2019. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/337530303_Evaluation_of_the_Impact_of_Quality_Variations_in_a_Veterinary_Pharmaceutical_Industry_in_the-Outsourcing_of_Productive_Processes>. Acesso em: 12 nov. 2022.

COPANEMA, L. X. L. *et al.* **Panorama da indústria farmacêutica veterinária**. BNDES Biblioteca Digital. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: < extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2530/1/BS%2025%20Panorama%20da%20Ind%20c3%20b%20a%20ria%20Farmac%20c3%20a%20utica%20Veterin%20c3%20a%20ria_P.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2022.

DARONCO, E. J. **CAGR: O que é? Qual sua importância nos investimentos**. Suno artigos, São Paulo - SP, 2022. Disponível em:<<https://www.suno.com.br/artigos/cagr/#:~:text=O%20CAGR%20C3%A9%20a%20taxa,a%20viabilidade%20de%20um%20investimento>>. Acesso em: 05 jan. 2023.

DOMENICALI, S. G. **Produção de medicamentos estéreis: Formas Farmacêuticas, Processos e Boas Práticas de Fabricação.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Presbiteriana Mackenzie, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Farmácia, São Paulo-SP, 2019. Disponível em: <<https://dspace.mackenzie.br/handle/10899/20834>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

ELANCO. **Nossa jornada.** 2022. Disponível em: <<https://www.elanco.com/pt-br/about-us/our-journey>>. Acesso em: 20 nov. 2022.

ENCAPSULANDO. **Blisteadora automática BTM-260H. 2023.** Disponível em: <<https://www.encapsulando.com/blisteadoras/blisteadora-automatica-btm-260h>>. Acesso em: 05 fev. 2023.

FILTRA VIBRACIÓN. **Misturador rotativo ATENEA.** Medical Expo, Virtualexpo Group, 2023. Disponível em: <<https://www.medicaexpo.com/pt/prod/filtra-vibracion/product-122375-860583.html>>. Acesso em: Acesso em 05 fev. 2023.

FIOCRUZ. **Líquidos orais.** Campus Virtual, 2023. Disponível em: <https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-interesse-saude-publica/lquidos_orais.html>. Acesso em 06 fev. 2023

FOGLER, H. S. **Cálculo de reatores: o essencial da engenharia das reações químicas.** 1. ed. – Rio de Janeiro: LTC, 2014.

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL “MANOEL GUEDES”. **Farmacotécnica básica - módulo II.** Curso de Habilitação Profissional de Técnico em Farmácia, Escola Técnica “Dr. Gualter Nunes”, Tatuí-SP, 2022. Disponível em: <<https://irp.cdn-website.com/64d4fda7/files/uploaded/Apostila%20Farmacot%C3%A9cnica%2021-22.pdf>>. Acesso em: 21 jan. 2023.

GMPc. **Overview of veterinary medicine market - opportunity analysis and industry forecast.** News Category, 2022. Disponível em: <<https://gmp.com.vn/veterinary-medicine-market-overview---opportunity-analysis-and-industry-forecast-nen.html>>. Acesso em: 07 jan. 2023.

GRUPO BIOCENTRO. **Pomadas são mesmo inofensivas?** Descubra a seguir!. Clínica Biocentro Excelência em Saúde, 22 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.grupobiocentro.com/artigo/pomadas-sao-mesmo-inofensivas-descubra-a-seguir>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

GUILHERME, F. A. F. **Desenvolvimento e otimização da fase de granulação usando a tecnologia de leito fluido.** Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Farmacotecnia Avançada, Universidade de Lisboa, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/20771/1/Tese_Mestrado_Filipa_Guilherme.pdf>. Acesso em: 05 fev. 2023.

HEMCO. **Cabine de contenção CCS.** Medical Expo, Virtualexpo Group, 2023. Disponível em: <<https://www.medicaexpo.com/pt/prod/hemco/product-108014-746990.html>>. Acesso em: Acesso em 03 fev. 2023.

HIPOLABOR. Medicamentos sólidos e injetáveis: tudo o que você precisa saber. Pharma hoje, 16 mar. 2022. Disponível em: <<https://www.hipolabor.com.br/blog/medicamentos-solidos-e-injetaveis-tudo-o-que-voce-precisa-saber/>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

HIPPERQUÍMICA. Modelos especialmente projetados para cada tipo de utilização. Equipamentos e móveis para laboratório, Glove Box polipropileno, 2023. Disponível em: <<https://glovebox.com.br/>>. Acesso em 03 fev. 2023.

L.B. BOHLE. Granulador de alto cisalhamento GMA. Medical Expo, Virtualexpo Group, 2023. Disponível em: <<https://www.medicalexpo.com/pt/prod/lb-bohle-maschinen-und-verfahren-gmbh/product-115137-766579.html>>. Acesso em: Acesso em 05 fev. 2023.

LEAL, P. O. L. Como tudo começou. Animal business Brasil, formação e prática, 27 jul. 2020. Disponível em: <<https://animalbusiness.com.br/medicina-veterinaria/formacao-pratica/como-tudo-comecou/>>. Acesso em: 25 fev. 2023.

LEONARDI, E. Como funciona a garantia da qualidade na indústria farmacêutica. ICTQ, Anápolis-GO, 2016. Disponível em: <<https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/251-como-funciona-a-garantia-da-qualidade-na-industria-farmaceutica>>. Acesso em: 11 fev. 2023.

LYNCH, S. S. Desenvolvimento de fármacos. *PharmD, University of California San Francisco School of Pharmacy.* Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/conceitos-em-farmacoterapia/desenvolvimento-de-f%C3%A1rmacos>>. Acesso em: 21 jan. 2023.

LUTEBARK, C. A. M. Conhecendo o processo produtivo de sólidos, líquidos e granulação na indústria farmacêutica. Trabalho de Conclusão do Curso de Pós-Graduação em Gestão estratégica de vendas e negociação, Instituto a Vez do Mestre, Rio de Janeiro-RJ, 2010. Disponível em <https://www.avm.edu.br/docpdf/monografias_publicadas/k217138.pdf>. Acesso em: 07 fev. 2023.

MAPA. Perguntas frequentes. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, gov.br, Brasília-DF, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/Perguntasfrequentefebreftosa.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2023.

MARCHESINI GROUP. Envasadora rotativa ML618. Medical Expo, Virtualexpo Group, 2023. Disponível em: <<https://www.medicalexpo.com/pt/prod/marchesini-group/product-114028-759862.html>>. Acesso em: Acesso em 03 fev. 2023.

METTLER-TOLEDO. Escolha uma balança de piso que atenda às suas necessidades. 2023b. Disponível em: <https://www.mt.com/br/pt/home/supportive_content/news/po/ind/IND_Floor_Scale_Selection_4646.html>. Acesso em 03 fev. 2023.

METTLER-TOLEDO. ICS6 / ICS4 balanças de bancada compactas. 2023a. Disponível em: <https://www.mt.com/br/pt/home/products/Industrial_Weighing_Solutions/bench-scales/ICS4-ICS6.html>. Acesso em 03 fev. 2023.

MORENO, H. D. A.; ABREU, D. C. M. Estudo comparativo de quatro métodos farmacêuticos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 22, n. 2, Araraquara-SP, 2019. Disponível em: <<https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/531>>. Acesso em: 06 fev. 2023.

MSD ANIMAL HEALTH. **About us**. 2022. Disponível em: <<https://www.msd-animal-health.com/about-us/>>. Acesso em: 20 nov. 2022.

MSD SAÚDE ANIMAL. **Espécies**. 2023. Disponível em: <<https://www.msd-saude-animal.com.br/especies/>>. Acesso em: 24 fev. 2023.

NANO, P. **Granulador de leite fluidizado CCS**. Direct Industry, Vitualexpo Group, 2023. Disponível em: <<https://www.directindustry.com/pt/prod/nano-pharm-tech-machinery-equipment-co-ltd/product-223191-2282667.html>>. Acesso em: 05 fev. 2023.

NASCIUTTI, R. P. **Desenvolvimento de novos fármacos**. Seminários Aplicados (mestrado) - Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, 2012. Disponível em: <https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/1%C2%B0_Semin%C3%A1rio_PRISCILLA_NASCIUTTI.pdf?1350665635>. Acesso em: 19 jan. 2023.

NEVES, A. S. G. **Panorama da indústria farmacêutica e seus processos produtivos**. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal de Lavras, Lavras-MG, 2022.

NICOMAC. **Misturadores e granuladores**. Nicomac Europe, 2023. Disponível em: <<https://nicomac.com/pt-pt/phd-equipamentos-de-granulacao-maquinarios-e-sistemas/misturadores-granuladores/>>. Acesso em: 05 fev. 2023.

OLIVEIRA, D. F. **Curso de desvios, não conformidades e capa**. Farmacêuticas, São Paulo-SP, 2021. Disponível em: <<https://www.cursosfarmaceuticas.com.br/wp-content/uploads/2021/05/Apostila-Curso-de-Desvios-N%C3%A3o-Conformidades-e-CAPA.pdf>>. Acesso em 12 fev. 2023.

OLIVEIRA, M. C. **Medicamentos inovadores em veterinária**. Monografia, Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Setembro, 2015. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/88832/1/mon_catarina%20oliveira.pdf>. Acesso em 01 fev. 2023.

OUROFINO SAÚDE ANIMAL. **Relatório anual 2021**. Cravinhos-SP, 2021. Disponível em: <<https://www.ourofinosaudeanimal.com/media/uploads/sustentabilidade/arquivo/2022/20220420095025.pdf>>. Acesso em: 09 jan. 2023.

PALMEIRA FILHO, P. L. ; PAN, S. S. K. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**, n.18, p. 3-22, Rio de Janeiro, set. 2003. Disponível em: <[extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/3077/2/BS%2018%20Cadeia%20farmaceutica%20no%20Brasil_P.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/3077/2/BS%2018%20Cadeia%20farmaceutica%20no%20Brasil_P.pdf)>. Acesso em: 04 nov. 2022.

PFUETZENREITER, R. M.; ZYLBERSZTAJN, A.; AVILA-PIRES, D. D. F. Evolução histórica da medicina veterinária preventiva e saúde pública. **Ciência Rural**, v. 34, n. 5, p. 1661-1668, Santa Maria-RS, set-out, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cr/a/7hTnJvzGvvLSHrnk9gZmRfv/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 04 nov. 2022.

RABELO, V. A. **Ferramentas e estratégias da garantia da qualidade utilizadas no fluxo de reclamações de mercado**. Trabalho de Conclusão de Curso, Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - Uniceplac, Brasília-DF, 2019. Disponível em: <https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/205/1/Amanda_Rabelo_0001478.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2023.

RANCHOS VETERINÁRIA. **Vacina Ourovac aftosa (250mL)**. Jardim-MS, 2023. Disponível em: <<https://www.ranchosveterinaria.com.br/produto/vacina-ourovac-aftosa-250ml/>>. Acesso em 23 fev. 2023.

REZENDE, C. E.; MOL, G. P. M.; PEREIRA, T. A. A. Produção mais limpa em indústria farmacêutica: Avaliação das ações preliminares. **RMS Revista Metropolitana de Sustentabilidade**, v. 5, n. 3, Belo Horizonte-MG, 2015.

RODRIGUES, R. F. B. ; COSTA, P. V. ; SOLER, O. Farmácia veterinária e serviços farmacêuticos destinados a animais de companhia: revisão integrativa. Universidade Federal do Pará. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, Belém-PA, 2022. Disponível em <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27678>>. Acesso em: 07 jan. 2023.

ROMACO. **Prensa para comprimidos S 250 SMART**. Medical Expo, Virtualexpo Group, 2023. Disponível em: <<https://www.medicalexpo.com/pt/prod/romaco/product-114009-758682.html>>. Acesso em: Acesso em 05 fev. 2023.

ROSA, D. E. B. **Desvios de qualidade detectados em medicamentos da farmácia escola da UFRGS**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, 2013. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/152793/000905012.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 24 fev. 2023.

SÁ, M. T. L. **Sistemas de liberação de fármacos particulados baseados em poliésteres obtidos por spray drying para via inalatória**. Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação para Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos, Rio de Janeiro-RJ, 2014. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/13449/6.pdf?sequence=1>>. Acesso em 06 fev. 2023.

SANDOO. **How is active pharmaceutical ingredient (API) manufactured?**. News. Sandoo Pharmaceuticals And Chemicals, Ningbo, China, 14 set. 2020. Disponível em: <<https://www.sandoopharm.com/How-is-Active-Pharmaceutical-Ingredient-API-Manufactured-id3933802.html>>. Acesso em: 23 jan. 2023.

SANTOS, D. C. M. **Gestão de materiais em indústrias farmacêuticas**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas-BA, 2019. Disponível em:

<https://www2.ufrb.edu.br/bcet/components/com_chronoforms5/chronoforms/uploads/tcc/20190604200143_2018.2_TCC_Michelle_Cruz_dos_Santos_-_Gesto_de_Materiais_em_Indstrias_Farmacuticas.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2023.

SANTOS, M. M. S. **Implantação da ISO 9001**. Livro 1 da série O Analista, Petra Desenvolvimento Profissional, 1ª ed., 195 p. Recife-PE, 2022.

SAUSEN, R. T; MAYORGA, P. Excipiente para a produção de comprimidos por compressão direta. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 25, n. 4, Brasília-DF, 2013. Disponível em: <<https://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/464>>. Acesso em: 06 fev. 2023.

SCHWABE, C. W. **Veterinary medicine and human health**. Williams & Wilkins, 3ª ed., 680 p. Baltimore/London, 1984.

SIDAN. **Indústria veterinária 2021**. Fechamento COINF. Saúde Animal, 2021a. Disponível em: <https://sindan.org.br/wp-content/uploads/2022/06/Fechamento-Mercado-2021_div.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2022.

SIDAN. **Relatório anual SIDAN 2021**. Saúde Animal, 2021b. Disponível em: <<https://sindan.org.br/mercado/>>. Acesso em: 05 nov. 2022.

SILVA, A. D. Y. **Comparação entre técnicas de granulação via úmida: leito fluidizado x alto cisalhamento**. Trabalho de conclusão de curso de Pós-Graduação, Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Farmanguinhos - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro-RJ, 2019. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/35032>>. Acesso em 05 fev. 2023.

SILVA, C. D. H. A. **Aplicação da metodologia FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) para realização de análise de falhas em um sistema de pontes de embarque de um aeroporto**. XXVII Encontro Nacional de Engenharia de Produção - ENEGEP, Foz do Iguaçu-PR, 2007. Disponível em: <https://abepro.org.br/biblioteca/enegep2007_TR570432_0566.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2023.

SILVA, N. T. R. **Proposta de um modelo para geração e análise das oportunidades de mercado e tecnológica para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos veterinários**. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2009. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-27082009-084931/publico/MESTRADO_NAIRA_TAINA_RODRIGUES_SILVA.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2022.

SILVA, O. J. **Investigação de eventos**. Workshop, MSD Saúde Animal, Cruzeiro-SP, 2022.

SILVA JUNIOR, D. L. A. **Farma: CAPA - Ações corretivas e ações preventivas. Como estruturar?**. LinkedIn, 07 set. 2016. Disponível em: <<https://www.linkedin.com/pulse/farma-cap-a-a%C3%A7%C3%B5es-corretivas-e-preventivascomo-andr%C3%A9-junior/?originalSubdomain=pt>>. Acesso em: 15 fev. 2023.

SHILLITOE, R.; MASON, P.; SMITH, F. Primary pharmaceutical production: an engineering guide. **Rugby**: Institution of Chemical Engineers, cap. 5, p. 75-110, 2003.

THE BUSINESS RESEARCH COMPANY. **Veterinary pharmaceuticals global market report 2023**. Veterinary Healthcare, 2023. Disponível em: <
<https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/veterinary-pharmaceuticals-global-market-report>>. Acesso em 05 nov. 2022.

TOBIN, P. E. **cGMP starter guide**: Principles in good manufacturing practices for beginners. Solo Validation Resources Limited, 1ª ed., Waterford, County Waterford, Ireland, 2016.

WAACK, R. S. Fusões e aquisições na indústria farmacêutico-veterinária. **Caderno de Pesquisas em Administração**, São Paulo, v. 7, n. 3, jul./set. 2000.

WARMELING, H. ; BEHR, A. ; VORHOLT, A. J. Jet loop reactors as a versatile reactor set up - Intensifying catalytic reactions: A review. **Chemical Engineering Science**, v. 149, p. 229-248, 31 jul. 2016.