

RESULTADOS FORA DA ESPECIFICAÇÃO

Ao contrário do que se pode imaginar, toda a polêmica de resultados fora da especificação não foi iniciada por nenhum órgão ligado a indústria ou equipamentos analíticos e sim criada pelo Juiz Wolin quem em 1993 foi indicado para conduzir uma ação judicial contra um fabricante de medicamentos genéricos.

Um outro fator interessante é que as investigações sobre os resultados fora da especificação ainda são o maior número de advertências emitidas pelo “FDA”, o que nos leva a crer que mesmo com todos os recursos disponíveis e tecnologias diversas, ainda possuímos dificuldades para abordar o assunto, pois a medida que prosseguimos com uma avaliação detalhada sobre esta investigação notamos a inconsistência destes relatórios e a persistência de dúvidas quanto aos resultados apresentados.

Podemos afirmar ainda que todos estes processos caminham com muita lentidão, levando-se em consideração que a dúvida levantada pelo Juiz Wolin ocorreu em 1993 e somente em 1998 o “FDA” apresentou o primeiro “draft”.

Dá-se o nome de investigação a uma avaliação detalhada aos resultados fora dos padrões pré estabelecidos nos protocolos de análises. Quer gostemos ou não, uma das maiores dificuldades para se conduzir esta investigação, é o comprometimento do investigador com o grupo de analistas e o seu comprometimento com os procedimentos existentes.

Alguns pontos devem ser abordados com detalhes pelos inspetores durante a investigação, como por exemplo:

- 1) Os valores médios fora da especificação misturados com valores dentro das especificações, para se obter a devida aprovação
- 2) Avaliação de um programa eficiente de validação de processos
- 3) Descarte de dados brutos
- 4) Como é feita a condução dos retestes múltiplos, muitas vezes não considerando um ponto final definido
- 5) Investigação realizada de forma inadequada
- 6) A falta da validação da metodologia analítica.

Independentemente da causa do erro analítico, podemos dizer que o grau de dificuldade de encontrá-la posteriormente é muito difícil e muitas vezes impossível, pois não vamos saber nunca o que aconteceu durante o processo analítico. A dependência de informações do analista é de suma importância para os resultados eficientes da investigação. A incapacidade de se identificar o erro afeta diretamente os procedimentos de reteste, todavia, não deve afetar os resultados da investigação.

Os grandes envolvidos nesta investigação são:

- 1) Os **analistas** que devem possuir a formação necessária para as atividades; devem ter experiência tanto na análise como nos equipamentos em que utiliza; treinamento para a atividade é fundamental além de habilidades nos processos analíticos.
- 2) **Reagentes** utilizados devem possuir as características especificadas na metodologia, credibilidade dos fabricantes que devem ser reconhecidos, devem possuir certificados de qualidade e seus fornecedores ou fabricantes devem ser qualificados.
- 3) **Equipamentos** têm que possuir qualificação além de terem de possuírem credibilidade junto ao meio analítico, devem possuir um plano de manutenção preventiva bem elaborados e ainda estarem dentro de um planejamento de calibração executado pelo fornecedor ou fabricante.
- 4) O **método** de análise deve ser específico para a análise e validado pelo laboratório além de ser compatível com a tecnologia existente na empresa.
- 5) O lay out do **laboratório** deve ser condizente com as análises e analistas, possuindo sistemas de segurança e estrutura para os equipamentos compatíveis com o tamanho, número de analistas e a especificidade das análises.
- 6) As **análises** devem possuir características específicas para as matérias primas, produtos acabados, semi-elaborados, granel e controles em processo.

Com esta gama de variáveis, erros óbvios podem ocorrer durante o processo o que não haveria a necessidade de uma investigação formal, todavia estes erros devem ser reconhecidos facilmente. O analista deve passar a informação imediata de uma diluição errada ou a utilização de algum instrumento que não estava adequada ao seu método analítico e comprovada imediatamente pelo supervisor do laboratório.

Caso deva se fazer uma investigação mais detalhada, a sugestão é para que se envolvam os seguintes passos:

Primeira parte da investigação: devem estar envolvidos nesta atividades o analista e seu superior imediato (supervisor) e o tempo despendido nesta primeira parte não deve ser superior a dois dias.

Nesta primeira parte devem estar inclusos em um check list os seguintes itens: interrogar o analista, verificar ou checar o método, verificar ou checar os reagentes e as soluções utilizadas, avaliação detalhada do

padrão e das amostras, verificar ou checar os equipamentos utilizados, conferir todos os cálculos, avaliar o perfil histórico, avaliar se existe a necessidade de alguma outra verificação.

Com os pontos abordados acima devemos ter em mente os seguintes pontos estratégicos para a investigação:

- O material utilizado na análise estava limpo?
- As diluições foram feitas corretamente segundo o método de análise?
- As soluções utilizadas foram as corretas e não apresentavam nenhum sinal de deterioração?
- As pipetas e os balões utilizados para as diluições estavam corretos?
- Os padrões utilizados estavam dentro do prazo de validade?
- Estavam armazenados corretamente?
- Foram utilizados para outras análises?
- O analista foi treinado para esta análise?
- Quem treinou?
- O treinamento foi correto?
- Quem acompanhou?
- O analista notou alguma anormalidade na análise?
- Algum outro analista notou alguma anormalidade em outra análise utilizando os mesmo equipamento e ou materiais e ou padrão?
- O equipamento era novo?
- Estava calibrado?
- O analista estava acostumado a trabalhar com este equipamento?
- Houve queda de energia neste período?
- As análises anteriores e posteriores apresentaram algum tipo de problema?
- Os cálculos foram conferidos com fitas de máquina impressora?

Como podemos observar temos um longo caminho pela frente antes de iniciarmos a segunda fase de nossa investigação, pois as respostas devem ser todas claras e objetivas.

Se a causa do resultado fora da especificação for atribuída realmente ao laboratório executor do teste ou da análise, poderemos então autorizar um reteste na amostra original.

Obviamente se os resultados encontrados após o reteste estão dentro das especificações, o resultado anterior pode ser invalidado. Os documentos oriundos da investigação devem conter uma conclusão e medidas corretivas devem ser elaboradas para se evitar a repetição de um novo erro. Podemos dar encerrada esta investigação.

Se nenhum erro óbvio foi detectado nesta situação em 24 horas, o supervisor deverá informar a Garantia da Qualidade e deverá se dar início a uma investigação formal.

Segunda parte da investigação: esta fase se inicia após a constatação de que nenhum erro pode ser atribuído ao laboratório de análise. Uma investigação mais aprofundada deve ser planejada e documentada.

A garantia da qualidade determinará se haverá a necessidade de novos testes serem realizados ou será necessário uma nova amostragem. Neste ponto deve-se estabelecer o número de amostras a serem testadas bem como estabelecer os critérios de avaliação e de aceitação.

A empresa deve possuir "Procedimento Operacional Padrão" especificando o número de testes por amostra, critérios de avaliação e aceitação de retestes e de reamostragem. Este POP visa facilitar o andamento da investigação e os seus critérios. Logicamente a empresa deverá ter em conta dados estatísticos de suas análises em seus diferentes produtos.

Nesta fase da investigação devemos também estar avaliando se o resultado para baixo se deve a alguma nova impureza ou se foi modificada a rota de síntese da matéria prima por um novo fornecedor

Não se identificando o erro no laboratório analítico, a investigação se estenderá ao processo de fabricação, o historio do produto tem um peso muito forte nesta fase.

Avaliação detalhada da ordem de fabricação como tempos, pesos, temperaturas, controles do processo executados, interrogar os operadores e supervisores.

Cuidados especiais devem ser dados aos "Controles de Mudança" ou "Change Control" como as mudanças que não afetam nada ou mudanças que não fazem nenhuma diferença, equipamentos quebrados ou com defeitos, instrumentos com calibração vencida ou que por algum motivo foram trocados por similares, qualificação relativa dada a um conjunto de instrumentos, medidas de redução de custos, ações corretivas

tomadas no processos produtivos e treinamentos específicos, são de suma importância nesta fase da investigação.

Deve-se ter um relatório contendo as avaliações efetuadas, resultados e conclusões sobre cada item abordado. Esta fase da investigação não deve ser superior a 20 dias.

Terceira parte da investigação: esta é a fase final da investigação onde devemos ter inclusos todos os dados do laboratório de análises e dos processos de fabricação. Devemos identificar agora qual a causa mais provável do resultado fora da especificação. Este relatório deverá indicar as ações corretivas e seus responsáveis. Devem ser avaliados também o efeito que eventualmente possa ser causado a outros lotes, a estudos de estabilidade e até mesmo aos processos de validação que eventualmente estejam em andamento na época. Esta fase não deve ultrapassar os 30 dias contados desde a data da descoberta do resultado fora da especificação.

Conclusão: As variáveis são muitas para se chegar a uma conclusão real sobre porque o resultado não deu dentro da especificação, através de uma investigação podemos chegar a um resultado que se encontre o verdadeiro motivo deste resultado, porém muitas vezes não conseguimos provar nada nem com a investigação detalhada. O que temos de ter certeza é de que os produtos que são comercializados possuem as características específicas para o qual são ministrados e com as dosagens corretas.

Por último gostaria de ressaltar algumas responsabilidades tanto de analistas como de supervisores para o sucesso de suas análises.

O **analista** deverá:

- 1) Avaliar a documentação para que esteja de acordo com as informações constantes do relatório
- 2) Verificar que o método analítico adequado foi utilizado
- 3) Reter a preparação inicial até que os resultados tenham sido todos checados
- 4) Interromper a análise assim que suspeite de algum problema e notificar o superior imediato

O **supervisor** deverá:

- 1) Assegurar de que amostras sejam manuseadas corretamente dentro do laboratório
- 2) Assegurar o treinamento dos analistas
- 3) Informar a Garantia da Qualidade quando surgir Relatório de Resultados Fora da Especificação
- 4) Executar o protocolo de reteste conforme os procedimentos vigentes
- 5) Participar da investigação do Relatório de Resultados Fora da Especificação

Nunca se esqueçam que as nossas responsabilidades vão além dos resultados analíticos ou assinaturas em certificados de análise, nosso compromisso é com exatidão e eficiência do medicamento comercializado.
