

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Modelos simétrico e assimétrico de incerteza de medição na avaliação da
qualidade de medicamentos**

Alisson Felipe Bezerra Martins

**Trabalho de Conclusão do
Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.**

**Orientador(a): Prof. Felipe Rebello
Lourenço**

São Paulo

2024

Sumário

RESUMO.....	2
INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	3
OBJETIVO(S)	4
MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS.....	18

MARTINS, A.F.B. **Modelos simétrico e assimétrico de incerteza de medição na avaliação da qualidade de medicamentos**. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

A avaliação da concentração de Insumos farmacêuticos ativos (IFA's) em medicamentos é feita por procedimentos analíticos validados. No entanto, há algum grau de incerteza associado à medição, devido a erros sistemáticos e aleatórios. Por isso realçamos com este trabalho a importância da consideração desses fatores na tomada de decisões de aprovação ou reprovação de lotes de medicamentos, visando mitigar riscos para consumidores e produtores. Com isso, o objetivo deste trabalho foi comparar os modelos simétrico e assimétrico de incerteza de medição analisando como afetam na qualidade de medicamentos. O procedimento para a obtenção das amostras com “valores reais” e “valores medidos” foi realizado utilizando-se o Microsoft Excel. O procedimento foi realizado em duas etapas: a) geração de “valores reais” simuladas com base na média e desvio padrão do processo produtivo (distribuição normal); e b) geração de “valores medidos” considerando-se os erros sistemáticos (exatidão) e aleatórios (precisão). Posteriormente, foram estabelecidos intervalos de confiança para um modelo simétrico e assimétrico, calculando a porcentagem de amostras aceitas e comparando os resultados obtidos. Os resultados indicaram que ao adotar o modelo assimétrico de incerteza, os níveis de confiança variaram entre 95,3% e 95,7%, enquanto no modelo simétrico variaram entre 95,4% e 99,8%. Isso chama a atenção pois o modelo simétrico pode superestimar o intervalo de confiança, afetando potencialmente as decisões de conformidade. As análises de porcentagem de valores aceitos e sobreposições de resultados entre os dois modelos demonstram que o modelo assimétrico tende a oferecer uma avaliação mais confiável para a tomada de decisões, especialmente em cenários em que a contribuição da exatidão é significativa.

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A avaliação da concentração de ingrediente farmacêutico ativo (IFA) em medicamentos para controle de qualidade ocorre por meio de procedimentos analíticos. Diferentes técnicas podem ser empregadas, tais como cromatografia a líquido de alta eficiência, espectrofotometria de absorção no ultravioleta, assim como ensaios microbiológicos ou biológicos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 166/2017, e os compêndios oficiais (por exemplo: U.S.Pharmacopeia e Farmacopéia Brasileira) estabelece, os limites de especificação para as concentrações de insumo farmacêutico ativo (IFA) em diferentes especialidades farmacêuticas.

Usualmente, os procedimentos analíticos utilizados são validados, utilizam equipamentos calibrados/qualificações, assim como substâncias químicas de referência, para assegurar a confiabilidade dos resultados. No entanto, apesar dos esforços anteriormente mencionados, sempre há no processo da medição da concentração de IFAs fatores que podem gerar incertezas aos resultados. Tais fontes de incertezas podem ser classificadas como erros sistemáticos (por exemplo, a exatidão do procedimento analítico) e erros aleatórios (por exemplo, a precisão do procedimento analítico). A exatidão usualmente é medida pela recuperação do analito em amostras de placebo contendo quantidades conhecidas do analito (IFA). Por sua vez, a precisão é usualmente medida com o desvio padrão entre medidas repetidas, nas mesmas condições analíticas (repetibilidade) ou em condições analíticas diferentes (precisão intermediária – dias, analistas e/ou equipamentos diferentes).

Usualmente, os valores de exatidão e precisão são combinados utilizando um modelo apropriado, assumindo-se uma distribuição normal (distribuição de Gauss) ou outra distribuição simétrica (por exemplo, distribuição t-Student). No entanto, se a contribuição da componente de incerteza associada à exatidão for significativamente elevada, a adoção de uma distribuição simétrica pode levar a um valor superestimado de incerteza de medição. Nesses casos, a adoção de uma distribuição assimétrica pode ser mais adequada.

A incerteza de medição fornece informação relevante para a tomada de decisões quanto à aprovação ou reprovação de um lote ou produto analisado. Quando

o valor medido está próximo dos limites de especificação e/ou o valor da incerteza de medição é elevado, pode ocorrer o risco de aprovação errônea de lote ou produto fora dos limites de especificação (risco do consumidor) ou de reprovação errônea de um lote ou produto que se apresenta dentro dos limites de especificação (risco do produtor).

2. OBJETIVO(S)

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é comparar os modelos simétrico e assimétrico de incerteza de medição e avaliar seus impactos nos riscos do consumidor e/ou do produtor quanto a avaliação da qualidade de medicamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Processo de obtenção das amostras com valores reais e valores possivelmente aferidos em uma medição real utilizando o Microsoft Excel:

Inicialmente, uma amostra simulada composta por 50 mil valores foi gerada, onde cada valor foi atribuído a uma linha da coluna B (entre as linhas 6 e 50005) do arquivo do Excel. A fórmula utilizada para essa geração baseou-se em uma distribuição normal inversa, incorporando uma probabilidade aleatória, definimos a média com o valor 100 (célula B3) e desvio padrão com o valor 8 (célula B4). Esses parâmetros foram escolhidos de modo a contemplar tanto valores dentro (aproximadamente 80%) quanto fora (aproximadamente 20%) da faixa de especificação de 90 a 110.

Sintaxe da fórmula utilizada:

=INV.NORM(probabilidade,média,desv_padrão)

=INV.NORM(ALEATÓRIO();\$B\$3;\$B\$4)

Na segunda etapa, uma formulação adicional foi feita para determinar os valores que poderiam ser aferidos em uma medição real. Isso envolveu a construção de uma distribuição normal inversa para cada valor gerado na etapa anterior. A fórmula utilizada tinha como objetivo adicionar aos valores X (obtidos na etapa anterior) uma distribuição normal inversa, incorporando valores aleatórios entre 0 e 1, e considerando a exatidão, incerteza da exatidão, precisão e suas respectivas variações com todas as combinações dos valores abaixo:

Precisão entre 0 e 5 = 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5 e 5

Exatidão entre -5 e 5 = -5; -4; -3; -2; -1; 0; 1; 2; 3; 4; 5

Esta variação de precisão e exatidão tem por objetivo entender a diferença da adoção de valores simétricos e assimétricos em diferentes cenários.

Sintaxe da fórmula utilizada:

= X + INV.NORM (Aleatório(), Exatidão, Incerteza da exatidão) + INV.NORM(Aleatório(), 0, Precisão)

Posteriormente, foram estabelecidas duas colunas representando os limites inferior e superior aceitáveis, com base na fórmula $Y \pm 2 \cdot (\text{Incerteza combinada})$, onde Y são os valores obtidos na etapa anterior e a Incerteza Combinada é calculada como a raiz quadrada da soma dos quadrados de exatidão, precisão e incerteza da exatidão. A multiplicação por 2 busca obter uma incerteza expandida com um nível de confiança de aproximadamente 95%.

Sintaxe da fórmula utilizada:

=Y ± 2*(Incerteza combinada)

Incerteza Combinada = $\sqrt{(\text{Exatidão}^2 + \text{Precisão}^2 + \text{Incerteza da exatidão}^2)}$

Recapitulando, a primeira etapa forneceu os valores teóricos originais de cada amostra, a segunda etapa apresentou os valores observados considerando variações de precisão, exatidão e aleatório, e a terceira etapa envolveu o cálculo do intervalo de confiança para um modelo simétrico.

Na quarta etapa, foi calculada a porcentagem de amostras aceitas, considerando o valor teórico original e a faixa de valores aceitos para cada amostra, usando uma fórmula condicional.

Sintaxe da fórmula utilizada:

$=SE(E(X \geq Y; X \leq Z); 1; 0)$

Sendo:

X = valor teórico original

Y = Valor teoricamente aferido em medição - $2 \cdot (\text{Incerteza combinada})$

Z = Valor teoricamente aferido em medição + $2 \cdot (\text{Incerteza combinada})$

Com isso, foi criada uma coluna que exhibe quais valores teóricos originais estão na faixa do intervalo de confiança calculado, caso pertença ao conjunto, a representação na tabela é igual a “1”, caso contrário “0”. Com tais valores calculamos a porcentagem dos valores em que o intervalo de confiança contempla o valor real.

Construção do Intervalo de Confiança Assimétrico:

Para comparar os resultados obtidos com intervalos de confiança simétrico, construímos um intervalo de confiança assimétrico. Utilizamos uma fórmula de Incerteza Combinada para intervalo assimétrico, que relaciona precisão, incerteza e exatidão para estabelecer limites inferior e superior.

Sintaxe da fórmula utilizada: $\pm 2 \cdot \sqrt{(\text{Precisão}^2 + \text{Incerteza da Exatidão}^2)} - \text{Exatidão}$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos valores “verdadeiros” e nos intervalos de incerteza simétrico e assimétrico, calculamos que, adotando-se o modelo assimétrico o nível de confiança atingido variou entre 95,3 e 95,7% (valor teórico do nível de confiança de 95%), enquanto que o intervalo simétrico de incerteza apresentou nível de confiança apresentou variação entre 95,4 e 99,8 (valor teórico do nível de confiança de 95%). Esses resultados demonstram que o modelo de incerteza simétrica pode superestimar o intervalo de confiança e, conseqüentemente afetar o risco de decisões falsas quanto a conformidade.

Análise da Porcentagem de Valores Aceitos:

A partir da porcentagem de valores aceitos, variando precisão e exatidão nos modelos simétrico e assimétrico, foram construídas as tabelas 1, 2 e 3.

Observamos que, em todas as combinações simuladas, o modelo assimétrico permaneceu constante, com nível de confiança próximo a 95%, conforme esperado (Tabela 1).

Por outro lado, no modelo simétrico, notamos que, quanto maior a variação na exatidão e quanto menor a variação na precisão, maiores foram os níveis de confiança (significativamente superior ao nível de confiança de 95% esperado) (Tabela 2). Conforme discutido anteriormente, isso pode ser explicado pelo fato do modelo de incerteza simétrico superestimar o intervalo de confiança, o que pode afetar o risco de decisões falsas quanto a conformidade (não-conformidade).

A Tabela 3 destaca os cenários em que há maior discrepância nas porcentagens de amostras aceitas entre os dois métodos testados. Esta tabela foi obtida pela diferença entre os valores apresentados nas Tabelas 2 e 1, respectivamente.

Tabela 1: Porcentagens dos valores aceitos no modelo assimétrico

		Precisão										
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
	-5	95,4%	95,4%	95,6%	95,3%	95,4%	95,5%	95,6%	95,5%	95,4%	95,5%	95,4%
	-4	95,3%	95,4%	95,4%	95,2%	95,4%	95,3%	95,5%	95,6%	95,5%	95,4%	95,5%
	-3	95,6%	95,4%	95,3%	95,4%	95,5%	95,6%	95,5%	95,4%	95,5%	95,4%	95,4%
	-2	95,5%	95,5%	95,3%	95,4%	95,7%	95,5%	95,5%	95,4%	95,5%	95,6%	95,3%
	-1	95,6%	95,6%	95,5%	95,6%	95,4%	95,5%	95,3%	95,4%	95,5%	95,4%	95,6%
	0	95,4%	95,6%	95,5%	95,5%	95,5%	95,4%	95,4%	95,5%	95,4%	95,4%	95,4%
	1	95,4%	95,5%	95,7%	95,4%	95,4%	95,4%	95,5%	95,6%	95,4%	95,5%	95,5%
	2	95,6%	95,3%	95,5%	95,4%	95,3%	95,4%	95,7%	95,5%	95,5%	95,4%	95,5%
	3	95,7%	95,3%	95,5%	95,5%	95,5%	95,5%	95,3%	95,6%	95,5%	95,6%	95,5%
	4	95,5%	95,5%	95,5%	95,4%	95,6%	95,3%	95,7%	95,3%	95,5%	95,3%	95,4%
Exatidão	5	95,3%	95,5%	95,6%	95,5%	95,4%	95,5%	95,5%	95,4%	95,4%	95,5%	95,5%

Tabela 2: Porcentagens dos valores aceitos no modelo simétricos

		Precisão										
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
	-5	99,8%	99,8%	99,7%	99,3%	98,9%	98,4%	98,0%	97,5%	97,0%	96,6%	96,4%
	-4	99,3%	99,2%	98,9%	98,4%	98,0%	97,4%	97,0%	96,6%	96,3%	96,0%	96,0%
	-3	98,3%	98,1%	97,7%	97,2%	96,9%	96,5%	96,2%	95,8%	95,7%	95,8%	95,5%
	-2	96,6%	96,5%	96,2%	95,9%	96,1%	95,6%	95,6%	95,4%	95,5%	95,6%	95,4%
	-1	95,6%	95,7%	95,6%	95,6%	95,4%	95,5%	95,5%	95,3%	95,5%	95,5%	95,5%
	0	95,4%	95,6%	95,5%	95,5%	95,5%	95,4%	95,4%	95,5%	95,4%	95,4%	95,4%
	1	95,5%	95,6%	95,5%	95,4%	95,5%	95,4%	95,6%	95,6%	95,4%	95,5%	95,6%
	2	96,7%	96,4%	96,3%	95,9%	95,9%	95,7%	95,9%	95,6%	95,6%	95,5%	95,5%
	3	98,3%	98,1%	97,8%	97,3%	96,8%	96,3%	96,0%	96,1%	95,8%	95,9%	95,6%
	4	99,4%	99,2%	99,0%	98,4%	98,1%	97,3%	97,1%	96,4%	96,3%	96,0%	96,0%
Exatidão	5	99,8%	99,8%	99,6%	99,3%	98,9%	98,5%	97,8%	97,4%	97,0%	96,7%	96,4%

Tabela 3: Diferença entre as porcentagens dos valores aceitos no modelo simétrico e assimétrico

		Precisão										
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
	-5	4,4%	4,4%	4,0%	4,0%	3,5%	2,9%	2,4%	2,0%	1,5%	1,1%	1,0%
	-4	4,0%	3,8%	3,5%	3,3%	2,5%	2,0%	1,5%	1,1%	0,8%	0,6%	0,5%
	-3	2,7%	2,7%	2,4%	1,8%	1,4%	0,9%	0,6%	0,4%	0,2%	0,3%	0,1%
	-2	1,1%	1,0%	0,9%	0,5%	0,4%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%
	-1	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	-0,1%	0,0%	0,1%	-0,1%
	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	0,1%	0,1%	-0,2%	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	2	1,2%	1,1%	0,8%	0,5%	0,6%	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%
	3	2,6%	2,8%	2,3%	1,8%	1,4%	0,8%	0,7%	0,6%	0,3%	0,3%	0,1%
	4	3,8%	3,7%	3,5%	3,0%	2,5%	2,1%	1,5%	1,0%	0,8%	0,7%	0,5%
Exatidão	5	4,5%	4,3%	4,1%	3,8%	3,5%	3,0%	2,4%	2,0%	1,6%	1,2%	1,0%

Tolerância de 10%, comparação com os valores reais e os limites estabelecidos nos modelos simétricos e assimétricos:

De acordo com a 6ª edição da farmacopeia brasileira, há variação dos limites de tolerância aceitos. Isso acontece de acordo com a forma farmacêutica, número de dose e o peso médio do medicamento, no entanto, estabelecemos o limite de 10% por ser um limite bastante comum.

Os valores reais, construídos na primeira etapa do projeto, foram comparados a um limite superior (110) e um limite inferior de (90). A partir disso, foi calculado a porcentagem dos valores que estão entre os limites determinados. Classificamos as amostras dentro dos limites determinados como “IN” e as fora dos limites como “OUT”.

Comparamos os mesmos limites inferiores e superiores determinados, respectivamente 90 e 110, com os limites construídos a partir dos modelos simétricos e assimétrico.

Ou seja, consideramos os limites aceitos quando as duas condições eram respeitadas: valores dos limites inferiores iguais ou maiores que 90 e limites superiores menores ou iguais a 110. Quando as condições foram respeitadas classificamos a linha com “IN” e quando não como “OUT”.

Esse procedimento foi repetido variando os parâmetros de precisão (entre 0 e 5 = 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5 e 5) e exatidão (entre -5 e 5 = -5; -4, -3; -2; -1; 0; 1; 2; 3; 4; 5). Em todas as combinações possíveis.

Com isso, foram construídas 3 colunas com os valores como “IN” ou “OUT” dos Valores Reais; Limites superiores e inferiores simétricos; Limites Superiores e inferiores assimétricos.

A partir dessas três colunas foram construídas outras duas colunas para medir a concordância dos resultados simétricos e assimétricos com os valores reais. Com isso, quando a classificação (“IN” ou “OUT”) dos limites simétricos ou assimétricos concordavam com a classificação atribuída aos valores reais classificávamos a amostra como “OK” caso contrário “Not OK”. Os resultados de tais comparações podem ser observados nas tabelas 4, 5 e 6.

Na tabela 4, observam-se as porcentagens da concordância de classificação das amostras reais e do modelo simétrico, variando a precisão e a exatidão. Pode-se observar que quanto menor a variação de precisão e exatidão maior a concordância entre os resultados.

Tabela 4: Porcentagem de amostras reais e do modelo simétrico em concordância nos diferentes cenários de precisão e exatidão.

		Precisão										
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Exatidão	-5	20,8%	21,3%	21,2%	21,3%	21,2%	21,3%	21,4%	21,3%	21,1%	21,1%	21,2%
	-4	30,0%	29,5%	28,3%	25,5%	22,9%	20,9%	21,3%	21,2%	20,8%	21,2%	21,4%
	-3	45,9%	45,2%	43,7%	40,1%	36,5%	32,1%	26,1%	21,3%	21,2%	20,9%	20,8%
	-2	60,3%	59,4%	57,1%	53,2%	48,5%	42,7%	36,4%	30,1%	22,5%	21,4%	21,1%
	-1	70,6%	69,2%	66,7%	62,3%	56,9%	50,7%	43,6%	35,8%	28,2%	21,3%	21,2%
	0	74,2%	73,2%	70,9%	66,1%	60,1%	53,2%	46,3%	37,9%	29,9%	22,2%	20,9%
	1	70,5%	69,4%	66,5%	62,4%	56,7%	50,5%	43,3%	36,0%	27,9%	21,4%	21,2%
	2	60,1%	59,2%	57,0%	53,4%	48,7%	42,2%	36,2%	29,9%	22,3%	21,2%	21,0%
	3	45,7%	45,0%	43,5%	40,2%	36,5%	31,5%	26,4%	21,3%	21,0%	21,3%	20,9%
	4	30,5%	29,9%	28,4%	26,0%	22,7%	21,1%	21,5%	21,4%	20,8%	21,0%	20,9%
	5	21,0%	21,3%	21,1%	21,1%	20,8%	20,9%	21,1%	20,9%	21,2%	20,9%	21,0%

Na tabela 5 Podemos observar a porcentagem da concordância de classificação das amostras reais e do modelo assimétrico, variando a precisão e a exatidão. Pode-se observar que quanto menor a variação de precisão maior a concordância entre os resultados, no entanto a exatidão interfere muito pouco nos resultados. Isso pode ser explicado pelo fato do modelo de incerteza assimétrico corrigir o viés (“bias”) observado.

Tabela 5: Porcentagem de amostras reais e do modelo assimétrico em concordância nos diferentes cenários de precisão e exatidão.

		Precisão										
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Exatidão	-5	74,0%	73,2%	70,7%	65,8%	59,9%	53,6%	46,2%	38,3%	30,0%	22,2%	21,2%
	-4	74,1%	73,3%	70,2%	65,6%	60,1%	52,9%	46,0%	38,2%	29,8%	22,4%	21,4%
	-3	74,3%	73,1%	70,5%	65,9%	60,2%	53,8%	45,5%	38,1%	30,1%	22,2%	20,8%
	-2	74,6%	73,4%	70,5%	65,7%	60,0%	53,2%	45,8%	38,5%	30,0%	22,7%	21,1%
	-1	74,4%	73,3%	70,6%	65,8%	59,8%	53,6%	46,3%	38,2%	30,2%	22,6%	21,2%
	0	74,2%	73,2%	70,9%	66,1%	60,1%	53,2%	46,3%	37,9%	29,9%	22,2%	20,9%
	1	74,4%	73,3%	70,0%	65,9%	60,0%	53,4%	45,8%	38,4%	29,9%	22,6%	21,2%
	2	74,2%	73,1%	70,7%	66,1%	60,3%	52,9%	45,6%	38,2%	29,8%	22,4%	21,0%
	3	74,2%	73,3%	70,6%	65,6%	60,0%	53,3%	45,8%	38,1%	30,1%	22,5%	20,9%
	4	74,3%	73,2%	70,7%	65,7%	60,1%	53,0%	46,3%	38,1%	29,8%	22,3%	20,9%
	5	74,4%	73,6%	70,5%	65,7%	60,2%	53,3%	46,1%	38,1%	30,4%	22,2%	21,0%

Na tabela 6 temos a subtração dos valores da tabela que contempla o modelo assimétrico pelos valores da tabela que contempla o modelo simétrico. Tal construção demonstra que, quanto maior a variação de precisão, maior a concordância nos resultados. Logica oposta é observada com a Exatidão que, quanto menor, maior a concordância entre os resultados. No entanto, no quadro geral, observasse que o modelo assimétrico é igual ou superior em concordância com a comparação com os valores reais em todos os cenários.

Tabela 6: Subtração da tabela 5 pela tabela 4

		Precisão										
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Exatidão	-5	53,3%	51,9%	49,6%	44,6%	38,7%	32,3%	24,8%	17,0%	8,9%	1,1%	0,0%
	-4	44,1%	43,8%	41,9%	40,0%	37,2%	32,0%	24,7%	17,0%	9,0%	1,2%	0,0%
	-3	28,4%	27,9%	26,9%	25,7%	23,7%	21,7%	19,4%	16,8%	8,9%	1,3%	0,0%
	-2	14,3%	14,0%	13,4%	12,6%	11,5%	10,4%	9,4%	8,3%	7,5%	1,3%	0,0%
	-1	3,8%	4,1%	3,8%	3,5%	2,8%	2,9%	2,7%	2,4%	2,0%	1,3%	0,0%
	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	3,9%	3,9%	3,5%	3,5%	3,3%	3,0%	2,5%	2,4%	2,0%	1,2%	0,0%
	2	14,1%	13,9%	13,7%	12,8%	11,6%	10,7%	9,4%	8,3%	7,4%	1,2%	0,0%
	3	28,5%	28,3%	27,1%	25,4%	23,5%	21,8%	19,4%	16,8%	9,1%	1,2%	0,0%
	4	43,8%	43,3%	42,3%	39,7%	37,4%	32,0%	24,8%	16,7%	9,0%	1,3%	0,0%
	5	53,3%	52,3%	49,4%	44,6%	39,5%	32,3%	25,0%	17,2%	9,1%	1,3%	0,0%

Limites superiores e Inferiores:

Calculamos, posteriormente, a média da diferença entre a tolerância dos limites superiores e inferiores aceitos, tanto no modelo simétrico quanto no modelo assimétrico. Para isso variamos os parâmetros de precisão e exatidão. Foi estabelecida para as tabelas 7, 8 e 9 o limite de até 16% como valores ótimos representados com a cor verde e valores superiores a 16% como vermelho. Isso porque o desvio padrão determinado nas amostras foi 8%. Multiplicamos este valor por 2, ou seja, totalizando 16%, para contemplar o limite superior e o limite inferior (com 95% de nível de confiança).

Abaixo podemos observar a tabela 7 que apresenta a diferença entre os limites superiores e inferiores no modelo simétrico. Nota-se que quanto menor a variação na precisão e na exatidão, menor a diferença entre os limites inferiores e superiores.

Tabela 7: Diferença entre os limites superiores e inferiores no modelo simétrico

		Precisão											
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	
Exatidão	-5	21,5	21,6	21,9	22,4	23,0	23,7	24,7	25,7	26,8	28,1	29,4	
	-4	17,9	18,0	18,3	18,9	19,6	20,5	21,5	22,7	24,0	25,4	26,8	
	-3	14,4	14,6	15,0	15,6	16,5	17,5	18,8	20,1	21,5	23,1	24,7	
	-2	11,3	11,5	12,0	12,8	13,9	15,1	16,5	18,0	19,6	21,3	23,0	
	-1	8,9	9,2	9,8	10,8	12,0	13,4	15,0	16,6	18,3	20,1	21,9	
	0	8,0	8,2	8,9	10,0	11,3	12,8	14,4	16,1	17,9	19,7	21,5	
	1	8,9	9,2	9,8	10,8	12,0	13,4	15,0	16,6	18,3	20,1	21,9	
	2	11,3	11,5	12,0	12,8	13,9	15,1	16,5	18,0	19,6	21,3	23,0	
	3	14,4	14,6	15,0	15,6	16,5	17,5	18,8	20,1	21,5	23,1	24,7	
	4	17,9	18,0	18,3	18,9	19,6	20,5	21,5	22,7	24,0	25,4	26,8	
	5	21,5	21,6	21,9	22,4	23,0	23,7	24,7	25,7	26,8	28,1	29,4	

Abaixo na tabela 8 é apresentada a diferença entre os limites superiores e inferiores no modelo assimétrico. Nota-se que a variação na exatidão não interfere nos resultados, no entanto, quanto menor a variação na precisão, menor a diferença entre os limites inferiores e superiores. Isso confere ao modelo assimétrico maior abrangência de resultados iguais ou inferiores a 16. É notável também que, como um todo a faixa de valores aceitos no modelo assimétrico é menor.

Sobreposições dos resultados das tabelas 1 e 2 com as tabelas 7 e 8

As tabelas 1 e 2 demonstraram a porcentagem dos valores aceitos nos modelos simétrico e assimétrico, respectivamente, nos diferentes cenários expressos. Por sua vez, as tabelas 7 e 8 demonstram a abrangência dos limites inferiores e superiores, respectivamente nos modelos simétricos e assimétricos. Nas quatro tabelas foram determinados parâmetros de valores que seriam aceitos, ou não, deste modo os valores aceitos foram coloridos de verde e os não aceitos de vermelho.

Com isso, a tabela 10 é uma sobreposição das tabelas 1 e 7 (modelo simétrico) para identificar quando os dois critérios principais definidos neste trabalho estão dentro dos parâmetros definidos (nível de confiança de 95% e intervalo de até 16%). Isso se faz importante para entender em quais faixas de variação de precisão e exatidão os modelos se mostram mais robusto. Pode-se observar a partir da leitura da tabela que, no modelo simétrico encontramos maior robustez nos resultados quando a variação na precisão é igual ou inferior a 3 e a variação na exatidão está entre -1 e 1.

Tabela 10: Análise de Robustez: Combinação de Critérios nos Modelos Simétricos

		Precisão											
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	
Exatidão	-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	-2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Seguindo os mesmos parâmetros utilizados para construir a tabela 10, se fez a tabela 11 que foi obtida a partir da sobreposição das tabela 2 e 8, portanto aquelas que contemplam os resultados obtidos com o modelo assimétrico. Assim, podemos observar que temos valores robustos quando a variação da precisão é igual ou inferior a 3, semelhante aos resultados obtidos com o modelo simétrico; no entanto a exatidão

não afetou os resultados. Observamos assim uma maior abrangência de cenários com resultados robustos no modelo assimétrico.

Tabela 11: Análise de Robustez: Combinação de Critérios nos Modelos assimétricos

[illegible]

A tabela 12 é a sobreposição das tabelas 10 e 11, sendo que nessa tabela podemos observar quando tanto o modelo simétrico quanto o modelo assimétrico são confiáveis, a partir dos critérios determinados (nível de confiança de 95% e intervalo de até 16%). Nota-se que é idêntica a tabela 10, portanto a partir das simulações temos que, sempre que o valor for robusto no modelo simétrico, será também no modelo assimétrico, tendo este último maior abrangência de valores confiáveis.

Tabela 12: Comparação de Robustez entre Modelos Simétrico e Assimétrico

[illegible]

Conclusão

Com este trabalho foi possível evidenciar as diferenças nos modelos de incerteza de medição, simétrico e assimétrico, nas avaliações quantitativas da qualidade dos medicamentos. Com isso, percebemos o impacto significativo nas possíveis tomadas de decisão que a escolha do modelo pode trazer à conformidade dos fármacos. Observamos a partir dos resultados que o modelo assimétrico tende a oferecer uma abordagem mais confiável e precisa, sobretudo quando há menor variação na precisão e na exatidão. O modelo assimétrico traz uma menor superestimativa do intervalo de confiança, o que pode reduzir erros com relação à conformidade dos lotes. Outro fator importante observado foi a maior concordância entre os valores reais e os valores estimados nos modelos assimétricos, em relação ao simétrico. Assim, o modelo assimétrico apresenta uma maior abrangência de valores confiáveis.

Deste modo, foi possível observar evidências de que o modelo assimétrico de incerteza pode fornecer uma base mais sólida na avaliação da qualidade dos medicamentos e assim trazer maior segurança e eficácia às indústrias farmacêuticas e aos pacientes.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 jul. 2017.
3. U.S. Pharmacopeia. United States Pharmacopeia 44 - National Formulary 39 (USP 44-NF 39). Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2021.
4. Maria Luiza de Godoy Bertanha e Felipe Rebello Lourenco. Risk of false pharmaceutical equivalence (non-equivalence) decisions due to measurement uncertainty. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Jul, 2021.
5. Williams, Alex e Magnusson Bertil Use of Uncertainty Information in Compliance Assessment. Eurachem/CITAC Guide, 2021.

Documento assinado digitalmente
 ALISSON FELIPE BEZERRA MARTINS
Data: 20/05/2024 09:30:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Data e assinatura do aluno(a)

Documento assinado digitalmente
 FELIPE REBELLO LOURENCO
Data: 14/05/2024 03:49:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Data e assinatura do orientador(a)

Anexo:

O link anexado abaixo contém o arquivo em Microsoft Excel com os dados construídos para as análises apresentadas neste Trabalho de Conclusão de Curso.

Link: (TCC).<https://1drv.ms/x/s!At3XsOOvBhV2goMc0IkTje82ginoRw?e=JowfNr>