

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

GESTÃO DE RESULTADOS NÃO CONFORMES NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA: ABORDAGENS E DESAFIOS

Deborah Valeriano Campos

Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia e Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador: Felipe Rebello Lourenço

São Paulo
2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Gislene Campos, minha mãe, e ao Waldir Valeriano da Silva, meu pai, por me apoiarem, por acreditarem em mim e por serem minha rede de apoio, para que a realização de um sonho de uma graduação na USP se tornasse realidade.

Agradeço a Maria Conceição Silva Campos, minha avó, por ter me criado com tanto zelo e amor, e acredito que ela se orgulharia dessa realização.

Agradeço ao meu grande amigo Januário por todos os seus ensinamentos e pelo seu exemplo que me incentivou a ir atrás dos meus sonhos.

Agradeço ao professor Felipe Rebello Lourenço por ter me inspirado e ter doado o seu tempo com excelência para a realização desse projeto.

Agradeço a todos os meus amigos, que fizeram a graduação ser mais leve e me incentivaram e me inspiraram a ser uma pessoa e profissional melhor.

E por fim, mas não menos importante, dedico essa realização a minha grande amiga Pilar, que hoje já não está mais entre nós, mas que durante toda a graduação me acompanhou em meus desafios e conquistas, sempre me apoiando e me repreendendo quando necessário.

“Eu sei que a vida devia ser bem melhor e será. Mas isso não impede que eu repita: é bonita” — Gonzaguinha, O Que É, O Que É?

RESUMO:

A preocupação com a qualidade dos medicamentos a serem consumidos é a prioridade para qualquer indústria farmacêutica. Diversos órgãos regulamentadores fiscalizam periodicamente e rigorosamente todo o setor farmacêutico, principalmente o controle de qualidade, este setor é o responsável por analisar minuciosamente cada lote produzido. Cada produto possui um método específico com análises físico-químicas que avaliam se o medicamento atende às suas especificações. Com isso, o principal objetivo do controle de qualidade é detectar erros de produção e impedir que produtos impróprios para consumo cheguem ao paciente e o maior desafio da indústria é a ocorrência de resultados fora de especificação (Out of Specification, OOS). Portanto, este projeto tem como objetivo auxiliar na investigação analítica, por meio de avaliação de resultados para determinar se o resultado encontrado é um problema produtivo ou analítico, por meio de simulação de Monte Carlo.

Palavras-chaves: Controle de qualidade; investigação Analítica; levotiroxina; OOS; simulação de Monte Carlo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGIA.....	7
4. CONTROLE DE QUALIDADE: SEU HISTÓRICO E SUA IMPORTÂNCIA.....	8
4.1 Histórico do Controle de Qualidade Farmacêutico.....	8
4.2 Importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica.....	9
5. GESTÃO DE RESULTADOS FORA DE ESPECIFICAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	9
5.1 Definição e Conceito de Resultado Fora de Especificação (OOS).....	10
5.2 Causas Comuns de Resultados Fora de Especificação.....	10
5.3 Etapas da Investigação de Resultados Fora de Especificação (OOS).....	11
5.4 Regulamentações Aplicáveis.....	12
5.5 Importância da Gestão de Resultados Fora de Especificação para a Qualidade e Segurança do Produto.....	12
6. LEVOTIROXINA SÓDICA: CARACTERÍSTICAS E DESAFIOS ANALÍTICOS.....	13
6.1 Visão Geral da Levotiroxina.....	13
6.2 Análises Realizadas na Levotiroxina: Importância e Finalidade.....	14
6.3 Fatores que Geram Resultados Fora de Especificação na Levotiroxina Sódica.....	15
6.4 Aplicação da Investigação Analítica em Casos de OOS da Levotiroxina.....	15
7. MÉTODO DE MONTE CARLO: APLICAÇÃO NA INVESTIGAÇÃO DE RESULTADOS FORA DE ESPECIFICAÇÃO.....	16
7.1 O que é o Método de Monte Carlo.....	16
7.2 Aplicações do Método na Indústria Farmacêutica.....	17
7.3 Utilização do Método de Monte Carlo em Investigações Analíticas.....	17
7.4 Exemplo de Aplicação Prática.....	18
8. CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS.....	21

1. INTRODUÇÃO

A eficácia e a segurança dos medicamentos produzidos é de extrema importância para a saúde pública e conseqüentemente para a indústria. A forma que são produzidos e testados antes de chegarem ao consumidor final irá garantir a qualidade do medicamento. No mundo todo há órgãos regulamentadores, que fiscalizam e monitoram todo o setor produtivo de uma indústria farmacêutica, no Brasil, quem desempenha essa função é a Anvisa.

O controle de qualidade na indústria farmacêutica é o setor responsável de analisar de forma rigorosa e criteriosa, desde o recebimento de matéria prima até cada lote produzido e estabelecer por meio de resultados analíticos se determinado produto está apto para consumo.

Cada medicamento desenvolvido tem uma longa trilha de estudo tanto farmacotécnico quanto analítico. Portanto, cada um possui um método específico com testes como, teor, uniformidade de dose ou conteúdo, peso médio, densidade, viscosidade, dissolução, produto de degradação, entre outros. Tais testes avaliam se o lote atende as especificações estabelecidas.

Obviamente, espera-se resultados dentro das especificações, porém o controle de qualidade tem por função esgotar toda e qualquer possibilidade de erro ou desvio de produção. Portanto, resultados fora de especificação (OOS - *Out-Of-Specification*) são reais e recorrentes, tornando-se um dos maiores desafios da indústria farmacêutica. Quando se obtém um resultado OOS, liga-se um sinal de alerta de que o lote em questão pode não estar conforme a especificação e assim inicia-se uma investigação analítica.

Apenas um resultado OOS não é o suficiente para uma reprovação do lote, pois existem diversas possibilidades que corroboram para tal resultado como, erro analítico, falhas em equipamentos, mão de obra e por fim erro no processo de produção. Antes de se investigar um possível erro no processo produtivo e posteriormente uma possível reprovação do lote costuma-se esgotar todas as possibilidades.

A trilha da investigação analítica é minuciosa, trabalhosa e muitas vezes desgastante. A investigação envolve a revisão de todos os registros de produção, de análise, avaliação de resultados anteriores e diálogo com os analistas responsáveis pela realização da análise.

Geralmente, esgota-se possibilidades mais prováveis que geram resultados insatisfatórios, como por exemplo, mão de obra. Todavia, na rotina laboratorial quando um resultado OOS é proveniente de um processo produtivo falho ou um método com uma margem de erro maior do que o esperado, há um gasto de tempo e investimento financeiro elevado.

Com o objetivo de auxiliar na avaliação de resultados OOS, a simulação de Monte Carlo que pode ser utilizada para avaliar a probabilidade de um resultado OOS, considerando-se a incerteza dos resultados analíticos. Essa ferramenta se utiliza de meios estatísticos para gerar-se números aleatórios, simular possíveis cenários e determinar a probabilidade de resultados.

A utilização e implementação da simulação de Monte Carlo dentro de laboratórios de controle de qualidade pode auxiliar na investigação analítica e diminuir consideravelmente o tempo gasto e os recursos investidos na determinação de uma causa raiz de uma OOS.

Além disso, a simulação de Monte Carlo pode ser utilizada de forma a facilitar processos produtivos e lapidar métodos analíticos, com o objetivo de reduzir sua variabilidade e aumentar a confiabilidade nos resultados gerados.

Neste trabalho, será investigada a aplicação do método de Monte Carlo como suporte à investigação analítica de um caso hipotético envolvendo a Levotiroxina, um medicamento de uso comum no tratamento de distúrbios da tireoide e cuja concentração deve estar rigidamente controlada. A abordagem proposta tem como foco avaliar se um desvio observado é resultado de uma falha no processo analítico ou se reflete um problema no processo produtivo, contribuindo para a tomada de decisões baseadas em dados e não apenas em julgamentos subjetivos.

Com resultados seguros e confiáveis, o controle de qualidade consegue com mais fluidez determinar a condição do produto analisado e consequentemente gerando maior rapidez em ações corretivas em processos de fabricação, revisão de

metodologia analítica, treinamentos a operadores e analistas e calibração ou qualificação de equipamentos.

2. OBJETIVOS

Analisar como o método de Monte Carlo pode ser aplicado como ferramenta estatística de apoio à investigação de resultados fora de especificação no controle de qualidade da Levotiroxina.

3. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa teórica e aplicada. Inicialmente, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre os fundamentos do controle de qualidade farmacêutico, gestão de resultados fora de especificação (OOS) e o método estatístico de Monte Carlo.

Na parte aplicada do trabalho, foi construído um exemplo prático utilizando uma planilha do Microsoft Excel para simular o comportamento do teor de Levotiroxina com base no método de Monte Carlo. Foram utilizados parâmetros fictícios, mas baseados em características reais de validação analítica (média de 100%, desvio padrão de 2%) e limites de especificação de 95% a 105%. A partir de 1000 simulações com distribuição normal, foi avaliada a probabilidade de ocorrência de resultado fora de especificação, para determinar se o desvio poderia estar relacionado à variabilidade analítica ou a uma falha de processo.

O estudo tem caráter ilustrativo e busca demonstrar a viabilidade do uso de ferramentas estatísticas simples e acessíveis como suporte à tomada de decisão na investigação de resultados fora de especificação, contribuindo para o aprimoramento do sistema da qualidade na indústria farmacêutica.

4. CONTROLE DE QUALIDADE: SEU HISTÓRICO E SUA IMPORTÂNCIA

O controle de qualidade na indústria farmacêutica é uma prática essencial para assegurar que os produtos comercializados apresentem segurança, eficácia e conformidade com padrões previamente estabelecidos. A preocupação com a qualidade dos medicamentos, contudo, foi intensificada ao longo da história por conta de incidentes que expuseram a necessidade de regulamentação mais rigorosa e métodos de controle sistematizados. A seguir, são destacados os principais marcos históricos que evidenciaram a importância da qualidade no setor farmacêutico.

4.1 Histórico do Controle de Qualidade Farmacêutico

A necessidade de existir um setor que avaliasse a qualidade dos medicamentos produzidos surgiu após episódios relacionados a falhas na segurança de medicamentos. Esses episódios impulsionaram a criação de legislações e padrões de boas práticas que determinam diretrizes, hoje, para a produção farmacêutica mundial.

As farmacopéias são as responsáveis por estabelecer os padrões de fabricação e composição dos medicamentos, a primeira foi a Farmacopéia de Londres, criada em 1619 e a Farmacopéia mais utilizada, a dos Estados Unidos, em 1820.

Como dito anteriormente, alguns episódios críticos ligados à segurança do consumo de medicamentos impulsionou a criação das legislações. Em 1937, nos Estados Unidos, o caso do *Elixir Sulfanilamida* provocou mais de 100 mortes devido ao uso de um solvente tóxico, o dietilenoglicol, em sua formulação. Este episódio levou à criação do *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (1938), que estabeleceu a obrigatoriedade de testes de segurança antes da comercialização de medicamentos.

Outro acontecimento, foi o da *Talidomida*, distribuída na década de 1950 como tratamento para enjoo matinal em gestantes. O uso do medicamento resultou em milhares de casos de malformações congênitas em recém-nascidos. O desastre da Talidomida impulsionou reformas profundas nas regulamentações farmacêuticas, exigindo comprovação científica rigorosa de eficácia e segurança antes da aprovação de novos produtos.

Atualmente, práticas como a validação de processos, a qualificação de equipamentos e a análise de matérias-primas são obrigatórias e regidas por normas de Boas Práticas de Fabricação (GMP), sob a fiscalização de órgãos reguladores como a Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

4.2 Importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica

A principal função do controle de qualidade é garantir a segurança e eficácia dos medicamentos, impactando diretamente à saúde pública. A implementação de legislações rigorosas permite a identificação de desvios de processo, prevenindo a liberação de produtos não conformes no mercado.

Além disso, o controle de qualidade é fundamental para o licenciamento e manutenção de produtos farmacêuticos, estando ligado à credibilidade da indústria junto aos órgãos reguladores e consumidores. Falhas no sistema de controle podem acarretar graves consequências, como sanções, recolhimento de lotes (recall) e danos irreparáveis à imagem da empresa.

A importância do controle de qualidade incentiva a melhoria contínua dos processos produtivos, estimula a inovação tecnológica e promove a qualidade dentro de indústrias farmacêuticas.

5. GESTÃO DE RESULTADOS FORA DE ESPECIFICAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A gestão de Resultados Fora de Especificação, chamada de Out of Specification – OOS, constitui uma das etapas mais críticas dentro do controle de qualidade na indústria farmacêutica. Qualquer resultado analítico que não atenda a especificação de um produto, seja ele matéria-prima, produto em processo ou produto acabado, deve ser imediatamente investigado. Essa investigação deve garantir que falhas não comprometam a eficácia, segurança ou integridade do medicamento, além de assegurar conformidade com as exigências regulatórias.

5.1 Definição e Conceito de Resultado Fora de Especificação (OOS)

Um resultado OOS é definido como qualquer resultado analítico que esteja fora das especificações aprovadas para um determinado teste. Isso inclui valores que estejam fora do intervalo permitido, bem como qualquer desvio estatístico que retire a confiabilidade dos dados, mesmo que dentro dos limites.

O conceito de OOS não se limita apenas aos testes realizados no produto final, mas também pode ocorrer em fases intermediárias do processo, como controle em processo, testes em matérias-primas e estudos de estabilidade.

De acordo com orientações internacionais, como a FDA e a ANVISA, a ocorrência de uma OOS deve ser tratada como um sinal de alerta. Nenhum resultado pode ser ignorado ou descartado sem uma investigação formal e documentada, que deve seguir critérios técnicos, metodológicos e estatísticos.

5.2 Causas Comuns de Resultados Fora de Especificação

Múltiplos fatores podem gerar um resultado fora de especificação, como: falhas laboratoriais, falhas de processo e problemas relacionados ao produto.

As causas mais frequentes destacam-se erros humanos durante a análise, como diluições incorretas, uso inadequado de equipamentos ou leituras equivocadas de dados. Ocorrem também problemas nos equipamentos analíticos, como descalibração, falhas de manutenção ou interferência de ruídos nos sistemas de leitura.

Além disso, existe a possibilidade de uma contaminação cruzada, caracterizada pela presença de substâncias indesejáveis na amostra, é uma causa crítica, assim como o uso de matérias-primas não conformes, fornecidas fora dos padrões de qualidade especificados. As falhas no processo de fabricação, como condições inadequadas de mistura, compressão, granulação ou revestimento, comprometem os resultados. Por fim, a instabilidade do produto, decorrente da degradação do princípio ativo por exposição à luz, umidade ou temperatura inadequadas, também pode resultar em desvios nos parâmetros analíticos.

A identificação precisa da causa raiz é essencial para direcionar ações corretivas e preventivas eficazes, evitando recorrências e assegurando a qualidade do medicamento.

5.3 Etapas da Investigação de Resultados Fora de Especificação (OOS)

A investigação de OOS é uma etapa essencial para garantir a confiabilidade dos dados analíticos e a integridade do produto farmacêutico. O processo investigativo deve ser conduzido de forma sistemática, objetiva e documentada, seguindo procedimentos operacionais padrão (POPs) previamente definidos pela empresa e em conformidade com as normas regulatórias aplicáveis.

A investigação de um OOS geralmente inicia com a fase laboratorial, na qual se verifica a existência de erros analíticos evidentes. Nesta etapa, avaliam-se condições do equipamento, cálculos realizados, integridade da amostra, desempenho dos reagentes e observância das instruções do método analítico. Caso seja identificada uma falha clara e justificável, o resultado pode ser invalidado com base técnica, devendo-se repetir a análise.

Se a fase laboratorial não indicar erro aparente, a investigação avança para a próxima fase, que busca desvios de processo, falhas na cadeia de suprimentos, manuseio inadequado de materiais ou problemas ambientais. Esta etapa requer a participação multidisciplinar de áreas como produção, qualidade, engenharia, validação e até fornecedores, quando necessário.

Durante a investigação, pode-se realizar uma retestagem ou reanálise, desde que tecnicamente justificada e aprovada formalmente. Contudo, o simples fato de um novo resultado estar dentro da especificação não invalida automaticamente o primeiro resultado fora de especificação. Toda a análise deve estar embasada em critérios técnicos e estatísticos para garantir sua validade.

Ao final, a conclusão da investigação deve identificar claramente a causa raiz, definir se o lote impactado está apto ou não para liberação e estabelecer ações corretivas e preventivas (CAPA) para evitar recorrências. O relatório da investigação deve ser devidamente revisado, aprovado e arquivado, estando disponível para auditorias internas e externas.

5.4 Regulamentações Aplicáveis

A gestão de OOS é regulamentada por órgãos nacionais e internacionais, com o objetivo de garantir que todas as análises de controle de qualidade sejam confiáveis, rastreáveis e condizentes com a realidade do processo produtivo. O tratamento adequado de resultados OOS é uma exigência para a liberação de lotes e manutenção da conformidade regulatória das empresas farmacêuticas.

No Brasil, a ANVISA estabelece diretrizes específicas por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301/2019, que trata das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Essa resolução determina que todas as investigações de desvios, incluindo os relacionados a resultados analíticos fora de especificação, devem ser conduzidas de forma documentada, com registro claro das etapas realizadas, identificação da causa raiz e implementação de ações corretivas e preventivas eficazes.

As Boas Práticas de Fabricação (GMP) reforçam a obrigatoriedade de investigação de qualquer resultado que não esteja em conformidade com as especificações predefinidas. O não cumprimento desses requisitos pode levar à rejeição de lotes, aplicação de medidas legais, suspensão de autorizações de fabricação e, em casos graves, retirada de produtos do mercado (recall).

As regulamentações demonstram que é um requisito legal e ético para garantir a segurança do paciente e a credibilidade do setor farmacêutico.

5.5 Importância da Gestão de Resultados Fora de Especificação para a Qualidade e Segurança do Produto

A gestão eficaz de resultados fora de especificação é fundamental para a manutenção da qualidade do medicamento, proteção da saúde pública e preservação da integridade dos processos produtivos na indústria farmacêutica. Cada resultado OOS é importante pois pode indicar falhas críticas que comprometam a eficácia terapêutica, a segurança do paciente ou a estabilidade do produto ao longo do tempo.

A abordagem adequada de um OOS permite a identificação precoce de desvios e a implementação de ações corretivas e preventivas eficazes, reduzindo o risco de reincidência. Além disso, fortalece a rastreabilidade e a transparência do sistema de qualidade, garantindo que todas as decisões, a reprovação ou liberação de um lote, sejam baseadas em dados confiáveis e análises bem fundamentadas.

Do ponto de vista regulatório, o gerenciamento apropriado de OOS demonstra conformidade com as exigências das agências sanitárias e contribui para a construção de uma reputação sólida junto a autoridades e consumidores.

Por fim, a gestão de resultados fora de especificação é uma obrigação normativa e também estimula a excelência industrial e da confiança do público nos medicamentos disponíveis no mercado.

6. LEVOTIROXINA SÓDICA: CARACTERÍSTICAS E DESAFIOS ANALÍTICOS

6.1 Visão Geral da Levotiroxina

A Levotiroxina sódica é um fármaco amplamente utilizado no tratamento de distúrbios da tireoide, especialmente o hipotireoidismo. Trata-se de uma forma sintética do hormônio tiroxina (T4), naturalmente produzido pela glândula tireoide. Sua função principal é regular o metabolismo celular, afetando processos como crescimento, desenvolvimento neurológico e termorregulação. A deficiência desse hormônio, quando não corrigida, pode levar a diversas complicações clínicas, incluindo letargia, ganho de peso, depressão e, em casos extremos, coma mixedematose.

A administração de Levotiroxina repõe os níveis hormonais em déficit, restabelecendo o equilíbrio metabólico. Por ser um hormônio com ação sistêmica, seu uso exige controle rigoroso de dosagem. A individualização da terapia é fundamental, visto que pequenas variações na concentração do princípio ativo podem impactar significativamente a resposta clínica. Isso torna a Levotiroxina um fármaco com limites de especificação reduzido, exigindo qualidade analítica extremamente rigorosa e processos produtivos altamente controlados.

No contexto da indústria farmacêutica, a produção e o controle de qualidade da Levotiroxina apresentam desafios especialmente relacionados à sua baixa dosagem, em microgramas, instabilidade química e suscetibilidade à degradação.

6.2 Análises Realizadas na Levotiroxina: Importância e Finalidade

Devido à sensibilidade da Levotiroxina sódica e sua administração em doses extremamente baixas, o controle analítico desse medicamento é um processo crítico e altamente exigente. Neste produto é realizada a análise de teor que determina a quantidade exata de princípio ativo presente no comprimido. Como sua faixa de especificação é pequena, qualquer variação no teor pode resultar em efeitos adversos ou falha terapêutica. Por isso, são aplicados métodos cromatográficos de alta sensibilidade, como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), frequentemente com detecção por UV.

Também é realizada a análise de uniformidade de conteúdo, visando assegurar que cada comprimido contenha uma quantidade uniforme de Levotiroxina, para garantir que cada comprimido tenha a dose necessária para o tratamento do paciente.

A análise de dissolução determina a capacidade do comprimido de liberar o princípio ativo em condições simuladas do trato gastrointestinal. Resultados fora de especificação nessa análise podem indicar falhas principalmente no processo de fabricação, comprometendo a biodisponibilidade do medicamento. A dissolução é especialmente crítica para a Levotiroxina, pois esta análise está diretamente ligada à absorção e eficácia clínica do medicamento.

Por fim, a análise de impurezas e produtos de degradação também é exigida pela farmacopéia, devido a sua degradação em presença de luz, umidade e temperatura. Este teste indicará se há falhas no processo produtivo ou no armazenamento.

O conjunto dessas análises determinam a conformidade do lote e estabelece se o produto está liberado ou não para comercialização. E desta forma, as investigações analíticas devem ocorrer sempre que houver uma OOS, visando identificar a origem do problema.

6.3 Fatores que Geram Resultados Fora de Especificação na Levotiroxina Sódica

Conforme dito anteriormente, devido a seu caráter sensível, resultados fora de especificação podem ocorrer com certa frequência, exigindo atenção entre os setores de produção, controle de qualidade e garantia da qualidade.

Os erros analíticos são uma das principais causas de OOS devido ao fato que a concentração do ativo é baixa. Com isso, qualquer desvio na calibração dos equipamentos, preparo de padrões ou manuseio da amostra pode gerar resultados inconsistentes.

O princípio ativo também pode sofrer degradação e o armazenamento incorreto da matéria-prima e o acondicionamento do produto final pode acarretar em sua degradação. A degradação pode gerar perda no teor e aumento de impurezas, impactando diretamente em resultados fora de especificação.

Problemas relacionados ao processo de fabricação, principalmente na homogeneidade da formulação e na compressão dos comprimidos, pode afetar negativamente nas análises de uniformidade e dissolução.

Além disso, problemas relacionados à falta de treinamento dos funcionários, consumíveis inapropriados na produção ou no uso das análises também impactam em resultados não conformes.

Todos esses fatores exigem, então, que todo o processo produtivo e de liberação seja integrado e que todas as investigações analíticas sejam minuciosamente estudadas.

6.4 Aplicação da Investigação Analítica em Casos de OOS da Levotiroxina

A investigação analítica no caso da Levotiroxina devem ser minuciosas, criteriosas e documentadas rigorosamente, garantindo a rastreabilidade e a eficácia do medicamento.

Em um primeiro momento, é necessário verificar se o procedimento analítico foi realizado corretamente, se todos os equipamentos utilizados estão devidamente

calibrados e verificados, se os reagentes e padrões estão apropriados para uso e se o analista está devidamente treinado para a realização da análise. Por se tratar de um fármaco de dosagem extremamente baixa, qualquer pequeno erro nessas etapas pode comprometer o resultado. Por isso, é essencial revisar os registros brutos, os cromatogramas, os cálculos realizados e o histórico dos instrumentos utilizados.

Caso não sejam encontrados erros óbvios à realização da análise, à próxima etapa deverá envolver a produção. Deve-se avaliar se houve desvios no processo de fabricação, como oscilação fora dos parâmetros aceitáveis de temperatura e umidade, erro na pesagem ou compressão ou o não seguimento dos procedimentos operacionais. No caso da Levotiroxina, a estabilidade do princípio ativo e a homogeneidade da mistura são aspectos críticos, frequentemente associados a OOS em parâmetros como teor, dissolução ou impurezas.

A retestagem pode ocorrer, desde que seja devidamente justificada, com embasamento técnico. Caso o reteste seja satisfatório, este não anula o primeiro resultado, então a investigação deverá justificar quais foram os erros corrigidos para se obter um resultado satisfatório.

7. MÉTODO DE MONTE CARLO: APLICAÇÃO NA INVESTIGAÇÃO DE RESULTADOS FORA DE ESPECIFICAÇÃO

7.1 O que é o Método de Monte Carlo

O método de Monte Carlo é uma técnica estatística baseada na repetição de experimentos aleatórios para modelar fenômenos incertos. Desenvolvido durante a Segunda Guerra Mundial no contexto de estudos nucleares, recebeu esse nome em referência ao famoso cassino de Mônaco, por seu uso intensivo de sorteios aleatórios. A essência do método consiste em utilizar simulações computacionais para gerar possíveis cenários a partir de variáveis probabilísticas, possibilitando a análise de padrões de comportamento e a estimativa de riscos ou incertezas.

A principal vantagem está na sua capacidade de simular o comportamento de sistemas reais sem necessidade de soluções determinísticas, tornando-o uma ferramenta poderosa na tomada de decisões técnicas.

Essa técnica tem sido amplamente utilizada em diferentes áreas do conhecimento, como física, engenharia, economia, meteorologia e, mais recentemente, na indústria farmacêutica. Em todos esses campos, o método se destaca como uma poderosa ferramenta de apoio à tomada de decisão baseada em risco, especialmente quando não há um modelo matemático determinístico disponível.

7.2 Aplicações do Método na Indústria Farmacêutica

Na indústria farmacêutica o método de Monte Carlo tem ganhado espaço como ferramenta estatística que permite avaliar a variabilidade de processos e medições, facilitando nas decisões relacionadas principalmente a resultados fora de especificação, já que com ele é possível avaliar incertezas de metodologias analíticas. Todo método analítico possui uma variabilidade inerente, decorrente de fatores como o equipamento utilizado, o analista, a amostragem, entre outros. O método de Monte Carlo permite simular essa variabilidade para calcular intervalos de confiança dos resultados, auxiliando na interpretação dos dados obtidos.

Outra aplicação importante está no apoio à validação de métodos e processos. Durante a validação de um método analítico ou processo produtivo, é necessário demonstrar que ele atende aos critérios de precisão, exatidão, linearidade, robustez e reprodutibilidade. Utilizando simulações estatísticas, é possível prever o comportamento do método em diferentes condições operacionais, testando sua confiabilidade e garantindo sua adequação ao uso pretendido.

Além disso, o método de Monte Carlo é extremamente útil na simulação de cenários e avaliação de risco. Ele pode ser aplicado para prever o impacto de variações nos parâmetros críticos de processo, permitindo uma gestão mais eficiente de riscos e facilitando a tomada de decisão preventiva. Dessa forma, a adoção do método de Monte Carlo contribui significativamente para o fortalecimento da cultura de qualidade e da tomada de decisão baseada em dados no setor farmacêutico.

7.3 Utilização do Método de Monte Carlo em Investigações Analíticas

Em investigações analíticas relacionadas a resultados fora de especificação, o método de Monte Carlo pode ser empregado como uma ferramenta auxiliar para compreender se o resultado obtido é compatível com a variabilidade normal do método analítico ou se indica uma possível falha no processo produtivo.

Quando um lote de medicamento apresenta um resultado OOS, uma das primeiras etapas da investigação é determinar se o valor pode ser justificado pela incerteza da medição ou se configura uma não conformidade real. O uso do método de Monte Carlo permite simular uma distribuição de resultados esperados considerando as características estatísticas do método analítico, como a média e o desvio padrão.

Por exemplo, se um método analítico apresenta uma média de 100% e um desvio padrão de 2%, é possível simular 1000 resultados que representem a distribuição esperada dos teores, assumindo uma distribuição normal. Com isso, torna-se possível calcular a frequência com que resultados abaixo de determinado valor (por exemplo, 95,0%) ocorreriam apenas devido à variabilidade do método.

Se essa frequência for extremamente baixa, conclui-se que a probabilidade de erro analítico é reduzida, e a origem do resultado provavelmente está relacionada ao processo de fabricação, como problemas na homogeneização do lote, degradação do princípio ativo, ou falhas na compressão. Dessa forma, o método de Monte Carlo se configura como uma ferramenta valiosa para orientar decisões críticas, como a necessidade de reteste, reprovação de lote ou aprofundamento da investigação.

7.4 Exemplo de Aplicação Prática

Para exemplificar a aplicação do método, consideremos um caso hipotético de teor de Levotiroxina sódica analisado por um método validado com teor nominal de 100%, e utilizando a especificação de 95% a 105% e com desvio padrão do método analítico de 2%. E nessa simulação iremos quantificar a probabilidade de um resultado fora de especificação, ou seja, menor que 95% e maior que 105%.

Com isso, na primeira coluna iremos utilizar a fórmula =INV.NORM(ALEATÓRIO();100;2) e gerar 1000 resultados aleatórios. Na segunda

coluna, iremos quantificar quantos resultados deram fora de especificação, utilizando a fórmula =CONT.SE(A2:A10001;"<95") e =CONT.SE(A2:A10001;">105"). Por fim, na última coluna iremos calcular a probabilidade dos resultados, ao dividir a quantidade de resultados insatisfatórios obtidos por 1000.

Com a simulação, foram obtidos 7 resultados abaixo de 95,0% e 2 acima de 105,0%. Essa baixa probabilidade indica que o resultado obtido dificilmente ocorreu por variabilidade do método. Assim, reforça-se a hipótese de que o desvio é de origem processual, possivelmente relacionado a falhas na pesagem dos insumos, degradação do princípio ativo, ou contaminações cruzadas.

Os resultados gerados podem ser avaliados pelo Histograma a seguir:

Histograma da simulação de monte calor

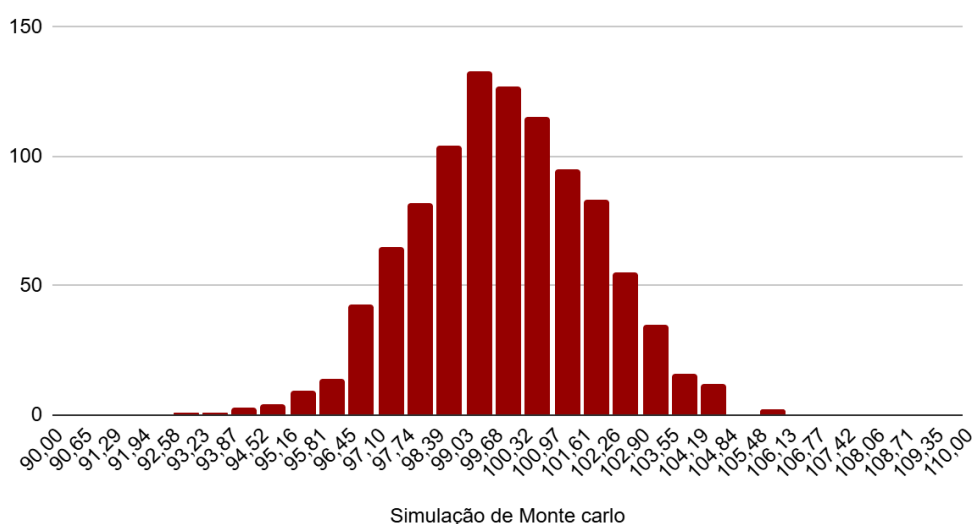


Figura 1 – Distribuição simulada do teor de Levotiroxina utilizando o método de Monte Carlo.

8. CONCLUSÃO

A gestão de resultados fora de especificação (OOS) na indústria farmacêutica é um desafio recorrente que demanda decisões técnicas criteriosas. Este trabalho explorou esse cenário sob as exigências do controle de qualidade, com foco no medicamento Levotiroxina, cuja dosagem precisa e estabilidade são cruciais para a segurança e eficácia do tratamento.

Dentre as ferramentas que podem auxiliar nesse processo, o método de Monte Carlo demonstrou ser uma alternativa estatística poderosa. Sua principal contribuição está na simulação da variabilidade normal do método analítico, possibilitando estimar com precisão a probabilidade de um resultado específico — como um desvio fora dos limites de especificação — ocorrer apenas por causas analíticas. No caso da Levotiroxina, que possui uma faixa terapêutica estreita, essa análise é fundamental para evitar conclusões precipitadas e garantir decisões mais precisas.

A simulação realizada neste estudo demonstrou como esse método pode ser aplicado com recursos acessíveis, como planilhas do Excel, e ainda assim produzir informações valiosas. Além do exemplo hipotético apresentado, o uso do método de Monte Carlo pode ser aplicado diretamente em resultados reais do controle de qualidade. Com base nos dados de validação do método (como média e desvio padrão), é possível avaliar se um resultado fora do intervalo de 95% a 105% está dentro da variabilidade esperada ou se aponta para uma falha no processo, como problemas na pesagem, degradação do princípio ativo ou falhas na mistura.

Esse tipo de aplicação fortalece a investigação analítica, contribui para a tomada de decisão baseada em risco e dados, e agrega valor ao sistema da qualidade, tornando-o mais robusto e confiável. A adoção rotineira do método de Monte Carlo nas investigações de OOS pode reduzir perdas indevidas, evitar retrabalho e garantir maior confiabilidade nas decisões técnicas, promovendo, assim, a melhoria contínua dos processos.

Em um setor onde a precisão é vital, especialmente com fármacos sensíveis como a Levotiroxina, ferramentas como essa representam um avanço na gestão da qualidade e na proteção à saúde pública.

REFERÊNCIAS

VALENTE, Taís. Avaliação de Resultados Fora de Especificação na Indústria Farmacêutica. **Periódico Tchê Química**, Porto Alegre, v. 11, n. 21, p. 42-51, 2014. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141106_165613.pdf. Acesso em: 15 ago. 2024.

A3 Pharma. OOS e OOE na indústria farmacêutica. **Blog A3 Pharma**, 27 fev. 2024. Disponível em: <https://a3analitica.com.br/bloga3pharma/2024/02/27/oos-e-ooe-na-industria-farmaceutica/#:~:text=Os%20resultados%20fora%20de%20especifica%C3%A7%C3%A3o,mesmo%20na%20qualidade%20do%20produto>. Acesso em: 15 ago. 2024.

FARMACÊUTICAS. Tudo sobre o novo guia da Anvisa de Resultados Fora da Especificação (FDE/OOS). **Portal Farmacêuticas**, 10 set. 2020. Disponível em: <https://www.farmaceuticas.com.br/tudo-sobre-o-novo-guia-da-anvisa-de-resultados-fora-da-especificacao-fde-oos/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

MARTINS, Maisa Torres; LOURENÇO, Felipe Rebello. Measurement uncertainty for < 905 > Uniformity of Dosage Units tests using Monte Carlo and bootstrapping methods – Uncertainties arising from sampling and analytical steps. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 238, 2024.

TREASY. Simulação de Monte Carlo. Disponível em: <https://www.treasy.com.br/blog/simulacao-de-montecarlo/>. Acesso em: 15 ago. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde.

Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.